(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202391183 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.18

(22) Дата подачи заявки
2021.11.08

(51) Int. Cl. ***C12N 15/11*** (2006.01)
C12N 9/22 (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ И СПОСОБЫ, СВЯЗАННЫЕ С НИМИ

(31) **63/111,079; 63/175,036; 63/188,415; 63/196,178; 63/248,520**
(32) **2020.11.08; 2021.04.14; 2021.05.13; 2021.06.02; 2021.09.26**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/058495**
(87) **WO 2022/099159 2022.05.12**

(71) Заявитель:
УЭЙВ ЛАЙФ САЕНСИС ЛТД. (SG)

(72) Изобретатель:
Мониан Прашант, Шивалила Чикду Шакти, Мараппан Субраманиан, Варгиз Чандра, Кандасами Пачамутху, Лу Гэньлян, Юй Хуэй, Батлер Девид Чарльз Доннелл, Аппони Лучиано Энрике, Симидзу Мамору, Стэндли Стефани Мишелль, Булей Девид Джон, Хосс Эндрю Гузиор, Десай Джигар, Годфри Джек Девид, Ян Хайлинь, Ивамото Наоки, Кумарасами Джайакантхан, Ламаттина Энтони, Пу Том Ляньтан (US)

(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Среди прочего, в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды и композиции на их основе. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды и композиции применимы для модификации аденозина. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения различных состояний, нарушений или заболеваний, на которые может оказывать благоприятный эффект модификация аденозина.

202391183 A1

202391183 A1

КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ И СПОСОБЫ, СВЯЗАННЫЕ С НИМИ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка заявляет приоритет согласно одной или нескольким приоритетным заявкам, включающим предварительные заявки на патенты США №№ 63/111079, поданную 8 ноября 2020 года, 63/175036, поданную 14 апреля 2021 года, 63/188415, поданную 13 мая 2021 года, 63/196178, поданную 2 июня 2021 года, и 63/248520, поданную 26 сентября 2021 года. Полное содержание каждой из приоритетных заявок включено в данный документ посредством ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Олигонуклеотиды находят различные пути применения, например, терапевтические, диагностические и/или исследовательские пути применения. Например, олигонуклеотиды, нацеливающиеся на различные гены, могут быть применимы для лечения состояний, нарушений или заболеваний, связанных с такими генами-мишенями.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Среди прочего, в настоящем изобретении представлены разработанные олигонуклеотиды и композиции на их основе, при этом олигонуклеотиды содержат модификации (например, модификации сахаров нуклеиновых оснований и/или межнуклеотидных связей и их паттернов), как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления технологии (соединения (например, олигонуклеотиды), композиции, способы и т. д.) по настоящему изобретению (например, олигонуклеотиды, композиции на основе олигонуклеотидов, способы и т. д.) особенно применимы для редактирования нуклеиновых кислот, например, сайт-направленного редактирования в нуклеиновых кислотах (например, редактирования аденозина-мишени). В некоторых вариантах осуществления, как показано в данном документе, представленные технологии могут существенно улучшать эффективность редактирования нуклеиновых кислот, например, модификации одного или нескольких остатков A, такой как превращение A в I. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии для редактирования (например, для модификации остатка A, например, превращения A в I) в РНК. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии для редактирования (например, для модификации остатка A, например, превращения A в I) в транскрипте, например, мРНК. Среди прочего, представленные технологии обеспечивают преимущества использования эндогенных белков, таких как белки ADAR (аденозиндезаминазы, действующие на РНК) (например, ADAR1 и/или ADAR2), для редактирования нуклеиновых кислот, например, для

модификации A (например, в результате мутации по типу замены G на A). Специалистам в данной области будет понятно, что такое использование эндогенных белков позволяет избежать ряда проблем и/или обеспечить различные преимущества по сравнению с технологиями, требующими доставки экзогенных компонентов (например, белков (например, сконструированных для связывания с олигонуклеотидами (и/или их дуплексами с нуклеиновыми кислотами-мишенями) для обеспечения желаемых форм активности), нуклеиновых кислот, кодирующих белки, вирусов и т. д.).

[0004] В частности, в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды в представленных технологиях содержат полезные модификации сахаров и/или их паттерны (например, наличие и/или отсутствие определенных модификаций), модификации нуклеиновых оснований и/или их паттерны (например, наличие и/или отсутствие определенных модификаций), модификации межнуклеотидных связей и/или стереохимические особенности и/или их паттерны [например, типы, модификации и/или конфигурацию (Rp или Sp) хирального атома фосфора в составе связи и т. д.] и т. д., которые в сочетании с одним или несколькими другими структурными элементами, описанными в данном документе (например, дополнительными химическими фрагментами), могут обеспечивать высокие формы активности и/или различные желаемые свойства, например, высокую эффективность редактирования нуклеиновых кислот, высокую селективность, высокую стабильность, высокое поглощение клетками, низкую иммуностимуляцию, низкую токсичность, улучшенное распределение, улучшенную аффинность и т. д. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды обеспечивают высокую стабильность, например, по сравнению с олигонуклеотидами, имеющими высокий процент сахаров природной РНК, используемых для редактирования аденозина. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды обеспечивают высокие формы активности, например, активность редактирования аденозина. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды обеспечивают высокую селективность, например, в некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды обеспечивают селективную модификацию аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени по сравнению с другими аденозинами в той же нуклеиновой кислоте-мишени (например, кратную 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более сильную модификацию аденозина-мишени по сравнению с другим аденозином или всеми другими аденозинами в нуклеиновой кислоте-мишени).

[0005] Среди прочего, в настоящем изобретении представлены разработанные олигонуклеотиды и композиции с улучшенными свойствами и/или формами активности

по сравнению с эталонными олигонуклеотидами и композициями (например, описанными в данном документе или отмеченными в уровне техники). Например, в некоторых вариантах осуществления, как показано в данном документе, представленные олигонуклеотид и композиции могут обеспечивать улучшенные стабильность, фармакокинетические свойства, фармакодинамические свойства и/или улучшенные формы активности (например, для редактирования A на I). Различные разработанные олигонуклеотиды и композиции описаны в данном документе. Например, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды и композиции на их основе, в том числе композиции на их основе, предусматривающие олигонуклеотиды с контролируемой хиральностью, где олигонуклеотиды содержат несколько (например, 1, 2, 3, 4 или 5 или больше; в некоторых вариантах осуществления 3 или больше) нуклеозидов, независимо содержащих модификации сахаров (например, модификации 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил (например, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.), бициклические сахара (например, сахара LNA, сахара cEt и т. д.)) на их 5'- и 3'-концах. В некоторых вариантах осуществления первые несколько (например, 1, 2, 3, 4 или 5 или больше; в некоторых вариантах осуществления 3 или больше) нуклеозидов и/или последние несколько (например, 1, 2, 3, 4 или 5 или больше; в некоторых вариантах осуществления 3 или больше) нуклеозидов независимо содержат модификации сахаров. В некоторых вариантах осуществления первые 3 или более и последние 3 или более нуклеозидов независимо содержат модификации сахаров. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько межнуклеотидных связей, связанных с такими нуклеозидами, представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи, такие как фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи, как n001. В некоторых вариантах осуществления как первая, так и последняя межнуклеотидные связи независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления как первая, так и последняя межнуклеотидные связи независимо представляют собой фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления как первая, так и последняя межнуклеотидные связи независимо представляют собой n001. В некоторых вариантах осуществления они обе характеризуются контролируемой хиральностью и представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нуклеозид N_0, который содержит сахар природной ДНК (два 2'-H), сахар природной РНК или 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой нуклеозид, противоположный аденозину-мишени, при использовании олигонуклеотида для

редактирования аденозина. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_1 ("+" или отсутствие чего-либо перед числом указывает на отсчет в 5'-направлении (5'…$N_1N_0N_{-1}$… 3')) представляет собой 2'-F-модифицированный сахар, сахар природной ДНК или сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_1 представляет собой сахар ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-1} ("-" указывает на отсчет в 3'-направлении (5'…$N_1N_0N_{-1}$… 3')) представляет собой 2'-F-модифицированный сахар, сахар природной ДНК или сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-1} представляет собой сахар ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-3} представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления между N_2 и 5'-концами олигонуклеотиды содержат несколько 2'-F-модифицированных сахаров и несколько 2'-модифицированных сахаров (например, 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил, бициклических сахаров, таких как сахара LNA, сахара cEt и т. д.). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат один или несколько (например, 1-20, 1-15, 1-10, 2-15, 2-10, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше) 2'-F-блоков и один или несколько (например, 1-20, 1-15, 1-10, 2-15, 2-10, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше) разделяющих блоков в области от N_2 до их 5'-концов (например, первые домены и первые субдомены вторых доменов объединены, когда первые субдомены оканчиваются и включают N_2), где каждый нуклеозид в 2'-F-блоке независимо содержит модификацию 2'-F, каждый нуклеозид в разделяющем блоке независимо не содержит модификации 2'-F, и каждый блок независимо содержит один или несколько (например, 1-20, 1-15, 1-10, 2-15, 2-10, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше) нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления имеется два или более таких 2'-F-блоков и два или более таких разделяющих блоков. В некоторых вариантах осуществления один, или несколько, или все такие разделяющие блоки независимо связаны с двумя 2'-F-блоками. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в одном или нескольких или всех разделяющих блоках независимо содержит модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил или представляет собой бициклический сахар, такой как сахар LNA, сахар cEt и т. д. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в одном или нескольких или всех разделяющих блоках независимо содержит модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в одном или нескольких или всех разделяющих блоках независимо содержит модификацию 2'-OMe или 2'-MOE. В

некоторых вариантах осуществления каждый из таких 2'-F- и разделяющих блоков независимо содержит 1, 2, 3, 4 или 5 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления нуклеозиды, расположенные вблизи N_0, например N_2, N_1, N_0, N_{-1}, N_{-2} и т. д., не содержат больших 2'-модификаций, таких как 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления сахара N_2, N_1, N_0, N_{-1} и N_{-2} независимо представляют собой сахар природной ДНК, 2'-F-модифицированный сахар или 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый из сахаров N_1, N_0, N_{-1} представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо характеризуется контролируемой хиральностью.

[0006] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, содержащий первый домен и второй домен, где первый домен содержит одну или несколько модификаций 2'-F, и второй домен содержит один или несколько сахаров, не имеющих модификации 2'-F. В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид содержит одну или несколько хиральных модифицированных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, содержащий:

(a) первый домен и

(b) второй домен,

где первый домен содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 или более сахаров, содержащих модификацию 2'-F, и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 или более сахаров, каждый из которых независимо содержит модификацию 2'-OR, где R не представляет собой −H (например, 2'-OMe, 2,-MOE, 2'-O−L^B−4', где L^B представляет собой необязательно замещенный −CH_2− и т. д.); и

второй домен содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 или более сахаров, каждый из которых независимо содержит модификацию 2'-OR, где R не представляет собой −H (например, 2'-OMe, 2,-MOE, 2'-O−L^B−4', где L^B представляет собой необязательно замещенный −CH_2− и т. д.).

[0007] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, содержащий:

(a) первый домен и

(b) второй домен,

где приблизительно 20-80% (например, приблизительно 25-80%, 30-80%, 35-80%, 40-80%, 40-70%, 40-60%, 50-80%, 50-75%, 50-60%, 55-80%, 60-80% или приблизительно 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или 80%) всех сахаров первого домена содержат

модификацию 2’-F, и приблизительно 20-70% (например, приблизительно 20-60%, 20-50%, 30-60%, 30-50%, 40-50% или приблизительно 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% или 60%) всех сахаров первого домена независимо содержат модификации 2’-OR, где R не представляет собой −H (например, 2’-OMe, 2,-MOE, 2’−O−L^B−4’, где L^B представляет собой необязательно замещенный −CH_2− и т. д.); и

второй домен содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 или больше модифицированных сахаров, не содержащих модификации 2’-F, или по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% всех сахаров второго домена не содержат модификации 2’-F.

[0008] В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит первый субдомен, второй субдомен и третий субдомен, как описано в данном документе, или состоит из них. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит один или несколько (например, 1-10, 1-5, 1-3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) сахаров, каждый из которых независимо содержит модификацию 2’-OR, где R не представляет собой −H (например, 2’-OMe, 2,-MOE, 2’-O−L^B−4’, где L^B представляет собой необязательно замещенный −CH_2− и т. д.). В некоторых вариантах осуществления в первом субдомене присутствует больше таких сахаров, чем 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления ни один из сахаров во втором субдомене не содержит каких-либо модификаций 2’-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу или 2’−O−L^B−4’). В некоторых вариантах осуществления каждый сахар второго субдомена независимо представляет собой сахар природной ДНК, сахар природной РНК или 2’-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар второго субдомена независимо представляет собой сахар природной ДНК или сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар второго субдомена независимо представляет собой сахар природной ДНК или 2’-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар второго субдомена независимо представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления во втором субдомене имеется три нуклеозида. В некоторых вариантах осуществления при связывании с мишенью второй нуклеозид из трех является противоположным аденозину-мишени. В некоторых вариантах осуществления сахар второго нуклеозида не содержит каких-либо модификаций 2’-OR, описанных в данном документе (например, 2’-OMe, 2’-MOE и т. д.). В некоторых вариантах осуществления такой сахар представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2’-F-модифицированный сахар. В некоторых

вариантах осуществления третий субдомен содержит один или несколько (например, 1-10, 1-5, 1-3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) сахаров, каждый из которых независимо содержит модификацию 2'-OR, где R не представляет собой −H (например, 2'-OMe, 2,-MOE, 2'-O−L^B−4', где L^B представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$ и т. д.). В некоторых вариантах осуществления в третьем субдомене присутствует больше таких сахаров, чем 2'-F-модифицированных сахаров.

[0009] В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 или больше модифицированных сахаров, независимо содержащих модификацию 2'-OR, или по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% всех сахаров второго домена содержат модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CH_2CH_2OCH_3$. Как описано в данном документе, другие модификации сахаров также можно использовать согласно настоящему изобретению, необязательно с модификациями оснований и/или модификациями межнуклеотидных связей, описанными в данном документе.

[0010] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит структуру 5'-первый_домен-второй_домен-3' или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит структуру 5'-первый_субдомен-второй_субдомен-третий_субдомен-3' или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит структуру 5'-первый_домен-первый_субдомен-второй_субдомен-третий_субдомен-3' или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид конъюгирован с дополнительным фрагментом, например различными дополнительными химическими фрагментами, описанными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит дополнительный фрагмент, например дополнительный фрагмент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой или содержит низкомолекулярный фрагмент, углеводный фрагмент (например, фрагмент GalNAc), фрагмент нуклеиновой кислоты (например, олигонуклеотидный фрагмент, фрагмент нуклеиновой кислоты, который может обеспечивать и/или модулировать одно или несколько из свойств и/или форм активности и т. д. (например, фрагмент РНКаза-Н-зависимого олигонуклеотида, RNAi-олигонуклеотид, аптамер, gRNA и т. д.) и/или пептидный фрагмент.

[0011] В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований

представленного олигонуклеотида является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени, содержащей аденозин-мишень. В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид при выравнивании с нуклеиновой кислотой-мишенью содержит одно или несколько ошибочных спариваний оснований (неуотсон-криковских пар оснований). В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид при выравнивании с нуклеиновой кислотой-мишенью содержит одну или несколько неоднозначных пар оснований (например, G-U, I-A, G-A, I-U, I-C и т. д). В некоторых вариантах осуществления ошибочные спаривания оснований и/или неоднозначные пары оснований могут помогать одному или нескольким белкам, например, ADAR1, ADAR2 и т. д., распознавать дуплекс, образованный представленным олигонуклеотидом и нуклеиновой кислотой-мишенью. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды образуют дуплексы с нуклеиновыми кислотами-мишенями. В некоторых вариантах осуществления белки ADAR распознают такие дуплексы и связываются с ними. В некоторых вариантах осуществления нуклеозиды, противоположные аденозинам-мишеням, располагаются в середине представленных олигонуклеотидов, например, с 5-50 нуклеозидами на 5'-стороне и 1-50 нуклеозидами на их 3'-стороне. В некоторых вариантах осуществления 5'-сторона содержит больше нуклеозидов, чем 3'-сторона. В некоторых вариантах осуществления 5'-сторона содержит меньше нуклеозидов, чем 3'-сторона. В некоторых вариантах осуществления 5'-сторона содержит такое же количество нуклеозидов, что и 3'-сторона. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат 15-40, например, 15, 20, 25, 30 и т. д. смежных оснований олигонуклеотидов, описанных в таблицах. В некоторых вариантах осуществления последовательности оснований представленных олигонуклеотидов представляют собой или содержат последовательности оснований олигонуклеотидов, описанных в таблицах.

[0012] В некоторых вариантах осуществления с использованием различных структурных элементов (например, различных модификаций, стереохимических особенностей и их паттернов) согласно настоящему изобретению можно достигать желаемых свойств и высоких показателей форм активности с помощью коротких олигонуклеотидов, например, длиной приблизительно 20-40, 25-40, 25-35, 26-32, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 33, 34 или 35 нуклеиновых оснований.

[0013] В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат модифицированные нуклеиновые основания. В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание способствует модификации аденозина-мишени. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание,

которое является противоположным аденину-мишени, поддерживает взаимодействия с ферментом, например, ADAR, по сравнению с присутствием U, но взаимодействует с аденином-мишенью менее сильно, чем U (например, образуя меньше водородных связей). В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание и/или связанный с ним сахар обеспечивают определенную гибкость (например, по сравнению с U) для облегчения модификации аденозина-мишени ферментами, например ADAR1, ADAR2 и т. д. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание, ближайшее с 5'- или 3'-стороны к противоположному нуклеиновому основанию (аденину-мишени), например I и его производные, усиливает модификацию аденина-мишени. Среди прочего, в настоящем изобретении раскрывается, что такое нуклеиновое основание может создавать меньшие стерические затруднения, чем G, когда дуплекс из представленного олигонуклеотида и его нуклеиновой кислоты-мишени взаимодействует с модифицирующим ферментом, например, ADAR1 или ADAR2. В некоторых вариантах осуществления последовательности оснований олигонуклеотидов выбирают (например, когда несколько остатков аденозина являются подходящими мишенями) и/или разрабатывают (например, путем использования различных нуклеиновых оснований, описанных в данном документе) таким образом, чтобы можно было уменьшить или устранить стерические затруднения (например, отсутствие G рядом с нуклеозидом, противоположным A-мишени).

[0014] В некоторых вариантах осуществления в олигонуклеотидах по настоящему изобретению представлены модифицированные межнуклеотидные связи (т. е. межнуклеотидные связи, которые не являются природными фосфатными связями). В некоторых вариантах осуществления атом фосфора в составе связи в модифицированных межнуклеотидных связях (например, хиральных межнуклеотидных связях) является хиральным и может существовать в различных конфигурациях (*R*p и *S*p). Среди прочего, настоящее изобретение демонстрирует, что включение модифицированной межнуклеотидной связи, в частности, с контролем стереохимических особенностей центров в атомах фосфора в составе связи (так что при таком контролируемом центре обогащена одна конфигурация по сравнению с получением стерически неупорядоченного олигонуклеотида), может значительно улучшить свойства (например, стабильность) и/или формы активности (например, формы активности модификации аденозина (например, превращение аденозина в инозин). В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды имеют значительно более высокую стереохимическую чистоту, чем у стерически неупорядоченных препаратов. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды характеризуются контролируемой

хиральностью.

[0015] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды по настоящему изобретению содержат одну или несколько хиральных межнуклеотидных связей, в которых атом фосфора в составе связи является хиральным (например, фосфотиоатную межнуклеотидную связь). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 или по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% (например, 50-100%, 60-100%, 70-100%, 75-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 60-95%, 70-95%, 75-95%, 80-95%, 85-95%, 90-95%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% и т. д.) всех межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде или все из них представляют собой хиральные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна межнуклеотидная связь является хиральной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна межнуклеотидная связь является природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь независимо является хиральной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна хиральная межнуклеотидная связь является фосфотиоатной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления каждая связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько хиральных межнуклеотидных связей независимо представлены не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связью или нейтральной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько хиральных межнуклеотидных связей независимо представлены фосфорилгуанидиновой межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько хиральных межнуклеотидных связей независимо характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько хиральных межнуклеотидных связей не характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную или не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную или нейтральную межнуклеотидная связь. В некоторых вариантах

осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную или нейтральную межнуклеотидная связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную или фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления фосфорилгуанидиновая межнуклеотидная связь представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфорилгуанидиновая межнуклеотидная связь представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления каждая нейтральная межнуклеотидная связь представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой n002. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n006. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n020. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n004. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n008. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n025. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n026. Различные модифицированные межнуклеотидные связи описаны в данном документе. Атом фосфора в составе связи может быть либо *R*p, либо *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один атом фосфора в составе связи является *R*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один атом фосфора в составе связи является *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 или по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% (например, 50-100%, 60-100%, 70-100%, 75-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 60-95%, 70-95%, 75-95%, 80-95%, 85-95%, 90-95%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% и т. д.) всех хиральных межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде или все из них представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 или по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% (например, 50-100%, 60-100%, 70-100%, 75-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 60-95%, 70-95%, 75-95%, 80-95%, 85-95%, 90-95%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% и т. д.) всех фосфотиоатных межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде или все из них представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 50% всех фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 60% всех фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 70%

всех фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 75% всех фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 80% всех фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 85% всех фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 90% всех фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 95% всех фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 96% всех фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 97% всех фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 98% всех фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления все фосфотиоатные межнуклеотидные связи представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления не более чем 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательных фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления не более чем 3 последовательные фосфотиоатные межнуклеотидные связи представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления не более чем 4 последовательные фосфотиоатные межнуклеотидные связи представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления не более чем 5 последовательных фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления не более чем 6 последовательных фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления не более чем 7 последовательных фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления не более чем 8 последовательных фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления не более чем 9 последовательных фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления не более чем 10 последовательных фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления последовательные *R*p-фосфотиоатные межнуклеотидные связи не используются в частях, где большинство (например, более чем 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше) сахаров или все из них представляют собой сахара природной ДНК и/или РНК и/или 2'-F-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления при использовании последовательных *R*p-фосфотиоатных межнуклеотидных связей одна, или несколько, или

большинство (например, более чем 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше) таких межнуклеотидных связей или все из них независимо связаны с сахарами, которые могут улучшать стабильность. В некоторых вариантах осуществления при использовании последовательных *R*p-фосфотиоатных межнуклеотидных связей одна, или несколько, или большинство (например, более чем 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше) таких межнуклеотидных связей или все из них независимо связаны с бициклическими сахарами или 2'-OR-модифицированными сахарами, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления при использовании последовательных *R*p-фосфотиоатных межнуклеотидных связей одна, или несколько, или большинство (например, более чем 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше) таких межнуклеотидных связей или все из них независимо связаны с 2'-OR-модифицированными сахарами, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

[0016] В некоторых вариантах осуществления стереохимические особенности одного или нескольких хиральных атомов фосфора в составе связи в представленных олигонуклеотидах в композиции являются контролируемыми. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды из совокупности имеют общую последовательность оснований и одинаковую конфигурацию атома фосфора в составе связи (например, что касается хирального атома фосфора в составе связи, все представляют собой *R*p, или все представляют собой *S*p) независимо в одной или нескольких (например, приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 или больше или по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% всех хиральных межнуклеотидных связей) хиральных межнуклеотидных связях ("межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью"). В некоторых вариантах осуществления они имеют общие одинаковые стереохимические особенности по каждому хиральному атому фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды из совокупности имеют одинаковый состав. В

некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды из совокупности являются структурно идентичными за исключением межнуклеотидных связей В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды из совокупности являются структурно идентичными. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере по меньшей мере приблизительно 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% всех олигонуклеотидов в композиции или всех олигонуклеотидов, имеющих общую последовательность оснований, имеют общий паттерн хиральных центров остова олигонуклеотидов из совокупности. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% всех олигонуклеотидов в композиции или всех олигонуклеотидов, имеющих общую последовательность оснований, представляют собой олигонуклеотиды из совокупности.

[0017] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая олигонуклеотид, где по меньшей мере приблизительно 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% всех олигонуклеотидов в композиции или всех олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований олигонуклеотида, или всех олигонуклеотидов, имеющих одинаковые последовательность оснований и модификации сахаров и оснований, или всех олигонуклеотидов одного и того же состава, имеют одинаковую конфигурацию атома фосфора в составе связи (например, что касается хирального атома фосфора в составе связи, все являются *R*p, или все являются *S*p) независимо в одной или нескольких (например, приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 или больше или по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% всех хиральных межнуклеотидных связей) хиральных межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая олигонуклеотид, где по меньшей мере приблизительно 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% всех олигонуклеотидов в композиции, или всех олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований олигонуклеотида, или всех олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, а также модификации сахаров и оснований, или всех олигонуклеотидов одного и того же состава являются одной или несколькими формами олигонуклеотида (например, кислотными формами, солевыми формами (например, фармацевтически приемлемыми солевыми формами; как понятно специалистам в данной области, в случае, если олигонуклеотид является солью, другими

солевыми формами соответствующего олигонуклеотида в форме кислоты или основания) и т. д.).

[0018] В некоторых вариантах осуществления, как показано в данном документе, композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью обеспечивают ряд преимуществ, например, более высокие стабильность, формы активности и т. д., по сравнению с соответствующими композициями на основе стерически неупорядоченных олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления было отмечено, что композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью обеспечивают высокие уровни форм активности модификации аденозина (например, превращения A в I) с различными изоформами белка ADAR (например, формами p150 и p110 ADAR1), в то время как соответствующие стерически неупорядоченные композиции обеспечивают высокие уровни форм активности модификации аденозина (например, превращения A в I) только с определенными изоформами белка ADAR (например, изоформой p150 ADAR1).

[0019] В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат дополнительный фрагмент, например нацеливающий фрагмент, углеводный фрагмент и т. д. В некоторых вариантах осуществления дополнительный фрагмент представляет собой или содержит лиганд для асиалогликопротеинового рецептора. В некоторых вариантах осуществления дополнительный фрагмент представляет собой или содержит GalNAc или его производные. Среди прочего, дополнительные фрагменты могут облегчать доставку в определенные местоположения-мишени, например, клетки, ткани, органы и т. д. (например, местоположения, содержащие рецепторы, которые взаимодействуют с дополнительными фрагментами). В некоторых вариантах осуществления дополнительные фрагменты облегчают доставку в печень.

[0020] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии получения олигонуклеотидов и композиций на их основе, в частности композиций на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды и композиции на их основе характеризуются высокой чистотой. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды по настоящему изобретению характеризуются по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% стереохимической чистотой по атому фосфора в составе связи в хиральных межнуклеотидных связях. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды по настоящему изобретению получают стереоселективно, и они по сути не содержат стереоизомеров. В некоторых вариантах осуществления в представленных композициях, содержащих совокупность олигонуклеотидов, которые имеют одинаковую последовательность оснований с

одинаковым паттерном стереохимических особенностей хирального атома фосфора в составе связи (например, содержащих одно или несколько из *R*p и/или *S*p, где каждый хиральный атом фосфора в составе связи независимо является *R*p или *S*p), по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют такую же последовательность оснований, что и олигонуклеотиды из совокупности, имеют одинаковый паттерн стереохимических особенностей хирального атома фосфора в составе связи или представляют собой олигонуклеотиды из совокупности. В некоторых вариантах осуществления в представленных композициях, содержащих совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований с одинаковым паттерном стереохимических особенностей хирального атома фосфора в составе связи, по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% всех олигонуклеотидов в композиции, которые характеризуются таким же составом, что и олигонуклеотиды из совокупности, имеют одинаковый паттерн стереохимических особенностей хирального атома фосфора в составе связи или являются олигонуклеотидами из совокупности.

[0021] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны применимые технологии оценивания олигонуклеотидов и композиций на их основе. Например, различные технологии по настоящему изобретению применимы для оценивания модификации аденозина. Как понятно специалистам в данной области, в некоторых вариантах осуществления модификацию/редактирование аденозина можно оценивать посредством секвенирования, масс-спектрометрии, оценки (например, уровней, форм активности и т. д.) продуктов (например, РНК, белка и т. д.) модифицированных нуклеиновых кислот (например, где аденозины нуклеиновых кислот-мишеней превращены в инозины) и т. д., необязательно с учетом присутствия других компонентов (например, белков ADAR) в системах модификации (например, в системе *in vitro*, системе *ex vivo*, клетках, тканях, органах, организмах, субъектах и т. д.). Специалистам в данной области понятно, что олигонуклеотиды, обеспечивающие модификацию аденозина нуклеиновой кислоты-мишени, могут также обеспечивать модифицированную нуклеиновую кислоту (например, где аденозин-мишень превращен в I) и один или несколько ее продуктов (например, мРНК, белков и т. д.). Определенные применимые технологии описаны в примерах.

[0022] Как описано в данном документе, олигонуклеотиды и композиции по настоящему изобретению могут быть представлены/использованы в различных формах. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены композиции, содержащие одну или несколько форм олигонуклеотидов, например,

кислотных форм (например, в которых природные фосфатные связи существуют в виде –O(P(O)(OH)−O−, фосфотиоатные межнуклеотидные связи существуют в виде –O(P(O)(SH)−O−), основных форм, солевых форм (например, в которых природные фосфатные связи существуют в виде солевых форм (например, натриевой соли (–O(P(O)(O^-Na^+)−O−), фосфотиоатные межнуклеотидные связи существуют в виде солевых форм (например, натриевой соли (–O(P(O)(S^-Na^+)−O−)) и т. п. Как понятно специалистам в данной области, олигонуклеотиды могут существовать в различных формах солей, включая фармацевтически приемлемые соли, а в растворах (например, в различных водных буферных системах) катионы могут диссоциировать от анионов. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая представленный олигонуклеотид и/или одну или несколько его фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции представляют собой композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью.

[0023] Представленные технологии можно использовать для различных целей. Например, специалистам в данной области понятно, что представленные технологии применимы для многих целей, связанных с модификацией аденозина, например, коррекции мутаций по типу замены G на A, модулирования уровней определенных нуклеиновых кислот и/или кодируемых ими продуктов (например, снижения уровней белков путем введения модификаций по типу замены A на G/I), модулирования сплайсинга, модулирования трансляции (например, модулирования сайта начала и/или остановки трансляции путем введения модификаций по типу замены A на G/I) и т. д.

[0024] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии для предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, при котором подходящим воздействием является модификация аденозина, например, превращение A в I или G. Как понятно специалистам в данной области, I может выполнять одну или несколько функций G, например, при спаривании оснований, трансляции и т. д. В некоторых вариантах осуществления мутацию по типу замены G на A можно корректировать путем превращения A в I, так что могут быть получены один или несколько продуктов, например, белков, нуклеиновой кислоты G-версии. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией, включающие введение субъекту, предрасположенному к нему или страдающему им, представленного олигонуклеотида или композиции на его основе, при этом олигонуклеотид или композиция может редактировать мутацию. В некоторых

вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A, включающие введение субъекту, предрасположенному к нему или страдающему им, представленного олигонуклеотида или композиции на его основе, при этом олигонуклеотид или композиция может модифицировать A. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модификацию A в транскрипте, например, РНК-транскрипте. В некоторых вариантах осуществления A превращается в I. В некоторых вариантах осуществления в ходе трансляции аппараты синтеза белка считывают I как G. В некоторых вариантах осуществления форма A кодирует один или несколько белков, которые обладают одной или несколькими более высокими желаемыми формами активности и/или одним или несколькими лучшими желаемыми свойствами по сравнению с теми, которые кодируются их соответствующей формой G. В некоторых вариантах осуществления форма A обеспечивает более высокие уровни, по сравнению с соответствующей формой G, одного или нескольких белков, которые обладают одной или несколькими более высокими желаемыми формами активности и/или одним или несколькими лучшими желаемыми свойствами. В некоторых вариантах осуществления продукты, кодируемые формой A, структурно отличаются (например, в некоторых вариантах осуществления более длинные полноразмерные белки) от продуктов, кодируемых соответствующей формой G. В некоторых вариантах осуществления форма A обеспечивает получение структурно идентичных продуктов (например, белков) по сравнению с соответствующей формой G.

[0025] Как понятно специалистам в данной области, многие состояния, нарушения или заболевания ассоциированы с мутациями, которые можно модифицировать с помощью представленных технологий и можно предупреждать и/или лечить с помощью предлагаемых технологий. Например, сообщается, что более 20000 состояний, нарушений или заболеваний ассоциированы с мутацией по типу замены G на A, и редактирование A на I может оказать благоприятный эффект на них.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0026] Фигура 1. Представленные технологии обеспечивают редактирование мутаций, ассоциированных с состояниями, нарушениями или заболеваниями, и обеспечивают продукты с улучшенными свойствами и/или функциями. Композиции на основе олигонуклеотидов нацеливаются на мутацию PiZ в SERPINA1 (SA1). Первичные гепатоциты мыши, экспрессирующие аллель SA1-PiZ человека, трансфицировали с помощью указанных композиций на основе олигонуклеотидов (25 нМ олигонуклеотиды) (WV-38621, WV-38622, WV-38630 и ненацеливающийся (NT) контрольный WV-37317).

Среды и РНК собирали через 5 дней после трансфекции. Редактирование РНК количественно определяли с помощью RT-PCR и секвенирования по Сенгеру. Белок A1AT в средах количественно определяли с помощью анализа ELISA (“SerpinA1, нг/мл”). Все образцы оценивали при количестве повторностей N = 6. Как подтверждается данными, показанными на фигуре, представленные технологии могут обеспечивать редактирование мРНК-мишени SERPINA1-PIZ человека. Кроме того, данные на фигуре подтверждают, что представленные технологии повышают уровни секреции белка A1AT, что указывает на то, что представленные технологии могут корректировать мутации на уровнях белков и могут обеспечивать получение белков с улучшенной правильностью укладки белка A1AT (P-значение: * <0,05, ** < 0,01, *** <0,005 и **** <0,0005).

[0027] Фигура 2. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. (a) Определенные олигонуклеотиды, нацеливающиеся на аллель SERPINA1-Z. Указанные клеточные линии стабильно инфицировали лентивирусом, экспрессирующим транскрипт аллеля SERPINA1-Z, и трансфицировали указанным олигонуклеотидом. Клетки HEK293T также предварительно трансфицировали плазмидой, экспрессирующей ADAR1-p110 или ADAR1-p150. РНК собирали спустя 48 часов, и количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности). (b) Олигонуклеотиды нацеливаются на аллель SERPINA1-Z. Указанные клеточные линии стабильно инфицировали лентивирусом, экспрессирующим транскрипт аллеля SERPINA1-Z, и трансфицировали указанным олигонуклеотидом. Клетки HEK293T также предварительно трансфицировали плазмидой, экспрессирующей ADAR1-p110 или ADAR1-p150. РНК собирали спустя 48 часов, и количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0028] Фигура 3. Представленные технологии, предусматривающие различные модификации, в том числе модифицированные основания, могут обеспечивать редактирование. Олигонуклеотиды нацеливаются на аллель SERPINA1-Z. Клетки HEK293T или SF8628, стабильно экспрессирующие транскрипт аллеля SERPINA1-Z, трансфицировали указанным олигонуклеотидом. Клетки HEK293T также предварительно трансфицировали с помощью ADAR1-p110 или p150 человека. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сэнгеру (n = 2 биологические повторности).

[0029] Фигура 4. Представленные технологии, предусматривающие различные модификации, в том числе модифицированные основания и различные типы сахаров, могут обеспечивать редактирование. Олигонуклеотиды нацеливаются на аллель

SERPINA1-Z. Клетки HEK293T, стабильно экспрессирующие транскрипт аллеля SERPINA1-Z, трансфицировали с помощью ADAR1-p110 или p150 человека и указанного олигонуклеотида. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сэнгеру (n = 2 биологические повторности).

[0030] Фигура 5. Представленные технологии, предусматривающие различные модификации, могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека и аллелю SERPINA1-Z, обрабатывали указанными конъюгированными с GalNAc олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0031] Фигура 6. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши обрабатывали указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, посредством гимнотического поглощения в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0032] Фигура 7. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека и аллелю SERPINA1-Z, обрабатывали указанными олигонуклеотидами посредством гимнотического поглощения в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0033] Фигура 8. Представленные технологии, предусматривающие различные модификации, в том числе модификации оснований, могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека и аллелю SERPINA1-Z, обрабатывали указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, посредством гимнотического поглощения в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0034] Фигура 9. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека и аллелю SERPINA1-Z, обрабатывали указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, посредством гимнотического поглощения в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0035] Фигура 10. Представленные технологии, предусматривающие различные модификации, в том числе модифицированные межнуклеотидные связи, могут

обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека и аллелю SERPINA1-Z, обрабатывали указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, посредством гимнотического поглощения в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0036] Фигура 11. Представленные технологии, предусматривающие различные модификации, в том числе модифицированные межнуклеотидные связи, могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека и аллелю SERPINA1-Z, обрабатывали указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, посредством гимнотического поглощения в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0037] Фигура 12. Представленные технологии, предусматривающие различные модификации, в том числе модификации сахаров, могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека и аллелю SERPINA1-Z, обрабатывали указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, посредством гимнотического поглощения в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0038] Фигура 13. Представленные технологии, предусматривающие различные модификации, в том числе модификации сахаров, могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека и аллелю SERPINA1-Z, обрабатывали указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, посредством гимнотического поглощения в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0039] Фигура 14. Представленные технологии, предусматривающие олигонуклеотиды различной длины, могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека и аллелю SERPINA1-Z, обрабатывали указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, посредством гимнотического поглощения в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0040] Фигура 15. Представленные технологии, предусматривающие различные модификации, в том числе различные типы межнуклеотидных связей, могут обеспечивать

редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека и аллелю SERPINA1-Z, обрабатывали указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, посредством гимнотического поглощения в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0041] Фигура 16. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека, обрабатывали указанными конъюгированными с GalNAc олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0042] Фигура 17. Представленные технологии, предусматривающие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей и/или дополнительные химические фрагменты, могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека, обрабатывали указанными конъюгированными с GalNAc олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0043] Фигура 18. Представленные технологии, предусматривающие различные последовательности оснований области редактирования, могут обеспечивать редактирование. (a) Оценивали олигонуклеотиды с различными последовательностями области редактирования, включающие ближайшие соседние элементы, смежные с нуклеозидом, противоположным аденозину-мишени. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека, обрабатывали путем гимнозиса указанным олигонуклеотидом, нацеливающимся на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности). (b) Оценивали олигонуклеотиды с различными последовательностями области редактирования, включающие ближайшие соседние элементы, смежные с нуклеозидом, противоположным аденозину-мишени. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека, обрабатывали путем гимнозиса указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности). (c) Оценивали олигонуклеотиды с различными последовательностями области редактирования, включающие ближайшие соседние элементы, смежные с нуклеозидом, противоположным аденозину-мишени. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека, обрабатывали

путем гимнозиса указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0044] Фигура 19. Представленные технологии, предусматривающие различные типы нуклеозидов и межнуклеотидных связей, могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека, обрабатывали путем гимнозиса указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0045] Фигура 20. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека, обрабатывали путем гимнозиса указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0046] Фигура 21. Представленные технологии, предусматривающие различные типы сахаров, нуклеозидов и межнуклеотидных связей, могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека, обрабатывали путем гимнозиса указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0047] Фигура 22. Представленные технологии, предусматривающие различные типы сахаров, нуклеозидов и межнуклеотидных связей, могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека, обрабатывали путем гимнозиса указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0048] Фигура 23. Представленные технологии, предусматривающие различные типы сахаров, нуклеозидов и межнуклеотидных связей, могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека, обрабатывали путем гимнозиса указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0049] Фигура 24. Представленные технологии, предусматривающие различные типы сахаров, нуклеозидов и межнуклеотидных связей, могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека, обрабатывали

путем гимнозиса указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0050] Фигура 25. Представленные технологии, предусматривающие различные типы сахаров, нуклеозидов и межнуклеотидных связей, могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека, обрабатывали путем гимнозиса указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0051] Фигура 26. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Олигонуклеотиды, содержащие неоднозначные пары оснований, например неоднозначные пары оснований G-U, в различных положениях, могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека, обрабатывали путем гимнозиса указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на SERPINA-Z.

[0052] Фигура 27. Представленные технологии, предусматривающие различные модификации, в том числе модификации нуклеозидов, могут обеспечивать редактирование. Олигонуклеотиды нацеливаются на аденозин в 3'-UTR мРНК бета-актина. Первичные гепатоциты человека обрабатывали путем гимнозиса указанными олигонуклеотидами при указанных концентрациях. Измеряли редактирование мишени с помощью секвенирования по Сэнгеру (n = 2 биологические повторности).

[0053] Фигура 28. Представленные технологии, предусматривающие различные модификации, в том числе модификации сахаров и модифицированные межнуклеотидные связи, могут обеспечивать редактирование. Олигонуклеотиды нацеливаются на аденозин в 3'-UTR мРНК бета-актина. Первичные гепатоциты человека обрабатывали путем гимнозиса указанным олигонуклеотидом при указанных концентрациях. Измеряли редактирование мишени с помощью секвенирования по Сэнгеру (n = 2 биологические повторности).

[0054] Фигура 29. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Олигонуклеотиды нацеливаются на аденозин в 3'-UTR мРНК бета-актина. Первичные гепатоциты человека обрабатывали путем гимнозиса указанными олигонуклеотидами при указанных концентрациях. Измеряли редактирование мишени с помощью секвенирования по Сэнгеру (n = 2 биологические повторности).

[0055] Фигура 30. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по ADAR1-p110 человека, обрабатывали указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на UGP2, посредством

гимнотического поглощения в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности)

[0056] Фигура 31. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование у NHP. (a) Отличным от человека приматам (NHP) подкожно вводили дозу указанных олигонуклеотидов (50 мг/кг, n = 3 животных) или PBS (n = 1 животное). Спустя 7 дней проводили вскрытые животных и собирали указанные ткани. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сэнгеру (n = 2 биологические повторности). (b) Соответствующая концентрация олигонуклеотидов в указанной ткани, измеренная с помощью ELISA-гибридизации.

[0057] Фигура 32. Представленные технологии, предусматривающие различные модификации, могут обеспечивать редактирование. (a) Отличным от человека приматам (NHP) интратекально вводили дозу указанных олигонуклеотидов (5 мг или 10 мг, n = 2 животных в каждом случае) или контрольную искусственную спинномозговую жидкость (aCSF) (n = 1 животное). Проводили вскрытие животных в день 8 (группы aCSF, 5 мг, 10 мг) или в день 29 (группа 10 мг) и собирали указанные ткани. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сэнгеру (n = 2 биологические повторности). (b) Соответствующая концентрация олигонуклеотидов в указанной ткани, измеренная с помощью ELISA-гибридизации.

[0058] Фигура 33. Представленные технологии, предусматривающие варианты конструкции, которые образовывают дуплекс, могут обеспечивать редактирование. Проиллюстрированные композиции на основе олигонуклеотидов содержат два олигонуклеотида, которые имеют общую комплементарную последовательность из 16 или 18 п. о., что позволяет им соединяться и создавать двухнитевые структуры РНК, которые могут привлекать ADAR. Один олигонуклеотид (36 или 32 п. о.) также содержит нацеливающую часть, которая специфически комплементарна мишени, представляющей интерес. Как показано в качестве примера, комбинированные варианты конструкции олигонуклеотидов нацеливаются на преждевременный стоп-кодон UAG в пределах кодирующей последовательности cLuc. Клетки HEK293T трансфицировали плазмидами, кодирующими ADAR1-p150 человека, люциферазную репортерную конструкцию и указанную комбинацию олигонуклеотидов. Активность cLuc нормализовали по экспрессии Gluc в образцах с имитацией обработки. Для каждого олигонуклеотида, содержащего дуплексный участок и участок-мишень (WV-42707 – WV-42710 и WV-42715 – WV-42718), олигонуклеотиды, которые образовывают дуплекс, от первого до последнего представляют собой WV-42719 – WV-42730 (т. е. WV-42719, WV-42720, WV-42721, WV-42722, WV-42723, WV-42724, WV-42725, WV-42726, WV-42727, WV-42728,

WV-42729 и WV-42730).

[0059] Фигура 34. Представленные технологии, предусматривающие варианты конструкции, которые образовывают дуплекс, могут обеспечивать редактирование. В некоторых вариантах осуществления первый олигонуклеотид (например, олигонуклеотид, который образует дуплекс) содержит "стебель-петлю" и может образовывать дуплекс, и предусматривается 2-й олигонуклеотид (например, олигонуклеотид, содержащий образующий дуплекс участок и нацеливающий участок), который может использоваться для нацеливания на конкретный трансткрипт. В некоторых вариантах осуществления комплементарные последовательности первого и второго олигонуклеотидов (например, длиной 15 н.) позволяют им соединяться. В некоторых вариантах осуществления образованные дуплексы привлекают полипептиды ADAR, такие как ADAR1, ADAR2 и т. д. На фигуре 34 комбинированные варианты конструкции олигонуклеотидов нацеливаются на преждевременный стоп-кодон UAG в пределах кодирующей последовательности cLuc. Клетки HEK293T трансфицировали плазмидами, кодирующими ADAR1-p110 или p150 человека, люциферазную репортерную конструкцию и указанную комбинацию олигонуклеотидов. Активность cLuc нормализовали по экспрессии Gluc в образцах с имитацией обработки. Как показано, различные комбинации обеспечивают формы редактирующей активности.

[0060] Фигура 35. Определенные варианты конструкции олигонуклеотидов в качестве примера. (a) Олигонуклеотид, который образует дуплекс, и олигонуклеотид, содержащий образующий дуплекс участок и нацеливающий участок. (b) Олигонуклеотид, который образует дуплекс, содержащий "стебель-петлю", и олигонуклеотид, содержащий образующий дуплекс участок и нацеливающий участок.

[0061] Фигура 36. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, полученные от трансгенной модели (экспрессирующей ADARp110 человека и аллель SERPINA1-Z человека), обрабатывали указанными конъюгированными с GalNAc олигонуклеотидами, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч. Редактирование РНК измеряли с помощью секвенирования по Сенгеру.

[0062] Фигура 37. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование *in vivo*. huADAR/SA1-трансгенной мышиной модели подкожно вводили дозу 3 x 10 мг/кг указанных олигонуклеотидов, нацеливающихся на аллель SERPINA1-Z. Мышам вводили дозы через день в течение 3 дней (дни 0, 2, 4) и в день 7 собирали биоптаты печени. Процент редактирования измеряли с помощью секвенирования по Сенгеру. Для проведения теста на отличия в отношении

редактирования аллеля SERPINA1-Z в обработанных группах по сравнению с группами, получавшими PBS, применяли однофакторный ANOVA с поправкой на множественные сравнения (Даннетта). ****: P-значение составляет менее чем 0,0001; ***: P-значение составляет менее чем 0,001; **: P-значение составляет менее чем 0,005. P-значения рассчитывали на основе сравнения значений перед введением доз и в день 7 для каждого образца.

[0063] Фигура 38. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут повышать AAT в сыворотке крови после редактирования *in vivo*. Сыворотку крови собирали у мышей до введения доз и в день 7 после обработки, как описано для фигуры 37. Концентрацию общего AAT человека в сыворотке крови определяли с помощью коммерчески доступного набора для ELISA (AbCam). Для проведения теста на отличия в отношении содержания AAT в предусматривающих обработку образцах по сравнению с PBS применяли сопряженный 2-факторный ANOVA с поправкой на множественные сравнения (Бонферрони). ****: P-значение составляет менее чем 0,0001; ***: P-значение составляет менее чем 0,001; **: P-значение составляет менее чем 0,005. P-значения рассчитывали на основе сравнения значений перед введением доз и в день 7 для каждого образца.

[0064] Фигура 39. Представленная композиция на основе олигонуклеотидов может понижать уровень мутантного белка Z-AAT и повышать уровень белка AAT дикого типа в сыворотке крови. Сыворотку крови собирали у мышей до введения доз и в день 7 после обработки, как описано для фигуры 37. Относительное содержание изоформы AAT Z (мутантный) по сравнению с M (дикого типа) определяли с помощью масс-спектрометрии. Затем рассчитывали абсолютные количества каждой изоформы путем приложения значений относительного содержания к абсолютным концентрациям, полученным с помощью ELISA (см. фигуру 38).

[0065] Фигура 40. Редактирование с помощью различных композиций на основе олигонуклеотидов может приводить к получению функционального белка AAT дикого типа. Сыворотку крови собирали у мышей до введения доз и в день 7 после обработки, как описано для фигуры 37. Относительное значение ингибирующей эластазу активности в сыворотке крови определяли с применением коммерчески доступного набора (набор для анализа эластазы EnzChek® (E-12056)). Для проведения теста на отличия ингибирующей эластазу активности в сыворотке крови, собранной в день 7, по сравнению со значением перед введением доз для каждой группы обработки применяли сопряженный 2-факторный ANOVA с поправкой на множественные сравнения (Бонферрони). ****: P-значение составляет менее чем 0,0001; ***: P-значение составляет менее чем 0,001; **: P-значение

составляет менее чем 0,005. P-значения рассчитывали на основе сравнения значений перед введением доз и в день 7 для каждого образца.

[0066] Фигура 41. Представленные технологии могут обеспечивать модулирование белок-белковых взаимодействий. (a) Представленные композиции на основе олигонуклеотидов обеспечивают редактирование аденозинов в транскриптах Keap1 и NRF2. Клетки HEK293T трансфицировали с помощью композиций на основе олигонуклеотидов, нацеливающихся на Keap1 или NRF2, и плазмидой, экспрессирующей либо ADAR-p110 (верхние столбцы), либо ADAR1-p150 (нижние столбцы). РНК собирали через 48 часов после обработки и редактирование РНК транскриптов Keap1 и NRF2 измеряли с помощью секвенирования по Сенгеру. "*": данные не доступны. (b) Представленные технологии на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать модулирование экспрессии генов. Клетки HEK293T трансфицировали указанными олигонуклеотидами, нацеливающимися на NRF2 или Keap1, и плазмидой, экспрессирующей либо ADAR-p110, либо ADAR1-p150. РНК собирали через 48 часов после обработки. Кратность изменения различных генов, регулируемых NRF2, измеряли с помощью qPCR.

[0067] Фигура 42. Представленные технологии могут обеспечивать надежное и долговременное редактирование *in vivo*. Мышей с hADAR обрабатывали одной 100-мкг ICV-инъекцией композиции на основе олигонуклеотидов, содержащей олигонуклеотиды WV-40590, нацеливающиеся на UGP2. Редактирование UGP2 измеряли в течение недель 1-16 после введения дозы.

[0068] Фигура 43. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты человека обрабатывали с помощью композиций на основе олигонуклеотидов, нацеливающихся на UGP2, при 1 мкМ (левый столбец) и 0,3 мкМ (правый столбец) посредством гимнотического поглощения. РНК собирали через 48 часов после обработки и редактирование РНК измеряли с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0069] Фигура 44. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Нейроны, полученные из IPSC человека (iCells), обрабатывали с помощью композиций на основе олигонуклеотидов, содержащих указанные олигонуклеотиды, нацеливающиеся на UGP2, при 3 мкМ (левый столбец) и 1 мкМ (правый столбец) посредством гимнотического поглощения. РНК собирали через 6 дней после обработки и редактирование РНК измеряли с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0070] Фигура 45. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование *in*

vivo. Мышей дикого типа (Wt) и мышей с hADAR обрабатывали с помощью PBS (левый столбец) или композиций на основе олигонуклеотидов (средний столбец = WV-38702, правый столбец = WV-48161), нацеливающихся на UGP2, подкожно с помощью трех доз по 10 мг/кг (дни 0, 2 и 4 соответственно). Через 1 неделю после обработки извлекали печень мышей и собирали РНК. Редактирование РНК измеряли с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0071] Фигура 46. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование в различных популяциях клеток, в том числе в иммунных клетках. PBMC человека обрабатывали с помощью композиций на основе олигонуклеотидов, нацеливающихся на ACTB, при концентрации 10 мкМ в обеспечивающих активацию (добавление PHA) или не обеспечивающих активацию (без добавления PHA) условиях (левый столбец = имитация, средний столбец = WV-37317 с PHA, правый столбец = WV=37317 без PHA). Клетки обрабатывали посредством гимнотического поглощения. Клетки выделяли через 4 дня после обработки с применением настольных протоколов с использованием антител/гранул. РНК собирали и редактирование РНК измеряли с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0072] Фигура 47. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование *in vivo*, в том числе в глазах. Мышей с hADAR обрабатывали с помощью композиций на основе олигонуклеотидов, нацеливающихся на UGP2, при указанных дозировках посредством интрацереброventрикулярной (ICV) инъекции в задний отдел глаз. В недели 1 и 4 после обработки извлекали глаза мышей и выделяли РНК. Редактирование РНК измеряли с помощью ПЦР и секвенирования по Сенгеру.

[0073] Фигура 48. Представленные технологии могут обеспечивать долговременное редактирование *in vivo*. Мышей, трансгенных по hADAR и аллелю SERPINA1-Z, обрабатывали с помощью композиций на основе олигонуклеотидов, нацеливающихся на аллель SERPINA1-Z, при дозах 10 мг/кг в дни 0, 2 и 4 посредством подкожного введения. Сыворотку крови мышей собирали посредством еженедельных отборов крови в указанные дни после обработки. (a) Уровни белка AAT человека измеряли с помощью ELISA. . Данные представлены в виде среднего значения ± sem. Статистика: сопряженный 2-факторный ANOVA; ns: не значимый, **: P <0,01, ***: P <0,001. (B) Для определения относительных долей белка AAT дикого типа (WT/M-AAT) и его мутантного варианта (Z-AAT/мутантный вариант) применяли масс-спектрометрию и ELISA.

[0074] Фигура 49. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по hADARp110 и аллелю SERPINA1-Z, обрабатывали с помощью композиций на основе олигонуклеотидов, содержащих

указанные GalNAc-сопряженные олигонуклеотиды, нацеливающиеся на аллель SERPINA1-Z, при указанных концентрациях. РНК выделяли через 48 часов после обработки и редактирование РНК измеряли с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности).

[0075] Фигура 50. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование *in vivo*. Мышей, трансгенных по hADAR и аллелю SERPINA1-Z, обрабатывали с помощью композиций на основе олигонуклеотидов, нацеливающихся на аллель SERPINA1-Z, при дозах 5 мг/кг в дни 0, 2 и 4 посредством подкожного введения. Биоптаты печени мышей собирали в день 7 после обработки. Редактирование РНК измеряли с помощью секвенирования по Сенгеру у самцов (левый столбец) и у самок (правый столбец) мышей (n = 3 животных на пол).

[0076] Фигура 51. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по hADARp110 и аллелю SERPINA1-Z, обрабатывали с помощью композиций на основе олигонуклеотидов, нацеливающихся на аллель SERPINA-Z, при указанных концентрациях. РНК выделяли через 48 часов после обработки и редактирование РНК измеряли с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 3 биологические повторности).

[0077] Фигура 52. Представленные технологии могут обеспечивать получение функциональных отредактированных полипептидов *in vivo*. Мышей, трансгенных по hADAR и аллелю SERPINA1-Z, обрабатывали с помощью композиций на основе олигонуклеотидов, нацеливающихся на аллель SERPINA1-Z, при дозах 10 мг/кг в дни 0, 2 и 4 посредством подкожного введения. Сыворотку крови мышей собирали посредством еженедельных отборов крови в указанные дни. Уровни белка AAT человека количественно определяли с помощью ELISA и масс-спектрометрии для оценки относительных долей белка AAT дикого типа (PiM/WT, левый столбец) и его мутантного варианта (PiZ/мутантный вариант, правый столбец).

[0078] Фигура 53. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[0079] Фигура 54. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, такие как модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.), модификации сахаров (например,

2’-F, 2’-OMe и т. д.) и т. д. Подтверждали редактирование аллеля SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[0080] Фигура 55. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, такие как модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.), модификации сахаров (например, 2’-F, 2’-OMe и т. д.) и т. д. Подтверждали редактирование аллеля SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[0081] Фигура 56. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, такие как модификации оснований (например, b001A, b008U, b010U, b001C, b008C, b011U, b002G, b012U и т. д.), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.), модификации сахаров (например, 2’-F, 2’-OMe и т. д.) и т. д. Для различных композиций на основе олигонуклеотидов подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[0082] Фигура 57. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, такие как модификации оснований (например, b008U, b010U, b001C, b008C, b011U, b012U и т. д.), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.), модификации сахаров (например, 2’-F, 2’-OMe и т. д.) и т. д. Для различных композиций на основе олигонуклеотидов подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[0083] Фигура 58. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, такие как модификации нуклеиновых оснований, модификации связей, модификации сахаров и т. д. Для различных композиций на основе олигонуклеотидов подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[0084] Фигура 59. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, например Csm11, Csm12, b009Csm11, b009Csm12, Gsm11, Gsm12, Tsm11, Tsm12, L010 и т. д. Для различных композиций на основе олигонуклеотидов подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[0085] Фигура 60. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, такие как модификации оснований (например, b008U), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.), модификации сахаров (например, 2'-F, 2'-OMe, sm15 и т. д.) и т. д. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[0086] Фигура 61. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, такие как модификации оснований (например, b008U, b001A и т. д.), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.), модификации сахаров (например, 2'-F, 2'-OMe и т. д.) и т. д. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[0087] Фигура 62. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Среди прочего показано, что в различных положениях можно использовать модификации 2'-OR, где R не представляет собой −H. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[0088] Фигура 63. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, такие как модификации оснований (например, b008U и т. д.), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.), модификации сахаров (например, 2'-F, 2'-OMe и т. д.) и т. д. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2

биологические повторности).

[0089] Фигура 64. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, такие как модификации оснований (например, b008U и т. д.), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.), модификации сахаров (например, 2'-F, 2'-OMe и т. д.) и т. д. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[0090] Фигура 65. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, такие как модификации оснований (например, b008U и т. д.), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.), модификации сахаров (например, 2'-F, 2'-OMe и т. д.) и т. д. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[0091] Фигура 66. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, такие как модификации оснований (например, b008U и т. д.), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.), модификации сахаров (например, 2'-F, 2'-OMe и т. д.) и т. д. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[0092] Фигура 67. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, такие как модификации оснований (например, b008U и т. д.), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.), модификации сахаров (например, 2'-F, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.) и т. д. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[0093] Фигура 68. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные

модификации, такие как модификации оснований (например, b008U и т. д.), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.), модификации сахаров (например, 2'-F, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.) и т. д. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[0094] Фигура 69. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, такие как модификации оснований (например, b008U и т. д.), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.), модификации сахаров (например, 2'-F, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.) и т. д. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[0095] Фигура 70. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, такие как модификации оснований (например, b008U и т. д.), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.), модификации сахаров (например, 2'-F, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.) и т. д. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[0096] Фигура 71. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, такие как модификации оснований (например, b008U и т. д.), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.), модификации сахаров (например, 2'-F, 2'-OMe, sm15 и т. д.) и т. д. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[0097] Фигура 72. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, например связи, такие как n001, n002, n006, n020 и т. д. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические

повторности).

[0098] Фигура 73. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, такие как модификации оснований (например, b001A и т. д.), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.), модификации сахаров (например, 2'-F, 2'-OMe, морфолинсахара и т. д.) и т. д. Для различных композиций на основе олигонуклеотидов подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[0099] Фигура 74. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, такие как модификации оснований (например, b001A и т. д.), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.), модификации сахаров (например, 2'-F, 2'-OMe, морфолинсахара и т. д.) и т. д. Для различных композиций на основе олигонуклеотидов подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[00100] Фигура 75. Различные ближайшие соседние элементы могут обеспечивать редактирующую активность. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[00101] Фигура 76. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации (например, b008U, b012U, b013U, b001A, b002A, b003A, b004I, b002G, b009U и т. д.), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.), модификации сахаров (например, 2'-F, 2'-OMe и т. д.) и т. д. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[00102] Фигура 77. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации сахаров и нуклеиновых оснований (например, в b002A, b003A, b008U, b001C, Tsm11, Tsm12, b004C, b007C, 2'-F, 2'-OMe и т. д.), модификации связей (например,

PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.) и т. д. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[00103] Фигура 78. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации сахаров и нуклеиновых оснований (например, в b003A, b008U, b001C, b008C, Tsm11, Tsm12, b004C, Csm17 и т. д.), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.) и т. д. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[00104] Фигура 79. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащие различные сахара и нуклеиновые основания (например, в dI, b001A, b003A, b008U, b001C, b008C, Tsm11, Tsm12, b004C, Csm17 и т. д. в N_{-1}), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.) и т. д. Для различных композиций на основе олигонуклеотидов подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[00105] Фигура 80. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащие различные сахара и нуклеиновые основания (например, в dI, b001A, b002A, b003A, b008U, b008C, Tsm11, Tsm12, b004C, Csm17 и т. д. в N_{-1}), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.) и т. д. Для различных композиций на основе олигонуклеотидов подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[00106] Фигура 81. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащие различные сахара и нуклеиновые основания (например, в Csm11, Csm12, b009Csm11, b009Csm12 и т. д. в N_{-1}), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.) и т. д. Для различных композиций на основе олигонуклеотидов подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и

аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности).

[00107] Фигура 82. Олигонуклеотиды, содержащие различные типы межнуклеотидных связей, могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, такие как модификации оснований (например, b008U, b014I и т. д.), модификации связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001, n004, n008, n025, n026 и т. д.), модификации сахаров (например, 2'-F, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.) и т. д. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в аллеле SERPINA1-Z в первичных гепатоцитах мыши, трансгенных по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z (n = 2 биологические повторности). Для каждой композиции на основе олигонуклеотидов, слева направо, 1,0, 0,33, 0,11, 0,037 мкМ соответственно.

[00108] Фигура 83. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации и их паттерны. Для различных композиций на основе олигонуклеотидов подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в UGP2 в первичных гепатоцитах человека (n = 2 биологические повторности). Тестируемые концентрации составляли 1 мкМ, 0,1 мкМ и 0,01 мкМ, слева направо.

[00109] Фигура 84. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование. Получали и оценивали композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации и их паттерны, и при различных концентрациях подтверждали редактирование аденозинов-мишеней в UGP2 в первичных гепатоцитах человека.

[00110] Фигура 85. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование *in vivo*. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней *in vivo* в аллеле SERPINA1-Z у мышей, трансгенных по ADAR человека и аллелю SERPINA1-Z. Уровни AAT в сыворотке крови у обработанных мышей также были повышены.

[00111] Фигура 86. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование *in vivo*. Получали олигонуклеотиды, содержащие различные нуклеиновые основания (например, b008U, гипоксантин и т. д.), связи (например, PO, PS, PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.), модификации сахаров (например, 2'-F, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.) и т. д. и их паттерны. Подтверждали редактирование аденозинов-мишеней и повышение AAT в сыворотке крови (n = 4 животных на группу). Верхняя панель: редактирование SERPINA1 в день 10. Нижняя панель: кратность изменения уровня AAT в сыворотке крови.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[00112] Для более легкого понимания технологий по настоящему изобретению можно

обратиться к нижеследующему подробному описанию определенных вариантов осуществления.

Определения

[00113] Если не указано иное, при использовании в данном документе должны применяться следующие определения. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с Периодической системой химических элементов версии CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

[00114] При использовании в данном документе касательно настоящего изобретения, если иное не очевидно из контекста, (i) формы единственного числа можно понимать как означающие “по меньшей мере один”; (ii) термин “или” можно понимать как означающий “и/или”; (iii) термины “содержащий”, “содержит”, “включающий” (с использованием или без использования фразы “без ограничения”) и “включает” (с использованием или без использования фразы “без ограничения”) можно понимать как охватывающие перечисленные компоненты или стадии, представленные сами по себе или вместе с одним или несколькими дополнительными компонентами или стадиями; (iv) термин “другой” можно понимать как означающий по меньшей мере дополнительный/второй или больше; (v) термины “приблизительно” и “примерно” можно понимать как допускающие стандартное отклонение, как будет понятно специалистам средней квалификации в данной области техники; и (vi) если представлены диапазоны, то конечные точки включены.

[00115] Если не указано иное, описание олигонуклеотидов и их элементов (например, последовательности оснований, модификаций сахаров, межнуклеотидных связей, стереохимических особенностей атома фосфора в составе связи, их паттернов и т. д.) приводится в направлении 5’-3’. Как понятно специалистам в данной области, в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды могут быть представлены и/или использованы в виде солевых форм, в частности фармацевтически приемлемых солевых форм, например, натриевых солей. Как также будет понятно специалистам в данной области, в некоторых вариантах осуществления может считаться, что отдельные олигонуклеотиды в композиции имеют одинаковый состав и/или структуру даже в том случае, если в такой композиции (например, жидкой композиции) такие конкретные олигонуклеотиды могут быть представлены в различных солевых формах (и могут быть растворенными, а олигонуклеотидная цепь может существовать в виде анионной формы в

случае, когда она находится, например, в жидкой композиции) в конкретный момент времени. Например, специалистам в данной области будет понятно, что при указанном pH отдельные межнуклеотидные связи вдоль олигонуклеотидной цепи могут быть представлены в кислотной (H) форме или в одной из множества возможных солевых форм (например, натриевой соли или соли другого катиона, в зависимости от того, какие ионы могут присутствовать в препарате или композиции), и будет понятно, что при условии, что их кислотные формы (например, при замене всех катионов, если таковые имеются, на H^+) имеют одинаковый состав и/или структуру, может справедливо считаться, что такие отдельные олигонуклеотиды имеют одинаковый состав и/или структуру.

[00116] Алифатический. Как используется в данном документе, “алифатический” означает прямую (т. е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или которая содержит одно или несколько звеньев с ненасыщенной связью (но не ароматических), или замещенное или незамещенное моноциклическое, бициклическое или полициклическое углеводородное кольцо, которое является полностью насыщенным или которое содержит одно или несколько звеньев с ненасыщенной связью (но не ароматических), или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-50 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-20 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-10 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-9 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-8 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-7 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В еще некоторых других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода, а в еще одних вариантах осуществления алифатические группы содержат 1, 2, 3 или 4 алифатических атома углерода. Подходящие алифатические группы включают без ограничения линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибридные формы, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

[00117] Алкенил. Используемый в данном документе термин “алкенил” относится к алифатической группе, определенной в данном документе, имеющей одну или несколько двойных связей.

[00118] Алкил. Используемый в данном документе термин “алкил” имеет свое обычное значение в данной области техники и может включать насыщенные алифатические группы, в том числе алкильные группы с прямой цепью, алкильные группы с разветвленной цепью, циклоалкильные (алициклические) группы, алкилзамещенные циклоалкильные группы и циклоалкилзамещенные алкильные группы. В некоторых вариантах осуществления алкил содержит 1-100 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления алкил с прямой цепью или разветвленной цепью содержит приблизительно 1-20 атомов углерода в своей основной цепи (например, C_1-C_{20} в случае прямой цепи, C_2-C_{20} в случае разветвленной цепи) и в качестве альтернативы приблизительно 1-10. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильные кольца содержат приблизительно 3-10 атомов углерода в своей кольцевой структуре, при этом такие кольца являются моноциклическими, бициклическими или полициклическими, и в качестве альтернативы приблизительно 5, 6 или 7 атомов углерода в кольцевой структуре. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа может представлять собой низшую алкильную группу, где низшая алкильная группа содержит 1-4 атома углерода (например, C_1-C_4 в случае низших алкилов с прямой цепью).

[00119] Алкинил. Используемый в данном документе термин “алкинил” относится к алифатической группе, определенной в данном документе, имеющей одну или несколько тройных связей.

[00120] Аналог. Термин “аналог” включает любой химический фрагмент, который отличается по структуре от эталонного химического фрагмента или класса фрагментов, но который способен к осуществлению по меньшей мере одной функции такого эталонного химического фрагмента или класса фрагментов. В качестве неограничивающих примеров, аналог нуклеотида отличается по структуре от нуклеотида, но осуществляет по меньшей мере одну функцию нуклеотида; аналог нуклеинового основания отличается по структуре от нуклеинового основания, но осуществляет по меньшей мере одну функцию нуклеинового основания; и т. д.

[00121] Животное. Используемый в данном документе термин “животное” относится к любому представителю царства Животные. В некоторых вариантах осуществления “животное” относится к человеку на любой стадии развития. В некоторых вариантах осуществления “животное” относится к отличным от человека животным на любой стадии развития. В определенных вариантах осуществления отличное от человека животное представляет собой млекопитающее (например, грызуна, мышь, крысу, кролика, обезьяну, собаку, кошку, овцу, крупный рогатый скот, примата и/или свинью). В некоторых вариантах осуществления животные включают без ограничения млекопитающих, птиц,

рептилий, земноводных, рыб и/или червей. В некоторых вариантах осуществления животное может представлять собой трансгенное животное, генетически сконструированное животное и/или клон.

[00122] Арил. Используемый в данном документе термин “арил", который используется сам по себе или как часть более крупного фрагмента, такого как “аралкил”, “аралкокси” или “арилоксиалкил”, относится к моноциклическим, бициклическим или полициклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности от пяти до тридцати членов кольца, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую в общей сложности от пяти до четырнадцати членов кольца, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, и где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов кольца. В некоторых вариантах осуществления каждое моноциклическое кольцевое звено является ароматическим. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой биарильную группу. Термин “арил” может использоваться взаимозаменяемо с термином “арильное кольцо”. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения “арил” относится к ароматической кольцевой системе, которая включает без ограничения фенил, бифенил, нафтил, бинафтил, антрацил и т. п., которые могут нести один или несколько заместителей. Также в пределы объема используемого в данном документе термина “арил” входит группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими неароматическими кольцами, такая как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и т. п.

[00123] Характерная часть. Используемый в данном документе термин “характерная часть” в самом широком смысле относится к части вещества, присутствие (или отсутствие) которой коррелирует с присутствием (или отсутствием) определенных признака, свойства или активности вещества. В некоторых вариантах осуществления характерная часть вещества представляет собой часть, которая находится в веществе и в родственных веществах, имеющих общие конкретные признак, свойство или активность, но не в тех, которые не имеют общих конкретных признака, свойства или активности. В определенных вариантах осуществления характерная часть имеет общую по меньшей мере одну функциональную характеристику с интактным веществом. Например, в некоторых вариантах осуществления “характерная часть” белка или полипептида представляет собой часть, которая содержит непрерывный отрезок из аминокислот или набор непрерывных отрезков из аминокислот, которые вместе являются характерными

для белка или полипептида. В некоторых вариантах осуществления каждый такой непрерывный отрезок обычно содержит по меньшей мере 2, 5, 10, 15, 20, 50 или больше аминокислот. В целом, характерная часть вещества (например, белка, антитела и т. д.) представляет собой часть, которая, в дополнение к идентичности последовательности и/или структурной идентичности, указанной выше, имеет общую по меньшей мере одну функциональную характеристику с соответствующим интактным веществом. В некоторых вариантах осуществления характерная часть может быть биологически активной.

[00124] Контроль хиральности. Используемый в данном документе "контроль хиральности" относится к контролю стереохимического определения хирального атома фосфора в составе связи в хиральной межнуклеотидной связи в пределах олигонуклеотида. Как используется в данном документе, хиральная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, в которой атом фосфора в составе связи является хиральным. В некоторых вариантах осуществления контроль обеспечивается благодаря хиральному элементу, который отсутствует в сахарном фрагменте и фрагменте, являющемся основанием, олигонуклеотида, например, в некоторых вариантах осуществления контроль обеспечивается благодаря применению одного или нескольких хиральных вспомогательных веществ в ходе получения олигонуклеотидов, при этом данные хиральные вспомогательные вещества зачастую являются частью хиральных фосфорамидитов, используемых в ходе получения олигонуклеотидов. Среднему специалисту в данной области будет понятно, что, в отличие от контроля хиральности, при традиционном синтезе олигонуклеотидов, который не предусматривает применения хиральных вспомогательных веществ, невозможно осуществлять контроль стереохимических особенностей в хиральной межнуклеотидной связи, если такой традиционный синтез олигонуклеотидов используют для образования хиральной межнуклеотидной связи. В некоторых вариантах осуществления стереохимическое определение каждого хирального атома фосфора в составе связи в каждой хиральной межнуклеотидной связи в олигонуклеотиде является контролируемым.

[00125] Композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью. Используемые в данном документе термины "композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью", "композиция на основе нуклеиновых кислот с контролируемой хиральностью" и т. п. относятся к композиции, которая содержит совокупность олигонуклеотидов (или нуклеиновых кислот), которые имеют общую последовательность оснований, где совокупность олигонуклеотидов (или нуклеиновых кислот) имеет одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи

в одной или нескольких хиральных межнуклеотидных связях (межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью или стерически заданных межнуклеотидных связях, в которых хиральный атом фосфора в составе связи представлен в виде Rp или Sp в композиции (“стерически заданный”), а не неупорядоченной смеси Rp и Sp, как в межнуклеотидных связях без контролируемой хиральности). В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью содержит совокупность олигонуклеотидов (или нуклеиновых кислот), которые имеют: 1) общую последовательность оснований, 2) общий паттерн связей в остове и 3) общий паттерн модификаций по атому фосфора в остове, где совокупность олигонуклеотидов (или нуклеиновых кислот) имеет одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи в одной или нескольких хиральных межнуклеотидных связях (межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью или стерически заданных межнуклеотидных связях, в которых хиральный атом фосфора в составе связи представлен в виде Rp или Sp в композиции (“стерически заданный”), а не неупорядоченной смеси Rp и Sp, как в межнуклеотидных связях без контролируемой хиральности). Уровень совокупности олигонуклеотидов (или нуклеиновых кислот) в композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью является предварительно определенным/контролируемым или обогащенным (например, благодаря получению олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью со стереоселективным образованием одной или нескольких хиральных межнуклеотидных связей) по сравнению со случайным уровнем в композиции на основе олигонуклеотидов без контролируемой хиральности. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 1-100%, (например, приблизительно 5-100%, 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-100%, 60-100%, 70-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 50-90%, или приблизительно 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, или по меньшей мере 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) от всех олигонуклеотидов в композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью представляют собой олигонуклеотиды из совокупности. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 1-100% (например, приблизительно 5-100%, 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-100%, 60-100%, 70-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 50-90%, или приблизительно 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, или по меньшей мере 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) от всех олигонуклеотидов в композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой

хиральностью, которые имеют общую последовательность оснований, общий паттерн связей в остове и общий паттерн модификаций по атому фосфора в остове, представляют собой олигонуклеотиды из совокупности. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно 1-100% (например, приблизительно 5-100%, 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-100%, 60-100%, 70-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 50-90%, или приблизительно 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, или по меньшей мере 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) от всех олигонуклеотидов в композиции, или всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований (например, из совокупности олигонуклеотидов или типа олигонуклеотидов), или всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований, общий паттерн связей в остове и общий паттерн модификаций по атому фосфора в остове, или всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований, общий паттерн модификаций оснований, общий паттерн модификаций сахаров, общий паттерн типов межнуклеотидных связей и/или общий паттерн модификаций межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления совокупность олигонуклеотидов имеет общие одинаковые стереохимические особенности по приблизительно 1-50 (например, приблизительно 1-10, 1-20, 5-10, 5-20, 10-15, 10-20, 10-25, 10-30, или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20, или по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) хиральным межнуклеотидным связям. В некоторых вариантах осуществления совокупность олигонуклеотидов имеет общие одинаковые стереохимические особенности по приблизительно 1-100% (например, приблизительно 5-100%, 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-100%, 60-100%, 70-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 50-90%, приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99%) хиральных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды (или нуклеиновые кислоты) из совокупности имеют одинаковый паттерн модификаций сахаров и/или нуклеиновых оснований в любом случае. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды (или нуклеиновые кислоты) из совокупности являются различными формами одного и того же олигонуклеотида (например, формами кислот и/или различных солей одного и того же олигонуклеотида). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды (или нуклеиновые кислоты) из

совокупности имеют одинаковый состав. В некоторых вариантах осуществления уровень олигонуклеотидов (или нуклеиновых кислот) из совокупности составляет приблизительно 1-100% (например, приблизительно 5-100%, 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-100%, 60-100%, 70-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 50-90%, или приблизительно 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, или по меньшей мере 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) от всех олигонуклеотидов (или нуклеиновых кислот) в композиции, которые характеризуются таким же составом, что и олигонуклеотиды (или нуклеиновые кислоты) из совокупности. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью, а композиция представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов с полностью контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды (или нуклеиновые кислоты) из совокупности являются идентичными по структуре. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью характеризуется диастереомерной чистотой, составляющей по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5%, как правило, по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5%. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью характеризуется диастереомерной чистотой, составляющей по меньшей мере 95%. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью характеризуется диастереомерной чистотой, составляющей по меньшей мере 96%. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью характеризуется диастереомерной чистотой, составляющей по меньшей мере 97%. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью характеризуется диастереомерной чистотой, составляющей по меньшей мере 98%. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью характеризуется диастереомерной чистотой, составляющей по меньшей мере 99%. В некоторых вариантах осуществления уровень в процентах составляет или составляет по меньшей мере $(DS)^{nc}$, где DS представляет собой диастереомерную чистоту, описанную в настоящем изобретении (например, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5% или больше), и nc представляет собой количество межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, описанное в настоящем изобретении (например, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,

16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или больше). В некоторых вариантах осуществления процентное значение уровня представляет собой или составляет $(DS)^{nc}$, где DS составляет 95-100%. Например, если DS составляет 99%, а nc составляет 10, то процентное значение представляет собой или составляет 90% ($(99\%)^{10} \approx 0{,}90 = 90\%$). В некоторых вариантах осуществления уровень совокупности олигонуклеотидов в композиции представлен как произведение показателей диастереомерной чистоты каждой межнуклеотидной связи с контролируемой хиральностью в олигонуклеотидах. В некоторых вариантах осуществления диастереомерная чистота межнуклеотидной связи, соединяющей два нуклеозида в олигонуклеотиде (или нуклеиновой кислоте), представлена диастереомерной чистотой межнуклеотидной связи димера, соединяющего те же два нуклеозида, где димер получен в сравнимых условиях, в некоторых случаях в условиях идентичного синтетического цикла (например, для связи между Nx и Ny в олигонуклеотиде ….NxNy….. димер представляет собой NxNy). В некоторых вариантах осуществления не все хиральные межнуклеотидные связи представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью, и композиция представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов с частично контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности характеризуется диастереомерной чистотой, составляющей менее чем приблизительно 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55% или приблизительно 50%, что обычно наблюдается в композициях на основе стерически неупорядоченных олигонуклеотидов (например, как понятно специалистам в данной области, при традиционном синтезе олигонуклеотидов, например, в фосфорамидитном способе). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды (или нуклеиновые кислоты) совокупности относятся к одному типу. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью содержит отдельные типы олигонуклеотидов или нуклеиновых кислот на неслучайных или контролируемых уровнях. Например, в некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью содержит один и не более одного типа олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью содержит более одного типа олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью содержит несколько типов олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов, относящихся к одному типу олигонуклеотидов, при этом данная композиция содержит совокупность олигонуклеотидов, относящихся к

данному типу олигонуклеотидов, на неслучайном или контролируемом уровне.

[00126] Сопоставимый. Термин “сопоставимый” используется в данном документе для описания двух (или более) групп условий или обстоятельств, которые достаточно схожи друг с другом, чтобы позволить сравнение полученных результатов или наблюдаемых явлений. В некоторых вариантах осуществления сопоставимые группы условий или обстоятельств характеризуются совокупностью по сути идентичных признаков и одним или небольшим количеством варьирующихся признаков. Средним специалистам в данной области будет понятно, что группы условий сопоставимы друг с другом, если они характеризуются достаточным количеством и типом по сути идентичных признаков, чтобы сделать обоснованное заключение о том, что различия в полученных результатах или наблюдаемых явлениях при разных группах условий или обстоятельств обусловлены варьированием или свидетельствуют о варьировании тех признаков, которые варьируются.

[00127] Циклоалифатический. Термин “циклоалифатический”, “карбоцикл”, “карбоциклил”, “карбоциклический радикал” и “карбоциклическое кольцо,” используются взаимозаменяемо и при использовании в данном документе относятся к насыщенным или частично ненасыщенным, но не ароматическим, циклическим алифатическим моноциклическим, бициклическим или полициклическим кольцевым системам, описанным в данном документе, имеющим, если не указано иное, от 3 до 30 членов кольца. Циклоалифатические группы включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, циклооктил, циклооктенил, норборнил, адамантил и циклооктадиенил. В некоторых вариантах осуществления циклоалифатическая группа содержит 3–6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления циклоалифатическая группа является насыщенной и представляет собой циклоалкил. Термин “циклоалифатический” может также включать алифатические кольца, которые конденсированы с одним или несколькими ароматическими или неароматическими кольцами, такие как декагидронафтил или тетрагидронафтил. В некоторых вариантах осуществления циклоалифатическая группа является бициклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалифатическая группа является трициклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалифатическая группа является полициклической. В некоторых вариантах осуществления “циклоалифатический” относится к моноциклическому C_3-C_6углеводороду или бициклическому или полициклическому C_8-C_{10}углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одно или несколько звеньев с ненасыщенной связью, но не является ароматическим, который

имеет единственную точку присоединения к остальной части молекулы, или полициклическому C_9-C_{16}углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одно или несколько звеньев с ненасыщенной связью, но не является ароматическим, который имеет единственную точку присоединения к остальной части молекулы.

[00128] Гетероалифатический. Используемый в данном документе термин "гетероалифатический" имеет свое обычное значение в данной области техники и относится к алифатическим группам, описанным в данном документе, в которых один или несколько атомов углерода независимо заменены одним или несколькими гетероатомами (например, атомами кислорода, азота, серы, кремния, фосфора и т. п.). В некоторых вариантах осуществления одно или несколько звеньев, выбранных из C, CH, CH_2 и CH_3, независимо заменены одним или несколькими гетероатомами (включая их окисленные и/или замещенные формы). В некоторых вариантах осуществления гетероалифатическая группа представляет собой гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероалифатическая группа представляет собой гетероалкенил.

[00129] Гетероалкил. Используемый в данном документе термин "гетероалкил" имеет свое обычное значение в данной области техники и относится к алкильным группам, описанным в данном документе, в которых один или несколько атомов углерода независимо заменены одним или несколькими гетероатомами (например, атомами кислорода, азота, серы, кремния, фосфора и т. п.). Примеры гетероалкильных групп включают без ограничения алкокси, поли(этиленгликоль)-, алкилзамещенную аминогруппу, тетрагидрофуранил, пиперидинил, морфолинил и т. д.

[00130] Гетероарил. Используемые в данном документе термины "гетероарил" и "гетероар–", которые используются сами по себе или как часть более крупного фрагмента, например "гетероаралкил" или "гетероаралкокси", относятся к моноциклическим, бициклическим или полициклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности от пяти до тридцати членов кольца, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, и по меньшей мере один атом ароматического кольца представляет собой гетероатом. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой группу, имеющую от 5 до 10 атомов кольца (т. е. моноциклическую, бициклическую или полициклическую), в некоторых вариантах осуществления 5, 6, 9 или 10 атомов кольца. В некоторых вариантах осуществления каждое моноциклическое кольцевое звено является ароматическим. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа имеет 6, 10 или 14 π-электронов, совместно используемых в циклической конфигурации; и в дополнение к атомам углерода

имеет от одного до пяти гетероатомов. Гетероарильные группы включают без ограничения тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой гетеробиарильную группу, такую как бипиридил и т. п. Термины “гетероарил” и “гетероар–”, используемые в данном документе, также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими арильными, циклоалифатическими или гетероциклильными кольцами, где радикал или точка присоединения расположены на гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4*H*-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-b]-1,4-оксазин-3-(4H)-он. Гетероарильная группа может быть моноциклической, бициклической или полициклической. Термин “гетероарил” может использоваться взаимозаменяемо с терминами "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматический", при этом любой из этих терминов включает кольца, которые необязательно являются замещенными. Термин “гетероаралкил” относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой, где алкильная и гетероарильная части независимо необязательно являются замещенными.

[00131] Гетероатом. Используемый в данном документе термин “гетероатом" означает атом, который не является атомом углерода или водорода. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой бор, кислород, серу, азот, фосфор или кремний (включая окисленные формы азота, серы, фосфора или кремния; заряженные формы азота (например, кватернизированные формы, формы, представленные в иминиевых группах, и т. д.), фосфора, серы, кислорода и т. д.). В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой кремний, фосфор, кислород, серу или азот. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой кремний, кислород, серу или азот. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой кислород, серу или азот.

[00132] Гетероцикл. Используемые в данном документе термины “гетероцикл”, “гетероциклил”, “гетероциклический радикал” и “гетероциклическое кольцо" используются взаимозаменяемо и относятся к моноциклическому, бициклическому или полициклическому кольцевому фрагменту (например, 3-30-членному), который является

насыщенным или частично ненасыщенным и содержит один или несколько гетероатомов, являющихся атомами кольца. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильная группа представляет собой стабильный 5-7-членный моноциклический или 7-10-членный бициклический гетероциклический фрагмент, который является насыщенным либо частично ненасыщенным и в дополнение к атомам углерода содержит один или несколько, предпочтительно от одного до четырех, гетероатомов, определенных выше. При использовании в отношении атома кольца гетероцикла термин "азот" включает замещенный азот. В качестве примера, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0–3 гетероатома, выбранные из кислорода, серы и азота, азот может представлять собой N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или $^{+}$NR (как в N-замещенном пирролидиниле). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе по любому гетероатому или атому углерода, что приводит к стабильной структуре, и при этом любой из атомов кольца может быть необязательно замещенным. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают без ограничения тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины “гетероцикл”, “гетероциклил”, “гетероциклильное кольцо”, “гетероциклическая группа”, “гетероциклический фрагмент” и “гетероциклический радикал,” используются в данном документе взаимозаменяемо и также включают группы, в которых гетероциклильное кольцо конденсировано с одним или несколькими арильными, гетероарильными или циклоалифатическими кольцами, такие как индолинил, 3H–индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил. Гетероциклильная группа может быть моноциклической, бициклической или полициклической. Термин “гетероциклилалкил” относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, где алкильная и гетероциклильная части независимо необязательно являются замещенными.

[00133] Идентичность. Используемый в данном документе термин “идентичность” относится к общему родству между полимерными молекулами, например, между молекулами нуклеиновых кислот (например, олигонуклеотидами, ДНК, РНК и т. д.) и/или между полипептидными молекулами. В некоторых вариантах осуществления полимерные молекулы считаются “по сути идентичными” друг другу, если их последовательности являются на по меньшей мере 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% идентичными. Расчет процента идентичности двух последовательностей нуклеиновой кислоты или полипептидных последовательностей,

например, можно выполнять путем выравнивания двух последовательностей для целей оптимального сравнения (например, для оптимального выравнивания в одну или обе из первой и второй последовательностей можно вводить гэпы, а неидентичные последовательности можно не принимать во внимание для целей сравнения). В определенных вариантах осуществления длина последовательности, подвергаемой выравниванию для целей сравнения, составляет по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по существу 100% от длины эталонной последовательности. Затем сравнивают нуклеотиды в соответствующих положениях. Если положение в первой последовательности занято тем же остатком (например, нуклеотидом или аминокислотой), что и соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы являются идентичными по данному положению. Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией числа идентичных положений, общих для последовательностей, с учетом числа гэпов и длины каждого гэпа, которые необходимо вводить для оптимального выравнивания двух последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями можно выполнять с использованием математического алгоритма. Например, процент идентичности между двумя нуклеотидными последовательностями можно определить с помощью алгоритма Миллера-Майерса (CABIOS, 1989, 4: 11-17), который включен в программу ALIGN (версия 2.0). В некоторых иллюстративных вариантах осуществления при сравнениях последовательностей нуклеиновых кислот, выполняемых с помощью программы ALIGN, используют таблицу весов замен остатков PAM120, штраф за длину гэпа, составляющий 12, и штраф за введение гэпа, составляющий 4. В качестве альтернативы процент идентичности между двумя нуклеотидными последовательностями можно определить с помощью программы GAP в пакете программного обеспечения GCG с использованием матрицы NWSgapdna.CMP.

[00134] Межнуклеотидная связь. Используемая в данном документе фраза “межнуклеотидная связь” в целом относится к связи, связывающей нуклеозидные звенья олигонуклеотида или нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь представляет собой фосфодиэфирную связь, которая широко распространена во встречающихся в природе молекулах ДНК и РНК (природную фосфатную связь (−OP(=O)(OH)O−), которая, как понятно специалистам в данной области, может существовать в виде солевой формы). В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь представляет собой модифицированную

межнуклеотидную связь (а не природную фосфатную связь). В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь представляет собой “модифицированную межнуклеотидную связь”, где по меньшей мере один атом кислорода или группа –OH фосфодиэфирной связи заменены другим органическим или неорганическим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления такой органический или неорганический фрагмент выбран из =S, =Se, =NR’, –SR’, –SeR’, $–N(R')_2$, $B(R')_3$, –S–, –Se–, где каждый R’ независимо определен и описан в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь представляет собой фосфотриэфирную связь, фосфотиоатную связь (или фосфотиоатдиэфирную связь $^{-}OP(=O)(SH)O^{-}$, которая, как понятно специалистам в данной области, может существовать в виде солевой формы) или фосфотиоаттриэфирную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь представляет собой одну из связей, образующих, например, PNA (пептидную нуклеиновую кислоту) или PMO (фосфодиамидатный морфолиновый олигомер). В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь (например, n001 в определенных представленных олигонуклеотидах). Среднему специалисту в данной области понятно, что при заданном pH межнуклеотидная связь может существовать в виде аниона или катиона из-за присутствия кислых или основных фрагментов в связи. В некоторых вариантах осуществления модифицированные межнуклеотидные связи представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи, обозначенные как s, s1, s2, s3, s4, s5, s6, s7, s8, s9, s10, s11, s12, s13, s14, s15, s16, s17 и s18, описанные в WO 2017/210647.

[00135] In vitro. Используемый в данном документе термин “in vitro” относится к событиям, которые происходят в искусственной среде, например, в пробирке или реакционном сосуде, в культуре клеток и т. д., а не внутри организма (например, животного, растения и/или микроорганизма).

[00136] In vivo: Используемый в данном документе термин “in vivo” относится к событиям, которые происходят внутри организма (например, животного, растения и/или микроорганизма).

[00137] Атом фосфора в составе связи. Определенная в данном документе фраза “атом фосфора в составе связи” используется для обозначения того, что конкретный атом фосфора, о котором идет речь, представляет собой атом фосфора, присутствующий в

межнуклеотидной связи, при этом данный атом фосфора соответствует атому фосфора в составе фосфодиэфирной межнуклеотидной связи, которая присутствует во встречающейся в природе ДНК и РНК. В некоторых вариантах осуществления атом фосфора в составе связи находится в составе модифицированной межнуклеотидной связи, где каждый атом кислорода в фосфодиэфирной связи необязательно и независимо заменен органическим или неорганическим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления атом фосфора в составе связи является хиральным (например, как в фосфотиоатных межнуклеотидных связях). В некоторых вариантах осуществления атом фосфора в составе связи является ахиральным (например, как в природных фосфатных связях).

[00138] Модифицированное нуклеиновое основание. Термины "модифицированное нуклеиновое основание", "модифицированное основание" и т. п. относятся к химическому фрагменту, который химически отличается от нуклеинового основания, но который способен к осуществлению по меньшей мере одной функции нуклеинового основания. В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой нуклеиновое основание, которое содержит модификацию. В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание способно к осуществлению по меньшей мере одной функции нуклеинового основания, например, образованию фрагмента в полимере, способного к образованию пар оснований с нуклеиновой кислотой, содержащей по меньшей мере комплементарную последовательность оснований. В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой замещенный A, T, C, G или U или замещенный таутомер A, T, C, G или U. В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание в контексте олигонуклеотидов относится к нуклеиновому основанию, отличному от A, T, C, G или U.

[00139] Модифицированный нуклеозид. Термин "модифицированный нуклеозид" относится к фрагменту, полученному из природного нуклеозида или химически подобного ему, но содержащему химическую модификацию, которая позволяет отличать его от природного нуклеозида. Неограничивающие примеры модифицированных нуклеозидов включают те нуклеозиды, которые содержат модификацию основания и/или сахара. Неограничивающие примеры модифицированных нуклеозидов включают те нуклеозиды, которые содержат 2'-модификацию сахара. Неограничивающие примеры модифицированных нуклеозидов также включают нуклеозиды с удаленным азотистым основанием (в которых отсутствует нуклеиновое основание). В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеозид способен к осуществлению по меньшей мере одной функции нуклеозида, например, образованию фрагмента в полимере,

способного к образованию пар оснований с нуклеиновой кислотой, содержащей по меньшей мере комплементарную последовательность оснований.

[00140] Модифицированный нуклеотид. Термин “модифицированный нуклеотид” включает любой химический фрагмент, который отличается по структуре от природного нуклеотида, но который способен к осуществлению по меньшей мере одной функции природного нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит модификацию сахара, основания и/или межнуклеотидной связи. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит модифицированный сахар, модифицированное нуклеиновое основание и/или модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид способен к осуществлению по меньшей мере одной функции нуклеотида, например, образованию субъединицы в полимере, способной к образованию пар оснований с нуклеиновой кислотой, содержащей по меньшей мере комплементарную последовательность оснований.

[00141] *Модифицированный сахар*. Термин “модифицированный сахар” относится к фрагменту, который может заменять сахар. Модифицированный сахар имитирует пространственное расположение, электронные свойства или какое-либо другое физико-химическое свойство сахара. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем изобретении, модифицированный сахар представляет собой замещенную рибозу или дезоксирибозу. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар содержит 2’-модификацию. Примеры применимой 2’-модификации широко используются в данной области техники и описаны в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 2’-модификация представляет собой 2’-F. В некоторых вариантах осуществления 2’-модификация представляет собой 2’-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-10}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления 2’-модификация представляет собой 2’-OMe. В некоторых вариантах осуществления 2’-модификация представляет собой 2’-MOE. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар (например, сахар, используемый в LNA, BNA и т. д.). В некоторых вариантах осуществления в контексте олигонуклеотидов модифицированный сахар представляет собой сахар, отличный от рибозы или дезоксирибозы, который обычно находится в природной РНК или ДНК.

[00142] Нуклеиновая кислота. Используемый в данном документе термин “нуклеиновая кислота” включает любые нуклеотиды и их полимеры. Используемый в данном документе термин “полинуклеотид” относится к полимерной форме любой длины,

состоящей из нуклеотидов — рибонуклеотидов (РНК) или дезоксирибонуклеотидов (ДНК) либо их комбинации. Данные термины относятся к первичной структуре молекул и, таким образом, включают двух- и однонитевую ДНК, а также двух- и однонитевую РНК. В качестве эквивалентов данные термины включают аналоги РНК или ДНК, содержащие модифицированные нуклеотиды и/или модифицированные полинуклеотиды, как, например, без ограничения, метилированные, защищенные и/или кэппированные нуклеотиды или полинуклеотиды. Термины охватывают поли- или олигорибонуклеотиды (РНК) и поли- или олигодезоксирибонуклеотиды (ДНК); РНК или ДНК, полученную из N-гликозидов или С-гликозидов нуклеиновых оснований и/или модифицированных нуклеиновых оснований; нуклеиновые кислоты, полученные из сахаров и/или модифицированных сахаров; и нуклеиновые кислоты, полученные из фосфатных мостиков и/или модифицированных межнуклеотидных связей. Термин охватывает нуклеиновые кислоты, содержащие любые комбинации нуклеиновых оснований, модифицированных нуклеиновых оснований, сахаров, модифицированных сахаров, фосфатных мостиков или модифицированных межнуклеотидных связей. Примеры включают без ограничения нуклеиновые кислоты, содержащие рибозные фрагменты, нуклеиновые кислоты, содержащие дезоксирибозные фрагменты, нуклеиновые кислоты, содержащие как рибозные, так и дезоксирибозные фрагменты, нуклеиновые кислоты, содержащие рибозные фрагменты и модифицированные рибозные фрагменты. Если не указано иное, то префикс поли- относится к нуклеиновой кислоте, содержащей от 2 до приблизительно 10000 нуклеотидных мономерных звеньев, и где префикс олиго- относится к нуклеиновой кислоте, содержащей от 2 до приблизительно 200 нуклеотидных мономерных звеньев.

[00143] Нуклеиновое основание. Термин “нуклеиновое основание” относится к частям нуклеиновых кислот, которые участвуют в образовании водородных связей, которые связывают одну нить нуклеиновой кислоты с другой комплементарной нитью специфичным для последовательности образом. Наиболее часто встречающимися в природе нуклеиновыми основаниями являются аденин (A), гуанин (G), урацил (U), цитозин (C) и тимин (T). В некоторых вариантах осуществления встречающиеся в природе нуклеиновые основания представляют собой модифицированные аденин, гуанин, урацил, цитозин или тимин. В некоторых вариантах осуществления встречающиеся в природе нуклеиновые основания представляют собой метилированные аденин, гуанин, урацил, цитозин или тимин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание содержит гетероарильное кольцо, где атом кольца представляет собой атом азота, и где в составе нуклеозида атом азота связан с сахарным фрагментом. В некоторых

вариантах осуществления нуклеиновое основание содержит гетероциклическое кольцо, где атом кольца представляет собой атом азота, и где в составе нуклеозида атом азота связан с сахарным фрагментом. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой “модифицированное нуклеиновое основание” — нуклеиновое основание, отличное от аденина (A), гуанина (G), урацила (U), цитозина (C) и тимина (T). В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой замещенный A, T, C, G или U. В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой замещенный таутомер A, T, C, G или U. В некоторых вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания представляют собой метилированные аденин, гуанин, урацил, цитозин или тимин. В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание имитирует пространственное расположение, электронные свойства или какое-либо другое физико-химическое свойство нуклеинового основания и сохраняет свойство образования водородных связей, которые связывают одну нить нуклеиновой кислоты с другой специфичным для последовательности образом. В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание может образовывать пару со всеми пятью встречающимися в природе основаниями (урацилом, тимином, аденином, цитозином или гуанином) без существенного влияния на поведение при плавлении, распознавание внутриклеточными ферментами или активность олигонуклеотидного дуплекса. Используемый в данном документе термин “нуклеиновое основание” также охватывает структурные аналоги, используемые вместо природных или встречающихся в природе нуклеотидов, такие как модифицированные нуклеиновые основания и аналоги нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный A, T, C, G или U или необязательно замещенный таутомер A, T, C, G или U. В некоторых вариантах осуществления “нуклеиновое основание” относится к звену, содержащему нуклеиновое основание, в олигонуклеотиде или нуклеиновой кислоте (например, A, T, C, G или U в олигонуклеотиде или нуклеиновой кислоте).

[00144] Нуклеозид. Термин “нуклеозид” относится к фрагменту, в котором нуклеиновое основание или модифицированное нуклеиновое основание ковалентно связано с сахаром или модифицированным сахаром. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид представляет собой природный нуклеозид, например, аденозин, дезоксиаденозин, гуанозин, дезоксигуанозин, тимидин, уридин, цитидин или дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид представляет собой модифицированный нуклеозид, например, замещенный природный нуклеозид, выбранный

из аденозина, дезоксиаденозина, гуанозина, дезоксигуанозина, тимидина, уридина, цитидина и дезоксицитидина. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид представляет собой модифицированный нуклеозид, например, замещенный таутомер природного нуклеозида, выбранный из аденозина, дезоксиаденозина, гуанозина, дезоксигуанозина, тимидина, уридина, цитидина и дезоксицитидина. В некоторых вариантах осуществления "нуклеозид" относится к нуклеозидному звену в олигонуклеотиде или нуклеиновой кислоте.

[00145] Нуклеотид. Используемый в данном документе термин "нуклеотид" относится к мономерному звену полинуклеотида, которое состоит из нуклеинового основания, сахара и одной или нескольких межнуклеотидных связей (например, фосфатных связей в природных ДНК и РНК). Встречающиеся в природе основания [гуанин (G), аденин (A), цитозин (C), тимин (T) и урацил (U)] являются производными пурина или пиримидина, хотя следует понимать, что также включены аналоги встречающихся в природе и не встречающихся в природе оснований. Встречающийся в природе сахар представляет собой пентозу (пятиуглеродный сахар) дезоксирибозу (которая образует ДНК) или рибозу (которая образует РНК), хотя следует понимать, что также включены встречающиеся в природе и не встречающиеся в природе аналоги сахаров. Нуклеотиды связаны посредством межнуклеотидных связей с образованием нуклеиновых кислот или полинуклеотидов. Многие межнуклеотидные связи известны из уровня техники (такие как, без ограничения, фосфатные, фосфотиоатные, боранофосфатные и т. п.). Искусственные нуклеиновые кислоты включают PNA (пептидные нуклеиновые кислоты), фосфотриэфиры, фосфотионаты, H-фосфонаты, фосфорамидаты, боранофосфаты, метилфосфонаты, фосфоноацетаты, тиофосфоноацетаты и другие варианты фосфатного остова нативных нуклеиновых кислот, такие как описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления природный нуклеотид содержит встречающиеся в природе основание, сахар и межнуклеотидную связь. Используемый в данном документе термин "нуклеотид" также охватывает структурные аналоги, используемые вместо природных или встречающихся в природе нуклеотидов, такие как модифицированные нуклеотиды и аналоги нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления "нуклеотид" относится к нуклеотидному звену в олигонуклеотиде или нуклеиновой кислоте.

[00146] Олигонуклеотид. Термин "олигонуклеотид" относится к полимеру или олигомеру из нуклеотидов, который может содержать любую комбинацию природных и неприродных нуклеиновых оснований, сахаров и межнуклеотидных связей.

[00147] Олигонуклеотиды могут быть однонитевыми или двухнитевыми. Однонитевой олигонуклеотид может содержать двухнитевые области (образованные двумя частями

однонитевого олигонуклеотида), а двухнитевой олигонуклеотид, который содержит две олигонуклеотидные цепи, может содержать однонитевые области, например, в областях, где две олигонуклеотидные цепи не являются комплементарными друг другу. Примеры олигонуклеотидов включают без ограничения структурные гены, гены, содержащие области контроля и терминации, самореплицирующиеся системы, такие как вирусная или плазмидная ДНК, однонитевые и двухнитевые средства для RNAi и другие реагенты для РНК-интерференции (средства для RNAi или средства iRNA), shRNA, антисмысловые олигонуклеотиды, рибозимы, микроРНК, миметики микроРНК, супер-miR, аптамеры, анти-miR, антагонисты miR, адапторы U1, триплекс-образующие олигонуклеотиды, олигонуклеотиды, образующие G-квадруплекс, активаторы РНК, иммуностимулирующие олигонуклеотиды и олигонуклеотиды-ловушки.

[00148] Длина олигонуклеотидов по настоящему изобретению может быть различной. В конкретных вариантах осуществления длина олигонуклеотидов может находиться в диапазоне от приблизительно 2 до приблизительно 200 нуклеозидов. В различных связанных вариантах осуществления длина однонитевых, двухнитевых или трехнитевых олигонуклеотидов может находиться в диапазоне от приблизительно 4 до приблизительно 10 нуклеозидов, от приблизительно 10 до приблизительно 50 нуклеозидов, от приблизительно 20 до приблизительно 50 нуклеозидов, от приблизительно 15 до приблизительно 30 нуклеозидов, от приблизительно 20 до приблизительно 30 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет от приблизительно 9 до приблизительно 39 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет от приблизительно 25 до приблизительно 70 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет от приблизительно 26 до приблизительно 70 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет от приблизительно 27 до приблизительно 70 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет от приблизительно 28 до приблизительно 70 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет от приблизительно 29 до приблизительно 70 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет от приблизительно 30 до приблизительно 70 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет от приблизительно 31 до приблизительно 70 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет от приблизительно 32 до приблизительно 70 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет от

приблизительно 25 до приблизительно 60 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет от приблизительно 25 до приблизительно 50 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет от приблизительно 25 до приблизительно 40 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет от приблизительно 30 до приблизительно 40 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 4 нуклеозида. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 5 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 6 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 7 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 8 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 9 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 10 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 11 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 12 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 15 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 15 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 16 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 17 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 18 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 19 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 20 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 25 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 26 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 27 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 28 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 29 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина

олигонуклеотида составляет по меньшей мере 30 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 31 нуклеозид. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 32 нуклеозида. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 33 нуклеозида. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 34 нуклеозида. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 35 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 36 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 37 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 38 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 39 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет по меньшей мере 40 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет 25 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет 26 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет 27 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет 28 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет 29 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет 30 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет 31 нуклеозид. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет 32 нуклеозида. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет 33 нуклеозида. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет 34 нуклеозида. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет 35 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет 36 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет 37 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет 38 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет 39 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина олигонуклеотида составляет 40 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид, учитываемый в длине олигонуклеотида, независимо содержит нуклеиновое основание, содержащее кольцо, имеющее по меньшей мере один атом азота кольца. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид, учитываемый в длине олигонуклеотида, независимо

содержит A, T, C, G или U, или необязательно замещенный A, T, C, G или U, или необязательно замещенный таутомер A, T, C, G или U.

[00149] Тип олигонуклеотидов. Используемую в данном документе фразу “тип олигонуклеотидов” используют для определения олигонуклеотида, который имеет конкретную последовательность оснований, паттерн связей в остове (т. е. паттерн типов межнуклеотидных связей, например фосфатных, фосфотиоатных, фосфотиоаттриэфирных и т. д.), паттерн хиральных центров остова [т. е. паттерн стереохимических особенностей атома фосфора в составе связи (Rp/Sp)] и паттерн модификаций по атому фосфора в остове. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды общего указанного “типа” являются идентичными друг другу по структуре.

[00150] Специалист в данной области техники поймет, что способы синтеза по настоящему изобретению обеспечивают степень контроля в ходе синтеза олигонуклеотидной нити, так что каждое нуклеотидное звено олигонуклеотидной нити может быть разработано и/или выбрано заранее для обеспечения конкретных стереохимических особенностей атома фосфора в составе связи и/или конкретной модификации по атому фосфора в составе связи, и/или конкретного основания, и/или конкретного сахара. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотидная нить разработана и/или выбрана заранее для получения конкретной комбинации стерических центров в атоме фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотидная нить разработана и/или определена для получения конкретной комбинации модификаций по атому фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотидная нить разработана и/или выбрана для получения конкретной комбинации оснований. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотидная нить разработана и/или выбрана для получения конкретной комбинации одной или нескольких приведенных выше структурных характеристик. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены композиции, содержащие совокупность молекул олигонуклеотидов (например, композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью) или состоящие из нее. В некоторых вариантах осуществления все такие молекулы относятся к одному типу (т. е. являются идентичными друг другу по структуре). Однако в некоторых вариантах осуществления представленные композиции содержат совокупность олигонуклеотидов из разных типов, обычно в предварительно определенных относительных количествах.

[00151] Необязательно замещенный. Описываемые в данном документе соединения, например, олигонуклеотиды по настоящему изобретению, могут содержать необязательно

замещенные и/или замещенные фрагменты. Обычно термин “замещенный”, независимо от того, предшествует ли ему термин “необязательно” или нет, означает, что один или несколько атомов водорода в указанном фрагменте заменены подходящим заместителем. Если не указано иное, то “необязательно замещенная” группа может содержать подходящий заместитель в каждом поддающемся замещению положении группы, и когда более одного положения в любой указанной структуре могут быть замещены более чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, заместители могут быть либо одинаковыми, либо разными в каждом положении. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенная группа является незамещенной. Комбинации заместителей, представленные в настоящем изобретении, предпочтительно представляют собой комбинации, которые приводят к образованию стабильных или химически осуществимых соединений. Термин “стабильный”, используемый в данном документе, относится к соединениям, которые по сути не изменяются под воздействием условий, обеспечивающих их получение, обнаружение и, в определенных вариантах осуществления, их извлечение, очистку и применение для одной или нескольких целей, раскрытых в данном документе. Определенные заместители описаны ниже.

[00152] Подходящие одновалентные заместители при замещаемом атоме, например подходящем атоме углерода, независимо представляют собой галоген; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$; $–O(CH_2)_{0-4}R^o$, $–O–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}CH(OR°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}Ph$, который может быть замещен R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}Ph$, который может быть замещен R°; –CH=CHPh, который может быть замещен R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}$-пиридил, который может быть замещен R°; $–NO_2$; –CN; $–N_3$; $-(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)R°$; $–N(R°)C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)NR°_2$; $–N(R°)C(S)NR°_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)OR°$; $–N(R°)N(R°)C(O)R°$; $–N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$; $–N(R°)N(R°)C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)R°$; $–C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)SR°$; $-(CH_2)_{0–4}C(O)OSiR°_3$; $–(CH_2)_{0–4}OC(O)R°$; $–OC(O)(CH_2)_{0–4}SR°$, $–SC(S)SR°$; $–(CH_2)_{0–4}SC(O)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)NR°_2$; $–C(S)NR°_2$; $–C(S)SR°$; $-(CH_2)_{0–4}OC(O)NR°_2$; $-C(O)N(OR°)R°$; $–C(O)C(O)R°$; $–C(O)CH_2C(O)R°$; $–C(NOR°)R°$; $-(CH_2)_{0–4}SSR°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2OR°$; $–(CH_2)_{0–4}OS(O)_2R°$; $–S(O)_2NR°_2$; $-(CH_2)_{0–4}S(O)R°$; $–N(R°)S(O)_2NR°_2$; $–N(R°)S(O)_2R°$; $–N(OR°)R°$; $–C(NH)NR°_2$; $–Si(R°)_3$; $–OSi(R°)_3$; $–B(R°)_2$; $–OB(R°)_2$; $–OB(OR°)_2$; $–P(R°)_2$; $–P(OR°)_2$; $–P(R°)(OR°)$; $–OP(R°)_2$; $–OP(OR°)_2$; $–OP(R°)(OR°)$; $–P(O)(R°)_2$; $–P(O)(OR°)_2$; $–OP(O)(R°)_2$; $–OP(O)(OR°)_2$; $–OP(O)(OR°)(SR°)$; $–SP(O)(R°)_2$; $–SP(O)(OR°)_2$; $–N(R°)P(O)(R°)_2$; $–N(R°)P(O)(OR°)_2$; $–P(R°)_2[B(R°)_3]$; $–P(OR°)_2[B(R°)_3]$; $–OP(R°)_2[B(R°)_3]$; $–OP(OR°)_2[B(R°)_3]$; –((линейный или разветвленный $C_{1–4}$алкилен)O–$N(R°)_2$ или –((линейный или разветвленный $C_{1–4}$алкилен)C(O)O–$N(R°)_2$, где каждый R° может быть замещен, как определено в данном документе, и независимо

представляет собой водород, C_{1-20}алифатическую группу, C_{1-20}гетероалифатическую группу, содержащую 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода, серы, кремния и фосфора, $-CH_2-(C_{6-14}$арил), $-O(CH_2)_{0-1}(C_{6-14}$арил), $-CH_2$-(5-14-членное гетероарильное кольцо), 5-20-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода, серы, кремния и фосфора, или, безотносительно вышеприведенного определения, два независимых варианта R°, взятые вместе с их промежуточным(-ыми) атомом(-ами), образуют 5-20-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода, серы, кремния и фосфора, которые могут быть замещены, как определено ниже.

[00153] Подходящие одновалентные заместители при R° (или кольце, образованном двумя независимыми вариантами R°, взятыми вместе с их промежуточными атомами) независимо представляют собой галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$, –(галоген-$R^{\bullet}$), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; –O(галоген-$R^{\bullet}$), –CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$, $-NO_2$, $-SiR^{\bullet}_3$, $-OSiR^{\bullet}_3$, -C(O)$SR^{\bullet}$, –(прямой или разветвленный C_{1-4}алкилен)C(O)$OR^{\bullet}$ или –$SSR^{\bullet}$, где каждый $R^{\bullet}$ является незамещенным или, если ему предшествует “галоген”, замещен только одним или несколькими галогенами и независимо выбран из C_{1-4}алифатической группы, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ и 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода и серы. Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода в R° включают =O и =S.

[00154] Подходящие двухвалентные заместители, например, при подходящем атоме углерода, независимо являются следующими: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ или $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, где каждый независимый вариант R^* выбран из водорода, C_{1-6}алифатической группы, которая может быть замещена, как определено ниже, и незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода и серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с соседними поддающимися замещению атомами углерода “необязательно замещенной” группы, включают: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, где каждый независимый вариант R^* выбран из водорода, C_{1-6}алифатической группы, которая может быть замещена, как определено ниже, и незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично

ненасыщенного и арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода и серы.

[00155] Подходящие заместители при алифатической группе R^* независимо представляют собой галоген, $-R^\bullet$, -(галоген-$R^\bullet$), –OH, $–OR^\bullet$, –O(галоген-$R^\bullet$), –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR^\bullet$, $–NH_2$, $–NHR^\bullet$, $–NR^\bullet{}_2$ или $–NO_2$, где каждый $R^\bullet$ является незамещенным или, если ему предшествует “галоген”, замещен только одним или несколькими галогенами и независимо представляет собой $C_{1–4}$алифатическую группу, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$ или 5–6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода и серы.

[00156] В некоторых вариантах осуществления подходящие заместители при замещаемом атоме азота независимо представляют собой $–R^\dagger$, $–NR^\dagger{}_2$, $–C(O)R^\dagger$, $–C(O)OR^\dagger$, $–C(O)C(O)R^\dagger$, $–C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $–S(O)_2R^\dagger$, $–S(O)_2NR^\dagger{}_2$, $–C(S)NR^\dagger{}_2$, $–C(NH)NR^\dagger{}_2$ или $–N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; где каждый $R^\dagger$ независимо представляет собой водород, $C_{1–6}$алифатическую группу, которая может быть замещена, как определено ниже, незамещенный –OPh или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода и серы, или, безотносительно вышеприведенного определения, два независимых варианта $R^\dagger$, взятые вместе с их промежуточным(промежуточными) атомом(атомами), образуют незамещенное 3–12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода и серы.

[00157] Подходящие заместители при алифатической группе $R^\dagger$ независимо представляют собой галоген, $-R^\bullet$, -(галоген-$R^\bullet$), –OH, $–OR^\bullet$, –O(галоген-$R^\bullet$), –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR^\bullet$, $–NH_2$, $–NHR^\bullet$, $–NR^\bullet{}_2$ или $–NO_2$, где каждый $R^\bullet$ является незамещенным или, если ему предшествует “галоген”, замещен только одним или несколькими галогенами и независимо представляет собой $C_{1–4}$алифатическую группу, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$ или 5–6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода и серы.

[00158] P-модификация. Используемый в данном документе термин “P-модификация” относится к любой модификации по атому фосфора в составе связи, отличной от стереохимической модификации. В некоторых вариантах осуществления P-модификация предусматривает добавление, замещение или удаление бокового фрагмента, ковалентно присоединенного к атому фосфора в составе связи.

[00159] Частично ненасыщенный. Используемый в данном документе термин “частично ненасыщенный” относится к кольцевому фрагменту, который содержит по

меньшей мере одну двойную или тройную связь. Подразумевается, что термин “частично ненасыщенный” охватывает кольца, содержащие несколько сайтов с ненасыщенной связью, но подразумевается, что он не включает арильные или гетероарильные фрагменты, определенные в данном документе.

[00160] Фармацевтическая композиция. Используемый в данном документе термин “фармацевтическая композиция” относится к активному средству, составленному вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. В некоторых вариантах осуществления активное средство присутствует в соответствующем стандартной дозе количестве, подходящем для введения в рамках схемы терапии, которая демонстрирует статистически значимую вероятность достижения предварительно определенного терапевтического эффекта при введении соответствующей группе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут быть специально составлены для введения в твердой или жидкой форме, включая формы, которые приспособлены для следующего: для перорального введения, например, жидкие лекарственные формы (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, например, предназначенные для трансбуккального, сублингвального и системного всасывания, болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык; для парентерального введения, например, путем подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекции в виде, например, стерильного раствора или стерильной суспензии или состава с замедленным высвобождением; для местного применения, например, в виде крема, мази или пластыря или спрея с контролируемым высвобождением, наносимых на кожу, в легкие или в полость рта; для интравагинального или интраректального введения, например, в виде пессария, крема или пены; для сублингвального; глазного; трансдермального или назального, легочного введения и нанесения на поверхности других слизистых оболочек.

[00161] Фармацевтически приемлемый. Используемая в данном документе фраза “фармацевтически приемлемый” относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках обоснованного врачебного решения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без избыточных токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения соизмеримо с разумным соотношением польза/риск.

[00162] Фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в данном документе термин “фармацевтически приемлемый носитель” означает фармацевтически приемлемые материал, композицию или среду-носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество или материал для инкапсулирования

растворителя, которые участвуют в переносе или транспортировке заявляемого соединения из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть “приемлемым” в плане совместимости с другими ингредиентами состава и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; наполнители, такие как масло какао и воски для суппозиториев; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; буферные растворы для поддержания pH; сложные полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

[00163] Фармацевтически приемлемая соль. Термин “фармацевтически приемлемая соль”, используемый в данном документе, относится к солям таких соединений, которые являются подходящими для применения в фармацевтическом контексте, т. е. солям, которые в рамках обоснованного врачебного решения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и низших животных без избыточных токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п. и соизмеримо с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны из уровня техники. Например, S. M. Berge, *et al.* подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль включает без ограничения нетоксичные соли присоединения кислот, которые являются солями по аминогруппе, образованными с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других способов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли включают без ограничения адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные,

бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидройодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, пара-толуолсульфонатные, ундеканоатные, валератные соли и т. п. В некоторых вариантах осуществления представленное соединение содержит одну или несколько кислотных групп, например, в случае олигонуклеотида, и фармацевтически приемлемая соль является солью щелочного, щелочноземельного металла или аммония (например, аммониевой солью $N(R)_3$, где каждый R независимо определен и описан в настоящем изобретении). Иллюстративные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натриевую, литиевую, калиевую, кальциевую, магниевую соли и т. п. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой калиевую соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой кальциевую соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли включают в соответствующих случаях соли нетоксичных катионов аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, сульфонат и арилсульфонат. В некоторых вариантах осуществления представленное соединение содержит более одной кислотной группы, например, олигонуклеотид может содержать две или более кислотные группы (например, в природных фосфатных связях и/или модифицированных межнуклеотидных связях). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль или в целом соль такого соединения содержит два или более катиона, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления в фармацевтически приемлемой соли (или в целом соли) все ионизируемые атомы водорода (например, в водном растворе с pKa, составляющей не более чем приблизительно 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2; в некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 7; в некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 6; в некоторых вариантах осуществления не более чем

приблизительно 5; в некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 4; в некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 3) в кислотных группах заменены на катионы. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная и фосфатная группа независимо существует в своей солевой форме (например, в случае натриевой соли, −O−P(O)(SNa)−O− и −O−P(O)(ONa)−O− соответственно). В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная и фосфатная межнуклеотидная связь независимо существует в своей солевой форме (например, в случае натриевой соли, −O−P(O)(SNa)−O− и −O−P(O)(ONa)−O− соответственно). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль олигонуклеотида, где каждая кислотная фосфатная и модифицированная фосфатная группа (например, фосфотиоатная, фосфатная и т. д.), если таковая имеется, существует в виде солевой формы (во всех случаях в форме натриевой соли).

[00164] Предварительно определенный. Под предварительно определенным (или предопределенным) подразумевается преднамеренно выбранный, или неслучайный, или контролируемый, например, в отличие от случайно встречающегося, произвольного или достигнутого без контроля. Средним специалистам в данной области, читающим настоящее описание, будет понятно, что в настоящем изобретении представлены технологии, которые обеспечивают возможность выбора конкретных химических и/или стереохимических особенностей для включения в композиции на основе олигонуклеотидов, а также обеспечивают возможность контролируемого получения композиций на основе олигонуклеотидов, характеризующихся такими химическими и/или стереохимическими особенностями. Такие представленные композиции являются “предварительно определенными”, как описано в данном документе. Композиции, которые могут содержать определенные олигонуклеотиды ввиду того, что они были случайно получены посредством процесса, который не является контролируемым для преднамеренного получения конкретных химических и/или стереохимических признаков, не являются “предварительно определенными” композициями. В некоторых вариантах осуществления предварительно определенная композиция представляет собой композицию, которую можно преднамеренного воспроизвести (например, посредством повторения контролируемого процесса). В некоторых вариантах осуществления предварительно определенный уровень совокупности олигонуклеотидов в композиции означает, что абсолютное количество и/или относительное количество (соотношение, процентная доля и т. д.) совокупности олигонуклеотидов в композиции является

контролируемым. В некоторых вариантах осуществления предварительно определенный уровень совокупности олигонуклеотидов в композиции достигается посредством получения олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью.

[00165] Защитная группа. Используемый в данном документе термин “защитная группа” является хорошо известным в данной области техники и включает защитные группы, описанные подробно в Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки. Также включены те защитные группы, которые специально адаптированы к химическим характеристикам нуклеозидов и нуклеотидов, описанные в Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry, под ред. Serge L. Beaucage et al. 06/2012, полное содержание раздела 2 которого включено в данный документ посредством ссылки. Подходящие защитные группы для аминогруппы включают метилкарбамат, этилкарбамат, 9–флуоренилметилкарбамат (Fmoc), 9–(2–сульфо)флуоренилметилкарбамат, 9–(2,7–дибром)флуоренилметилкарбамат, 2,7–ди–трет–бутил–[9–(10,10–диоксо–10,10,10,10–тетрагидротиоксантил)]метилкарбамат (DBD–Tmoc), 4–метоксифенацилкарбамат (Phenoc), 2,2,2–трихлорэтилкарбамат (Troc), 2–триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), 2–фенилэтилкарбамат (hZ), 1–(1–адамантил)–1–метилэтилкарбамат (Adpoc), 1,1–диметил–2–галогенэтилкарбамат, 1,1–диметил–2,2–дибромэтилкарбамат (DB–трет–BOC), 1,1–диметил–2,2,2–трихлорэтилкарбамат (TCBOC), 1–метил–1–(4–бифенилил)этилкарбамат (Bpoc), 1–(3,5–ди–трет–бутилфенил)–1–метилэтилкарбамат (трет–Bumeoc), 2–(2’– и 4’–пиридил)этилкарбамат (Pyoc), 2–(N,N–дициклогексилкарбоксамидо)этилкарбамат, трет-бутилкарбамат (BOC), 1–адамантилкарбамат (Adoc), винилкарбамат (Voc), аллилкарбамат (Alloc), 1–изопропилаллилкарбамат (Ipaoc), циннамилкарбамат (Coc), 4–нитроциннамилкарбамат (Noc), 8–хинолилкарбамат, N–гидроксипиперидинилкарбамат, алкилдитиокарбамат, бензилкарбамат (Cbz), п–метоксибензилкарбамат (Moz), п–нитробензилкарбамат, п–бромбензилкарбамат, п–хлорбензилкарбамат, 2,4–дихлорбензилкарбамат, 4–метилсульфинилбензилкарбамат (Msz), 9–антрилметилкарбамат, дифенилметилкарбамат, 2–метилтиоэтилкарбамат, 2–метилсульфонилэтилкарбамат, 2–(п–толуолсульфонил)этилкарбамат, [2–(1,3–дитианил)]метилкарбамат (Dmoc), 4–метилтиофенилкарбамат (Mtpc), 2,4–диметилтиофенилкарбамат (Bmpc), 2–фосфонийэтилкарбамат (Peoc), 2–трифенилфосфонийизопропилкарбамат (Ppoc), 1,1–диметил–2–цианоэтилкарбамат, м–хлор–п–ацилоксибензилкарбамат, п–(дигидроксиборил)бензилкарбамат, 5–бензизоксазолилметилкарбамат, 2–(трифторметил)–6–хромонилметилкарбамат (Tcroc), м–нитрофенилкарбамат, 3,5–

диметоксибензилкарбамат, о–нитробензилкарбамат, 3,4–диметокси–6–нитробензилкарбамат, фенил(о–нитрофенил)метилкарбамат, производное фенотиазинил–(10)–карбонила, производное N'–п–толуолсульфониламинокарбонила, производное N'–фениламинотиокарбонила, трет–амилкарбамат, S–бензилтиокарбамат, п–цианобензилкарбамат, циклобутилкарбамат, циклогексилкарбамат, циклопентилкарбамат, циклопропилметилкарбамат, п–децилоксибензилкарбамат, 2,2–диметоксикарбонилвинилкарбамат, о–(N,N–диметилкарбоксамидо)бензилкарбамат, 1,1–диметил–3–(N,N–диметилкарбоксамидо)пропилкарбамат, 1,1–диметилпропинилкарбамат, ди(2–пиридил)метилкарбамат, 2–фуранилметилкарбамат, 2–йодэтилкарбамат, изоборнилкарбамат, изобутилкарбамат, изоникотинилкарбамат, п–(п'–метоксифенилазо)бензилкарбамат, 1–метилциклобутилкарбамат, 1–метилциклогексилкарбамат, 1–метил–1–циклопропилметилкарбамат, 1–метил–1–(3,5–диметоксифенил)этилкарбамат, 1–метил–1–(п–фенилазофенил)этилкарбамат, 1–метил–1–фенилэтилкарбамат, 1–метил–1–(4–пиридил)этилкарбамат, фенилкарбамат, п–(фенилазо)бензилкарбамат, 2,4,6–три–трет–бутилфенилкарбамат, 4–(триметиламмоний)бензилкарбамат, 2,4,6–триметилбензилкарбамат, формамид, ацетамид, хлорацетамид, трихлорацетамид, трифторацетамид, фенилацетамид, 3–фенилпропанамид, пиколинамид, 3–пиридилкарбоксамид, производное N–бензоилфенилаланила, бензамид, п–фенилбензамид, о–нитрофенилацетамид, о–нитрофеноксиацетамид, ацетоацетамид, (N'–дитиобензилоксикарбониламино)ацетамид, 3–(п–гидроксифенил)пропанамид, 3–(о–нитрофенил)пропанамид, 2–метил–2–(о–нитрофенокси)пропанамид, 2–метил–2–(о–фенилазофенокси)пропанамид, 4–хлорбутанамид, 3–метил–3–нитробутанамид, о–нитроциннамид, производное N–ацетилметионина, о–нитробензамид, о–(бензоилоксиметил)бензамид, 4,5–дифенил–3–оксазолин–2–он, N–фталимид, N–дитиасукцинимид (Dts), N–2,3–дифенилмалеимид, N–2,5–диметилпиррол, аддукт N–1,1,4,4–тетраметилдисилилазациклопентана (STABASE), 5–замещенный 1,3–диметил–1,3,5–триазациклогексан–2–он, 5–замещенный 1,3–дибензил–1,3,5–триазациклогексан–2–он, 1–замещенный 3,5–динитро–4–пиридон, N–метиламин, N–аллиламин, N–[2–(триметилсилил)этокси]метиламин (SEM), N–3–ацетоксипропиламин, N–(1–изопропил–4–нитро–2–оксо–3–пирролин–3–ил)амин, четвертичные аммониевые соли, N–бензиламин, N–ди(4–метоксифенил)метиламин, N–5–дибензосубериламин, N–трифенилметиламин (Tr), N–[(4–метоксифенил)дифенилметил]амин (MMTr), N–9–фенилфлуореніламин (PhF), N–2,7–дихлор–9–флуоренилметиленамин, N–ферроценилметиламино (Fcm), N–2–пиколиламино-N'–оксид, N–1,1–диметилтиометиленамин, N–бензилиденамин, N–п–метоксибензилиденамин, N–дифенилметиленамин, N–[(2–пиридил)мезитил]метиленамин,

N–(N',N'–диметиламинометилен)амин, N,N'–изопропилидендиамин, N–п–нитробензилиденамин, N–салицилиденамин, N–5–хлорсалицилиденамин, N–(5–хлор–2–гидроксифенил)фенилметиленамин, N–циклогексилиденамин, N–(5,5–диметил–3–оксо–1–циклогексенил)амин, производное N–борана, производное N–дифенилбориновой кислоты, N–[фенил(пентакарбонилхром– или вольфрам)карбонил]амин, хелат N–меди, хелат N–цинка, N–нитроамин, N–нитрозоамин, N–оксид амина, дифенилфосфинамид (Dpp), диметилтиофосфинамид (Mpt), дифенилтиофосфинамид (Ppt), диалкилфосфорамидаты, дибензилфосфорамидат, дифенилфосфорамидат, бензолсульфенамид, о–нитробензолсульфенамид (Nps), 2,4–динитробензолсульфенамид, пентахлорбензолсульфенамид, 2–нитро–4–метоксибензолсульфенамид, трифенилметилсульфенамид, 3–нитропиридинсульфенамид (Npys), п–толуолсульфонамид (Ts), бензолсульфонамид, 2,3,6–триметил–4–метоксибензолсульфонамид (Mtr), 2,4,6–триметоксибензолсульфонамид (Mtb), 2,6–диметил–4–метоксибензолсульфонамид (Pme), 2,3,5,6–тетраметил–4–метоксибензолсульфонамид (Mte), 4–метоксибензолсульфонамид (Mbs), 2,4,6–триметилбензолсульфонамид (Mts), 2,6–диметокси–4–метилбензолсульфонамид (iMds), 2,2,5,7,8–пентаметилхроман–6–сульфонамид (Pmc), метансульфонамид (Ms), β–триметилсилилэтансульфонамид (SES), 9–антраценсульфонамид, 4–(4',8'–диметоксинафтилметил)бензолсульфонамид (DNMBS), бензилсульфонамид, трифторметилсульфонамид и фенацилсульфонамид.

[00166] Соответствующим образом защищенные карбоновые кислоты дополнительно включают без ограничения силил–, алкил–, алкенил–, арил– и арилалкил–защищенные карбоновые кислоты. Примеры подходящих силильных групп включают триметилсилил, триэтилсилил, трет–бутилдиметилсилил, трет–бутилдифенилсилил, триизопропилсилил и т. п. Примеры подходящих алкильных групп включают метил, бензил, пара–метоксибензил, 3,4–диметоксибензил, тритил, трет–бутил, тетрагидропиран–2–ил. Примеры подходящих алкенильных групп включают аллил. Примеры подходящих арильных групп включают необязательно замещенный фенил, бифенил или нафтил. Примеры подходящих арилалкильных групп включают необязательно замещенный бензил (например, пара–метоксибензил (MPM), 3,4–диметоксибензил, О–нитробензил, пара–нитробензил, пара–галогенбензил, 2,6–дихлорбензил, пара–цианобензил) и 2– и 4–пиколил.

[00167] Подходящие защитные группы для гидроксила включают метил, метоксилметил (MOM), метилтиометил (MTM), трет–бутилтиометил, (фенилдиметилсилил)метоксиметил (SMOM), бензилоксиметил (BOM), п–метоксибензилоксиметил (PMBM), (4–метоксифенокси)метил (п–AOM), гваяколметил

(GUM), трет–бутоксиметил, 4–пентенилоксиметил (POM), силоксиметил, 2–метоксиэтоксиметил (MEM), 2,2,2–трихлорэтоксиметил, бис(2–хлорэтокси)метил, 2–(триметилсилил)этоксиметил (SEMOR), тетрагидропиранил (THP), 3–бромтетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1–метоксициклогексил, 4–метокситетрагидропиранил (MTHP), 4–метокситетрагидротиопиранил, 4–метокситетрагидротиопиранил-S,S–диоксид, 1–[(2–хлор–4–метил)фенил]–4–метоксипиперидин–4–ил (CTMP), 1,4–диоксан–2–ил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофуранил, 2,3,3a,4,5,6,7,7a–октагидро–7,8,8–триметил–4,7–метанобензофуран–2–ил, 1–этоксиэтил, 1–(2–хлорэтокси)этил, 1–метил–1–метоксиэтил, 1–метил–1–бензилоксиэтил, 1–метил–1–бензилокси–2–фторэтил, 2,2,2–трихлорэтил, 2–триметилсилилэтил, 2–(фенилселенил)этил, трет–бутил, аллил, п–хлорфенил, п–метоксифенил, 2,4–динитрофенил, бензил, п–метоксибензил, 3,4–диметоксибензил, орто–нитробензил, п–нитробензил, п–галогенбензил, 2,6–дихлорбензил, п–цианобензил, п–фенилбензил, 2–пиколил, 4–пиколил, 3–метил–2–пиколил–N–оксид, дифенилметил, п,п’–динитробензгидрил, 5–дибензосуберил, трифенилметил, α–нафтилдифенилметил, п–метоксифенилдифенилметил, ди(п–метоксифенил)фенилметил, три(п–метоксифенил)метил, 4–(4’–бромфенацилоксифенил)дифенилметил, 4,4’,4’’–трис(4,5–дихлорфталимидофенил)метил, 4,4’,4’’–трис(левулиноилоксифенил)метил, 4,4’,4’’–трис(бензоилоксифенил)метил, 3–(имидазол–1–ил)бис(4’,4’’–диметоксифенил)метил, 1,1–бис(4–метоксифенил)–1'–пиренилметил, 9–антрил, 9–(9–фенил)ксантенил, 9–(9–фенил–10–оксо)антрил, 1,3–бензодитиолан–2–ил, бензизотиазолил-S,S–диоксид, триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), триизопропилсилил (TIPS), диметилизопропилсилил (IPDMS), диэтилизопропилсилил (DEIPS), диметилтексилсилил, трет–бутилдиметилсилил (TBDMS), трет–бутилдифенилсилил (TBDPS), трибензилсилил, три–п–ксилилсилил, трифенилсилил, дифенилметилсилил (DPMS), трет–бутилметоксифенилсилил (TBMPS), формиат, бензоилформиат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, феноксиацетат, п–хлорфеноксиацетат, 3–фенилпропионат, 4–оксопентаноат (левулинат), 4,4–(этилендитио)пентаноат (левулиноилдитиоацеталь), пивалоат, адамантоат, кротонат, 4–метоксикротонат, бензоат, п–фенилбензоат, 2,4,6–триметилбензоат (мезитоат), алкилметилкарбонат, 9–флуоренилметилкарбонат (Fmoc), алкилэтилкарбонат, алкил–2,2,2–трихлорэтилкарбонат (Troc), 2–(триметилсилил)этилкарбонат (TMSEC), 2–(фенилсульфонил)этилкарбонат (Psec), 2–(трифенилфосфоний)этилкарбонат (Peoc), алкилизобутилкарбонат, алкилвинилкарбонат, алкилаллилкарбонат, алкил–п–нитрофенилкарбонат, алкилбензилкарбонат, алкил–п–метоксибензилкарбонат, алкил-3,4–

диметоксибензилкарбонат, алкил–орто–нитробензилкарбонат, алкил–п–нитробензилкарбонат, алкил-S–бензилтиокарбонат, 4–этокси–1–нафтилкарбонат, метилдитиокарбонат, 2–йодбензоат, 4–азидобутират, 4–нитро–4–метилпентаноат, орто–(дибромметил)бензоат, 2–формилбензолсульфонат, 2–(метилтиометокси)этил, 4–(метилтиометокси)бутират, 2–(метилтиометоксиметил)бензоат, 2,6–дихлор–4–метилфеноксиацетат, 2,6–дихлор–4–(1,1,3,3–тетраметилбутил)феноксиацетат, 2,4–бис(1,1–диметилпропил)феноксиацетат, хлордифенилацетат, изобутират, моносукциноат, (E)–2–метил–2–бутеноат, орто–(метоксикарбонил)бензоат, α–нафтоат, нитрат, алкил–N,N,N',N'–тетраметилфосфородиамидат, алкил–N–фенилкарбамат, борат, диметилфосфинотиоил, алкил–2,4–динитрофенилсульфенат, сульфат, метансульфонат (мезилат), бензилсульфонат и тозилат (Ts). Для защиты 1,2– или 1,3–диолов защитные группы включают метиленацеталь, этилиденацеталь, 1–трет–бутилэтилиденкеталь, 1–фенилэтилиденкеталь, (4–метоксифенил)этилиденацеталь, 2,2,2–трихлорэтилиденацеталь, ацетонид, циклопентилиденкеталь, циклогексилиденкеталь, циклогептилиденкеталь, бензилиденацеталь, п–метоксибензилиденацеталь, 2,4–диметоксибензилиденкеталь, 3,4–диметоксибензилиденацеталь, 2–нитробензилиденацеталь, метоксиметиленацеталь, этоксиметиленацеталь, сложный ортоэфир диметоксиметилена, сложный ортоэфир 1–метоксиэтилидена, сложный ортоэфир 1–этоксиэтилидена, сложный ортоэфир 1,2–диметоксиэтилидена, сложный ортоэфир α–метоксибензилидена, производное 1–(N,N–диметиламино)этилидена, производное α–(N,N'–диметиламино)бензилидена, сложный ортоэфир 2–оксациклопентилидена, ди–трет–бутилсилиленовую группу (DTBS), производное 1,3–(1,1,3,3–тетраизопропилдисилоксанилидена) (TIPDS), производное тетра–трет–бутоксидисилоксан–1,3–диилидена (TBDS), циклические карбонаты, циклические боронаты, этилборонат и фенилборонат.

[00168] В некоторых вариантах осуществления защитная группа для гидроксила представляет собой ацетил, трет-бутил, трет-бутоксиметил, метоксиметил, тетрагидропиранил, 1-этоксиэтил, 1-(2-хлорэтокси)этил, 2-триметилсилилэтил, пара-хлорфенил, 2,4-динитрофенил, бензил, бензоил, пара-фенилбензоил, 2,6-дихлорбензил, дифенилметил, пара-нитробензил, трифенилметил (тритил), 4,4'-диметокситритил, триметилсилил, триэтилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, трифенилсилил, триизопропилсилил, бензоилформиат, хлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, пивалоил, 9-флуоренилметилкарбонат, мезилат, тозилат, трифлат, тритил, монометокситритил (MMTr), 4,4'-диметокситритил (DMTr) и 4,4',4''-триметокситритил (TMTr), 2-цианоэтил (CE или Cne), 2-(триметилсилил)этил (TSE), 2-(2-нитрофенил)этил, 2-(4-цианофенил)этил-2-(4-нитрофенил)этил (NPE), 2-(4-нитрофенилсульфонил)этил, 3,5-

дихлорфенил, 2,4-диметилфенил, 2-нитрофенил, 4-нитрофенил, 2,4,6-триметилфенил, 2-(2-нитрофенил)этил, бутилтиокарбонил, 4,4',4"-трис(бензоилокси)тритил, дифенилкарбамоил, левулинил, 2-(дибромметил)бензоил (Dbmb), 2-(изопропилтиометоксиметил)бензоил (Ptmt), 9-фенилксантен-9-ил (пиксил) или 9-(пара-метоксифенил)ксантин-9-ил (MOX). В некоторых вариантах осуществления каждая из защитных групп для гидроксила независимо выбрана из ацетила, бензила, трет-бутилдиметилсилила, трет-бутилдифенилсилила и 4,4'-диметокситритила. В некоторых вариантах осуществления защитная группа для гидроксила выбрана из группы, состоящей из тритильной, монометокситритильной и 4,4'-диметокситритильной группы. В некоторых вариантах осуществления защитная группа для атома фосфора в составе связи представляет собой группу, присоединенную к атому фосфора в составе связи (например, межнуклеотидной связи) посредством синтеза олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления защитная группа присоединена к атому серы в фосфотиоатной группе. В некоторых вариантах осуществления защитная группа присоединена к атому кислорода в межнуклеотидной фосфотиоатной связи. В некоторых вариантах осуществления защитная группа присоединена к атому кислорода в межнуклеотидной фосфатной связи. В некоторых вариантах осуществления защитная группа представляет собой 2-цианоэтил (CE или Cne), 2-триметилсилилэтил, 2-нитроэтил, 2-сульфонилэтил, метил, бензил, орто-нитробензил, 2-(пара-нитрофенил)этил (NPE или Npe), 2-фенилэтил, 3-(N-трет-бутилкарбоксамидо)-1-пропил, 4-оксопентил, 4-метилтио-1-бутил, 2-циано-1,1-диметилэтил, 4-N-метиламинобутил, 3-(2-пиридил)-1-пропил, 2-[N-метил-N-(2-пиридил)]аминоэтил, 2-(N-формил-N-метил)аминоэтил или 4-[N-метил-N-(2,2,2-трифторацетил)амино]бутил.

[00169] Субъект. Используемый в данном документе термин “субъект” или “тестируемый субъект” относится к любому организму, которому соединение (например, олигонуклеотид) или композицию вводят в соответствии с настоящим изобретением, например, в экспериментальных, диагностических, профилактических и/или терапевтических целях. Типичные субъекты включают животных (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, отличные от человека приматы и люди; насекомых, червей и т. д.) и растения. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления субъект может страдать заболеванием, нарушением и/или состоянием и/или быть предрасположенным к нему.

[00170] По сути. Используемый в данном документе термин “по сути” относится к количественному состоянию проявления полной или практически полной степени или

меры представляющих интерес характеристики или свойства. Последовательность оснований, которая по сути идентична или комплементарна второй последовательности, не является идентичной или комплементарной второй последовательности, но является в значительной степени или почти идентичной или комплементарной второй последовательности. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид с последовательностью, по сути комплементарной другому олигонуклеотиду или нуклеиновой кислоте, образует дуплекс с олигонуклеотидом или нуклеиновой кислотой аналогично олигонуклеотиду с полностью комплементарной последовательностью. Кроме того, среднему специалисту в области биологии и/или химии будет понятно, что биологические и химические явления редко, если это вообще когда-либо происходит, доходят до завершения и/или протекают до завершенности или достигают или избегают абсолютного результата. Следовательно термин “по сути” используется в данном документе для обозначения потенциального отсутствия завершенности, присущего многим биологическим и/или химическим явлениям.

[00171] Сахар. Термин “сахар” относится к моносахариду или полисахариду в замкнутой и/или открытой форме. В некоторых вариантах осуществления сахара представляют собой моносахариды. В некоторых вариантах осуществления сахара представляют собой полисахариды. Сахара включают без ограничения рибозный, дезоксирибозный, пентофуранозный, пентопиранозный и гексопиранозный фрагменты. Используемый в данном документе термин “сахар” также охватывает структурные аналоги, используемые вместо традиционных молекул сахаров, такие как гликоль, полимер которого образует остов аналога нуклеиновой кислоты, гликолевую нуклеиновую кислоту (“GNA”) и т. д. Используемый в данном документе термин “сахар” также охватывает структурные аналоги, используемые вместо природных или встречающихся в природе нуклеотидов, такие как модифицированные сахара и нуклеотидные сахара. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой сахар РНК или ДНК (рибозу или дезоксирибозу). В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой модифицированный рибозный или дезоксирибозный сахар, например 2’-модифицированный, 5’-модифицированный и т. д. Как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления при использовании в олигонуклеотидах и/или нуклеиновых кислотах модифицированные сахара могут обеспечивать одно или несколько желаемых свойств, форм активности и т. д. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой необязательно замещенную рибозу или дезоксирибозу. В некоторых вариантах осуществления “сахар” относится к сахарному звену в олигонуклеотиде или нуклеиновой кислоте.

[00172] Предрасположенный к. Индивидуум, который является “предрасположенным к” заболеванию, нарушению и/или состоянию, является индивидуумом, для которого характерен более высокий риск развития заболевания, нарушения и/или состояния, чем у представителя основной части населения. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, который является предрасположенным к заболеванию, нарушению и/или состоянию, предрасположен к наличию данного заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума, который является предрасположенным к заболеванию, нарушению и/или состоянию, заболевание, нарушение и/или состояние может не быть диагностировано. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума, который является предрасположенным к заболеванию, нарушению и/или состоянию, могут проявляться симптомы заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума, который является предрасположенным к заболеванию, нарушению и/или состоянию, могут не проявляться симптомы заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума, который является предрасположенным к заболеванию, нарушению и/или состоянию, будет развиваться заболевание, нарушение и/или состояние. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума, который является предрасположенным к заболеванию, нарушению и/или состоянию, не будет развиваться заболевание, нарушение и/или состояние.

[00173] Терапевтическое средство. Используемый в данном документе термин “терапевтическое средство” в целом относится к любому средству, которое вызывает требуемый эффект (например, требуемый биологический, клинический или фармакологический эффект) при введении субъекту. В некоторых вариантах осуществления средство считается терапевтическим средством, если оно демонстрирует статистически значимый эффект в пределах соответствующей группы. В некоторых вариантах осуществления соответствующая группа представляет собой группу субъектов, страдающих заболеванием, нарушением или состоянием и/или предрасположенных к нему. В некоторых вариантах осуществления соответствующая группа представляет собой группу модельных организмов. В некоторых вариантах осуществления соответствующую группу можно определять по одному или нескольким критериям, таким как возрастная группа, пол, генетическое окружение, существовавшие ранее клинические состояния, проводимая ранее терапия. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство представляет собой вещество, которое обеспечивает облегчение, уменьшение интенсивности проявлений, ослабление, подавление, предупреждение, задержку начала проявления, снижение тяжести и/или снижение

частоты возникновения одного или нескольких симптомов или признаков заболевания, нарушения и/или состояния у субъекта при введении субъекту в эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления “терапевтическое средство” представляет собой средство, которое получило одобрение или для которого требуется получение одобрения государственного органа, прежде чем оно может поступить на рынок для применения у человека. В некоторых вариантах осуществления “терапевтическое средство” представляет собой средство, для которого требуется рецепт врача при применении у человека. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство представляет собой представленное соединение, например, представленный олигонуклеотид.

[00174] Терапевтически эффективное количество. Используемый в данном документе термин “терапевтически эффективное количество” означает количество вещества (например, терапевтического средства, композиции и/или состава), которое вызывает требуемый биологический ответ при введении в качестве части схемы терапии. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество вещества представляет собой количество, которое при введении субъекту, страдающему заболеванием, нарушением и/или состоянием или предрасположенному к нему, является достаточным для лечения, диагностики, предупреждения и/или задержки начала проявления заболевания, нарушения и/или состояния. Средним специалистам в данной области будет понятно, что эффективное количество вещества может варьироваться в зависимости от таких факторов, как требуемая биологическая конечная точка, вещество, подлежащее доставке, клетка- или ткань-мишень и т. д. Например, эффективное количество соединения в составе для лечения заболевания, нарушения и/или состояния представляет собой количество, которое обеспечивает облегчение, уменьшение интенсивности проявлений, смягчение, подавление, предупреждение, задержку начала проявления, уменьшение тяжести и/или уменьшение частоты возникновения одного или нескольких симптомов или признаков заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество вводят в однократной дозе; в некоторых вариантах осуществления для доставки терапевтически эффективного количества требуется несколько стандартных доз.

[00175] Лечить. Используемые в данном документе термины “лечить”, “лечение” или “проведение лечения" относятся к любому способу, применяемому для частичного или полного облегчения, уменьшения интенсивности проявлений, смягчения, подавления, предупреждения, задержки начала проявления, уменьшения тяжести и/или уменьшения частоты возникновения одного или нескольких симптомов или признаков заболевания, нарушения и/или состояния. Лечение может применяться в отношении субъекта, у

которого не проявляются признаки заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение может применяться в отношении субъекта, у которого проявляются лишь ранние признаки заболевания, нарушения и/или состояния, например, с целью уменьшения риска развития патологии, ассоциированной с заболеванием, нарушением и/или состоянием.

[00176] Ненасыщенный. Используемый в данном документе термин "ненасыщенный" означает, что фрагмент содержит одно или несколько звеньев с ненасыщенной связью.

[00177] Дикий тип. Используемый в данном документе термин “дикий тип” имеет свое понятное в данной области техники значение, которое относится к объекту, характеризующемуся структурой и/или активностью, которые обнаруживаются в природе в “нормальном” (в отличие от мутантного, болезненного, измененного и т. д.) состоянии или окружении. Средним специалистам в данной области будет понятно, что гены и полипептиды дикого типа зачастую существуют в нескольких различных формах (например, аллелях).

[00178] Как будет понятно специалистам в данной области, способы и композиции, описанные в данном документе, относящиеся к представленным соединениям (например, олигонуклеотидам), обычно также применимы к фармацевтически приемлемым солям таких соединений.

Описание определенных вариантов осуществления

[00179] Олигонуклеотиды применимы в различных терапевтических, диагностических и исследовательских путях применения. Применение встречающихся в природе нуклеиновых кислот является ограниченным, например, вследствие их восприимчивости к эндо- и экзонуклеазам. В связи с этим для преодоления данных недостатков и/или для дальнейшего улучшения различных свойств и форм активности были разработаны различные синтетические аналоги. Они включают синтетические олигонуклеотиды, которые содержат химические модификации, например, модификации оснований, модификации сахаров, модификации остова и т. д., которые, среди прочего, делают эти молекулы менее восприимчивыми к разрушению и улучшают другие свойства и/или формы активности.

[00180] Со структурной точки зрения модификации межнуклеотидных связей могут вносить хиральность, и на определенные свойства и формы активности могут воздействовать конфигурации атомов фосфора в составе связи в олигонуклеотидах. Например, на аффинность связывания, специфичное в отношении последовательности связывание с комплементарной РНК, стабильность к нуклеазам, формы активности, доставку, фармакокинетику и т. д. может влиять, среди прочего, хиральность атомов

фосфора в составе связей в остове.

[00181] Среди прочего, в настоящем изобретении используются технологии для контроля различных структурных элементов, например, модификаций сахаров и их паттернов, модификаций нуклеиновых оснований и их паттернов, модифицированных межнуклеотидных связей и их паттернов, стереохимических особенностей атома фосфора в составе связи и ее паттернов, дополнительных химических фрагментов (фрагментов, которые обычно не входят в олигонуклеотидную цепь) и их паттернов и т. д. Благодаря способности полностью контролировать структурные элементы олигонуклеотидов в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды с улучшенными и/или новыми свойствами и/или формами активности для различных путей применения, например, в качестве терапевтических средств, зондов и т. д. Например, как показано в данном документе, представленные олигонуклеотиды и композиции на их основе особенно эффективны для редактирования аденозина-мишени в нуклеиновых кислотах-мишенях, чтобы в некоторых вариантах осуществления корректировать мутацию по типу замены G на A путем превращения A в I.

[00182] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит последовательность, которая идентична или полностью или по сути комплементарна 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, как правило 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60 или большему числу смежных оснований нуклеиновой кислоты (например, ДНК, пре-мРНК, мРНК и т. д.). В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой нуклеиновую кислоту-мишень, содержащую один или несколько аденозинов-мишеней. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень содержит один и не более чем один аденозин-мишень. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может гибридизироваться с нуклеиновой кислотой-мишенью. В некоторых вариантах осуществления такая гибридизация содействует модификации A (например, превращению A в I) с помощью, например, ADAR1, ADAR2 и т. д., в нуклеиновой кислоте или ее продукте.

[00183] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, где олигонуклеотид имеет последовательность оснований, которая представляет собой или содержит приблизительно 10-40, приблизительно 15-40, приблизительно 20-40 или по меньшей мере 27, по меньшей мере 28, по меньшей мере 29, по меньшей мере 30, по меньшей мере 31, по меньшей мере 32, по меньшей мере 33, по

меньшей мере 34 смежных оснований олигонуклеотида или нуклеиновой кислоты, раскрытых в данном документе (например, в таблицах), или последовательность, комплементарную последовательности гена, транскрипта и т. д. РНК-мишени, раскрытой в данном документе, и где каждый T может быть необязательно и независимо заменен на U и наоборот. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотид или композиция на основе олигонуклеотидов, раскрытые в данном документе, например, в таблице.

[00184] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид представляет собой однонитевой олигонуклеотид для сайт-направленного редактирования нуклеозида (например, аденозина-мишени) в нуклеиновой кислоте-мишени, например, РНК.

[00185] Как описано в данном документе, олигонуклеотиды могут содержать одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей (неприродных фосфатных связей). В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой хиральную межнуклеотидную связь, атом фосфора в составе связи которой является хиральным. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одну или несколько отрицательно заряженных межнуклеотидных связей (например, фосфотиоатных межнуклеотидных связей, природных фосфатных связей и т. д.). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одну или несколько не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одну или несколько нейтральных межнуклеотидных связей.

[00186] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды являются хирально чистыми (или “стереомерно чистыми”, “стереохимически чистыми”), где олигонуклеотид существует в виде единственной стереоизомерной формы (во многих случаях единственной диастереоизомерной (или “диастереомерной”) формы, поскольку в олигонуклеотиде может быть несколько хиральных центров, например, атом фосфора в составе связи, атом углерода в составе сахара и т. д.). Как понятно специалистам в данной области, хирально чистый олигонуклеотид отделен от его других стереоизомерных форм (в той степени, в которой могут существовать некоторые примеси, поскольку химические и биологические способы, селективность и/или методы очистки и т. д. редко, если это вообще когда-либо происходит, достигают абсолютной завершенности). В хирально чистом олигонуклеотиде каждый хиральный центр независимо определен с точки зрения

его конфигурации (для хирально чистого олигонуклеотида каждая межнуклеотидная связь независимо стерически задана или характеризуется контролируемой хиральностью). В отличие от олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью или хирально чистых олигонуклеотидов, которые содержат атом фосфора в составе стерически заданной связи, рацемические (или “стерически неупорядоченные”, “без контролируемой хиральности”) олигонуклеотиды, содержащие хиральный атом фосфора в составе связи, например, полученные в результате традиционного фосфорамидитного синтеза олигонуклеотидов без стереохимического контроля в ходе стадий сочетания в комбинации с традиционным сульфированием (с созданием стерически неупорядоченных фосфотиоатных межнуклеотидных связей), относятся к случайной смеси различных стереоизомеров (как правило, диастереоизомеров (или “диастереомеров”), поскольку в олигонуклеотиде существует несколько хиральных центров; например, из традиционного олигонуклеотидного препарата с использованием реагентов, не содержащих хиральных элементов, отличных от таковых в нуклеозидах и атома фосфора в составе связи). Например, в случае A*A*A, где * представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь (которая содержит хиральный атом фосфора в составе связи), рацемический олигонуклеотидный препарат содержит четыре диастереомера [2^2 = 4, с учетом двух хиральных атомов фосфора в составе связи, каждый из которых может существовать в одной из двух конфигураций (*S*p или *R*p)]: A *S A *S A, A *S A *R A, A *R A *S A и A *R A *R A, где *S представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь, а *R представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В случае хирально чистого олигонуклеотида, например, A *S A *S A, он существует в единственной стереоизомерной форме, и он отделен от других стереоизомеров (например, диастереомеров A *S A *R A, A *R A *S A и A *R A *R A).

[00187] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более стерически неупорядоченных межнуклеотидных связей (смесь *R*p- и *S*p-атомов фосфора в составе связи в межнуклеотидной связи, например, полученных в результате традиционного синтеза олигонуклеотидов без контроля хиральности). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одну или несколько (например, 1-60, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60 или больше) межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью (*R*p- или *S*p-атом фосфора в составе связи в межнуклеотидной связи, например, полученный в результате синтеза олигонуклеотидов с контролем хиральности). В некоторых вариантах осуществления

межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь представляет собой стерически неупорядоченную фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью.

[00188] Среди прочего, в настоящем изобретении представлены технологии получения олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью (в некоторых вариантах осуществления стереохимически чистых олигонуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды являются стереохимически чистыми. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды по настоящему изобретению являются на приблизительно 5-100%, 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-100%, 60-100%, 70-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 50-90%, или приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%, или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% стереохимически чистыми.

[00189] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены различные композиции на основе олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления композиции на основе олигонуклеотидов являются стерически неупорядоченными или не характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления в олигонуклеотидах из представленных композиций отсутствуют межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидные связи олигонуклеотидов в композициях включают в себя одну или несколько межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью (например, в композициях на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью).

[00190] В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов содержит совокупность олигонуклеотидов, имеющих общую последовательность оснований, где одна или несколько межнуклеотидных связей в олигонуклеотидах характеризуются контролируемой хиральностью, и одна или несколько межнуклеотидных связей являются стерически неупорядоченными (не характеризуются контролируемой хиральностью). В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов содержит совокупность олигонуклеотидов, имеющих общую последовательность оснований, где каждая межнуклеотидная связь, содержащая хиральный атом фосфора в составе связи в олигонуклеотидах, независимо представляет собой межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах

осуществления совокупность олигонуклеотидов имеет одинаковую последовательность оснований и одинаковую модификацию оснований и сахаров. В некоторых вариантах осуществления совокупность олигонуклеотидов имеет одинаковую последовательность оснований и одинаковую модификацию оснований, сахаров и межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов содержит олигонуклеотиды одинакового состава, где одна или несколько межнуклеотидных связей характеризуются контролируемой хиральностью, а одна или несколько межнуклеотидных связей являются стерически неупорядоченными (не характеризуются контролируемой хиральностью). В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов содержит олигонуклеотиды одинакового состава, где каждая межнуклеотидная связь, содержащая хиральный атом фосфора в составе связи, независимо представляет собой межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% всех олигонуклеотидов или все олигонуклеотиды с общей последовательностью оснований представляют собой олигонуклеотиды из совокупности.

[00191] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии получения, оценивания и/или использования представленных олигонуклеотидов и композиций на их основе.

[00192] Используемый в настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления термин “один или несколько” означает 1-200, 1-150, 1-100, 1-90, 1-80, 1-70, 1-60, 1-50, 1-40, 1-30 или 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60. В некоторых вариантах осуществления “один или несколько” означает один. В некоторых вариантах осуществления “один или несколько” означает два. В некоторых вариантах осуществления “один или несколько” означает три. В некоторых вариантах осуществления “один или несколько” означает четыре. В некоторых вариантах осуществления “один или несколько” означает пять. В некоторых вариантах осуществления “один или несколько” означает шесть. В некоторых вариантах осуществления “один или несколько” означает семь. В некоторых вариантах осуществления “один или несколько” означает восемь. В некоторых вариантах осуществления “один или несколько” означает девять. В некоторых вариантах осуществления “один или несколько” означает десять. В некоторых вариантах осуществления “один или несколько” означает по меньшей мере один. В некоторых вариантах осуществления “один или несколько” означает по меньшей мере два. В

некоторых вариантах осуществления “один или несколько” означает по меньшей мере три. В некоторых вариантах осуществления “один или несколько” означает по меньшей мере четыре. В некоторых вариантах осуществления “один или несколько” означает по меньшей мере пять. В некоторых вариантах осуществления “один или несколько означает по меньшей мере шесть. В некоторых вариантах осуществления “один или несколько” означает по меньшей мере семь. В некоторых вариантах осуществления “один или несколько” означает по меньшей мере восемь. В некоторых вариантах осуществления “один или несколько” означает по меньшей мере девять. В некоторых вариантах осуществления “один или несколько” означает по меньшей мере десять.

[00193] При использовании в настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления “по меньшей мере один” означает один или несколько.

[00194] В качестве примеров для переменных, например R, R^L, L и т. д., описаны различные варианты осуществления. Варианты осуществления, описанные для переменной, например R, в целом применимы ко всем переменным, которые могут представлять собой такую переменную (например, R’, R”, R^L, R^{L1} и т. д.).

Олигонуклеотиды

[00195] Среди прочего, в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды различной конструкции, которые могут содержать различные нуклеиновые основания и их паттерны, сахара и их паттерны, межнуклеотидные связи и их паттерны и/или дополнительные химические фрагменты и их паттерны, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды могут управлять редактированием A в I в нуклеиновых кислотах-мишенях. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды по настоящему изобретению представляют собой однонитевые олигонуклеотиды, способные осуществлять сайт-направленное редактирование аденозина (превращение A в I) в последовательности РНК-мишени.

[00196] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды имеют подходящую длину и комплементарность последовательностей для специфичной гибридизации с нуклеиновыми кислотами-мишенями. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид имеет достаточную длину и достаточную комплементарность по отношению к нуклеиновым кислотам-мишеням, чтобы отличать нуклеиновую кислоту-мишень от других нуклеиновых кислот для уменьшения нецелевых эффектов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид является достаточно коротким для облегчения доставки, снижения сложности и/или стоимости изготовления с сохранением при этом желаемых свойств и форм активности (например, редактирования аденозина).

[00197] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид имеет длину

приблизительно 10-200 (например, приблизительно 10-20, 10-30, 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-120, 10-150, 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-120, 20-150, 20-200, 25-30, 25-40, 25-50, 25-60, 25-70, 25-80, 25-90, 25-100, 25-120, 25-150, 25-200, 30-40, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 30-120, 30-150, 30-200, 10, 20, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 60 и т. д.) нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина последовательности оснований олигонуклеотида составляет приблизительно 10-60 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина последовательности оснований составляет приблизительно 15-50 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина последовательности оснований составляет от приблизительно 15 до приблизительно 35 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина последовательности оснований составляет от приблизительно 25 до приблизительно 34 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина последовательности оснований составляет от приблизительно 26 до приблизительно 35 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина последовательности оснований составляет от приблизительно 27 до приблизительно 32 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина последовательности оснований составляет от приблизительно 29 до приблизительно 35 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина последовательности оснований составляет приблизительно 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60 нуклеиновых оснований. В некоторых других вариантах осуществления длина последовательности оснований представляет собой или составляет 35 нуклеиновых оснований. В некоторых других вариантах осуществления длина последовательности оснований представляет собой или составляет 34 нуклеиновых основания. В некоторых других вариантах осуществления длина последовательности оснований представляет собой или составляет 33 нуклеиновых основания. В некоторых других вариантах осуществления длина последовательности оснований представляет собой или составляет 32 нуклеиновых основания. В некоторых других вариантах осуществления длина последовательности оснований представляет собой или составляет 31 нуклеиновое основание. В некоторых других вариантах осуществления длина последовательности оснований представляет собой или составляет 30 нуклеиновых оснований. В некоторых других вариантах осуществления длина последовательности оснований представляет собой или составляет 29 нуклеиновых оснований. В некоторых других вариантах осуществления длина

последовательности оснований представляет собой или составляет 28 нуклеиновых оснований. В некоторых других вариантах осуществления длина последовательности оснований представляет собой или составляет 27 нуклеиновых оснований. В некоторых других вариантах осуществления длина последовательности оснований представляет собой или составляет 26 нуклеиновых оснований. В некоторых других вариантах осуществления длина последовательности оснований комплементарной части в дуплексе составляет по меньшей мере 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 16, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или больше нуклеиновых оснований. В некоторых других вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 18 нуклеиновых оснований. В некоторых других вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 19 нуклеиновых оснований. В некоторых других вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 20 нуклеиновых оснований. В некоторых других вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 21 нуклеиновое основание. В некоторых других вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 22 нуклеиновых основания. В некоторых других вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 23 нуклеиновых основания. В некоторых других вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 24 нуклеиновых основания. В некоторых других вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 25 нуклеиновых оснований. Среди прочего, в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды с сопоставимыми или лучшими свойствами и/или сопоставимыми или более высокими формами активности, но с меньшей длиной по сравнению с ранее представленными олигонуклеотидами для редактирования аденозина.

[00198] В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований олигонуклеотида комплементарна последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени (например, комплементарна части нуклеиновой кислоты-мишени, содержащей аденозин-мишень) с 0-10 (например, 0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 0-5, 0-6, 0-7, 0-8, 0-9, 0-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) ошибочными спариваниями оснований, которые не являются уотсон-криковскими парами оснований (AT, AU и CG). В некоторых вариантах осуществления ошибочные спаривания оснований отсутствуют. В некоторых вариантах осуществления имеется 1 ошибочное спаривание оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 2 ошибочных спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 3 ошибочных спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 4 ошибочных спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 5 ошибочных спариваний оснований. В

некоторых вариантах осуществления имеется 6 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 7 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 8 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 9 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 10 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды могут содержать части, которые не предназначены для комплементарности (например, петли, последовательности связывания белков и т. д. для привлечения белков, например, ADAR). Как будет понятно специалистам в данной области, при расчете ошибочных спариваний оснований и/или комплементарности такие части могут быть надлежащим образом исключены. В некоторых вариантах осуществления комплементарность, например, между олигонуклеотидами и нуклеиновыми кислотами-мишенями составляет приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.). В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 100% по всей длине олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 100% за исключением нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину), по всей длине олигонуклеотида. Как правило, в основе комплементарности лежат уотсон-криковские пары оснований AT, AU и CG. Специалистам в данной области будет понятно, что при оценке комплементарности двух последовательностей разной длины (например, представленного олигонуклеотида и нуклеиновой кислоты-мишени) в основе комплементарности может надлежащим образом

лежать длина более короткой последовательности и/или максимальная комплементарность между двумя последовательностями. Во многих вариантах осуществления олигонуклеотиды и нуклеиновые кислоты-мишени обладают достаточной комплементарностью, так что модификации селективно направлены на сайты аденозина-мишени.

[00199] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько ошибочных спариваний оснований независимо представляют собой неоднозначные пары оснований. В некоторых вариантах осуществления каждое ошибочное спаривание оснований представляет собой неоднозначную пару оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 0-10 (например, 0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 0-5, 0-6, 0-7, 0-8, 0-9, 0-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 0. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 1. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 2. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 3. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 4. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 5. В некоторых вариантах осуществления неоднозначная пара оснований представляет собой G-U, I-A, G-A, I-U, I-C, I-T, A-A или обратную A-T. В некоторых вариантах осуществления неоднозначная пара оснований представляет собой G-U, I-A, G-A, I-U или I-C. В некоторых вариантах осуществления I-C может считаться совпадением, если I является ближайшим с 3'-стороны нуклеозидом рядом с нуклеозидом, противоположным нуклеозиду-мишени. В некоторых вариантах осуществления основание, которое образует неоднозначную пару (например, U, который может образовывать неоднозначную пару оснований G-U), может заменять основание, которое образует соответствующую пару (например, C, который соответствует G), и может обеспечивать получение олигонуклеотида с редактирующей активностью.

[00200] В некоторых вариантах осуществления дуплексы олигонуклеотидов и нуклеиновых кислот-мишеней содержат одну или несколько выпуклостей, каждая из которых независимо содержит одно или несколько ошибочных спариваний оснований, которые не являются неоднозначными парами оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 0-10 (например, 0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 0-5, 0-6, 0-7, 0-8, 0-9, 0-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) выпуклостей. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 0. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 1. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 2.

В некоторых вариантах осуществления количество составляет 3. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 4. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 5.

[00201] В некоторых вариантах осуществления расстояния между двумя ошибочными спариваниями оснований, ошибочными спариваниями оснований и одним или двумя концами олигонуклеотидов (или их части, например, первого домена, второго домена, первого субдомена, второго субдомена, третьего субдомена) и/или ошибочными спариваниями оснований и нуклеозидами, противоположными аденозину-мишени, независимо могут составлять 0-50, 0-40, 0-30, 0-25, 0-20, 0-15, 0-10 (например, 0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 0-5, 0-6, 0-7, 0-8, 0-9, 0-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 или 35 нуклеиновых оснований (без включения ошибочных спариваний оснований, концевых нуклеозидов и нуклеозидов, противоположных аденозину-мишени). В некоторых вариантах осуществления количество составляет 0-30. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 0-20. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20. В некоторых вариантах осуществления расстояние между двумя ошибочными спариваниями оснований составляет 0-20. В некоторых вариантах осуществления расстояние между двумя ошибочными спариваниями оснований составляет 1-10. В некоторых вариантах осуществления расстояние между ошибочным спариванием оснований и 5’-концевым нуклеозидом олигонуклеотида составляет 0-20. В некоторых вариантах осуществления расстояние между ошибочным спариванием оснований и 5’-концевым нуклеозидом олигонуклеотида составляет 5-20. В некоторых вариантах осуществления расстояние между ошибочным спариванием оснований и 3’-концевым нуклеозидом олигонуклеотида составляет 0-40. В некоторых вариантах осуществления расстояние между ошибочным спариванием оснований и 3’-концевым нуклеозидом олигонуклеотида составляет 5-20. В некоторых вариантах осуществления расстояние между ошибочным спариванием оснований и нуклеозидом, противоположным аденозину-мишени, составляет 0-20. В некоторых вариантах осуществления расстояние между ошибочным спариванием оснований и нуклеозидом, противоположным аденозину-мишени, составляет 1-10. В некоторых вариантах осуществления количество нуклеиновых оснований в расстоянии составляет 0. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 1. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 2. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 3. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 4. В некоторых

вариантах осуществления оно составляет 5. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 6. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 7. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 8. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 9. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 10. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 11. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 12. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 13. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 14. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 15. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 16. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 17. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 18. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 19. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 20. В некоторых вариантах осуществления ошибочное спаривание оснований находится на конце, например, на 5'-конце или 3'-конце первого домена, второго домена, первого субдомена, второго субдомена или третьего субдомена. В некоторых вариантах осуществления ошибочное спаривание оснований имеет место по нуклеозиду, противоположному аденозину-мишени.

[00202] В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды могут управлять редактированием аденозина (например, превращением A в I) в нуклеиновой кислоте-мишени и имеют последовательность оснований, которая состоит из последовательности оснований олигонуклеотида, раскрытого в данном документе, содержит ее или содержит ее часть (например, участок из 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или более смежных оснований), где каждый T может быть независимо заменен на U и наоборот, и олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну не встречающуюся в природе модификацию основания, сахара и/или межнуклеотидной связи.

[00203] В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид содержит один или несколько углеводных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид содержит один или несколько фрагментов GalNAc. В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид содержит один или несколько нацеливающих фрагментов. В данном документе описаны неограничивающие примеры таких дополнительных химических фрагментов, которые могут быть конъюгированы с олигонуклеотидной цепью.

[00204] В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды могут управлять коррекцией мутации по типу замены G на A в последовательности-мишени или ее продукте. В некоторых вариантах осуществления коррекция мутации по типу замены G на A представляет собой или включает превращение A в I, который может быть считан как G в ходе трансляции или другого биологического процесса. В некоторых

вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды могут управлять коррекцией мутации по типу замены G на A в последовательности-мишени или ее продукте посредством ADAR-опосредованного дезаминирования. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды могут управлять коррекцией мутации по типу замены G на A в последовательности-мишени или ее продукте посредством ADAR-опосредованного дезаминирования путем привлечения эндогенной ADAR (например, в клетке-мишени) и содействия ADAR-опосредованному дезаминированию. Однако, так или иначе, настоящее изобретение не ограничивается каким-либо конкретным механизмом. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды, композиции, способы и т. д., способные действовать посредством интерференции, опосредованной двухнитевой РНК, интерференции, опосредованной однонитевой РНК, нокдауна, опосредованного РНКазой H, стерического затруднения трансляции, ADAR-опосредованного дезаминирования или комбинации двух или более таких механизмов.

[00205] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит структурный элемент или его часть, описанные в данном документе, например, в таблице. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид имеет последовательность оснований, которая содержит последовательность оснований (или ее часть), где каждый T может быть независимо замещен на U, паттерн химических модификаций (или их часть) и/или формат олигонуклеотида, раскрытого в данном документе, например, в таблице или в графических материалах, или иным образом раскрытого в данном документе. В некоторых вариантах осуществления такой олигонуклеотид может управлять коррекцией мутации по типу замены G на A в последовательности-мишени или ее продукте.

[00206] Среди прочего, представленные олигонуклеотиды могут гибридизироваться с их нуклеиновыми кислотами-мишенями (например, пре-мРНК, зрелой мРНК и т. д.). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может гибридизироваться с последовательностью нуклеиновой кислоты РНК-мишени на любой стадии процессинга РНК, в том числе без ограничения с пре-мРНК или зрелой мРНК. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может гибридизироваться с любым элементом нуклеиновой кислоты олигонуклеотида или комплементарной ей последовательности, включая без ограничения промоторную область, энхансерную область, область остановки транскрипции, сигнал начала трансляции, сигнал остановки трансляции, кодирующую область, некодирующую область, экзон, интрон, область соединения интрон/экзон или экзон/интрон, 5'-UTR или 3'-UTR.

[00207] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид гибридизируется с

двумя или более вариантами транскриптов, полученными из смысловой нити сайта-мишени (например, последовательности-мишени).

[00208] В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат повышенные уровни одного или нескольких изотопов. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды являются меченными, например, одним или несколькими изотопами одного или нескольких элементов, например, водорода, углерода, азота и т. д. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды в представленных композициях, например, олигонуклеотиды из совокупности в композиции, содержат модификации оснований, модификации сахаров и/или модификации межнуклеотидных связей, где олигонуклеотиды содержат повышенный уровень дейтерия. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды являются меченными дейтерием (с заменой $-^{1}H$ на $-^{2}H$) по одному или нескольким положениям. В некоторых вариантах осуществления один или несколько ^{1}H в олигонуклеотидной цепи или любом фрагменте, конъюгированном с олигонуклеотидной цепью (например, нацеливающем фрагменте и т. д.), замещен на ^{2}H. Такие олигонуклеотиды можно применять в композициях и способах, описанных в данном документе.

[00209] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одно или несколько модифицированных нуклеиновых оснований, один или несколько модифицированных сахаров и/или одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат определенный уровень модифицированных нуклеиновых оснований, модифицированных сахаров и/или модифицированных межнуклеотидных связей, например приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех нуклеиновых оснований, сахаров и межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде соответственно.

[00210] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат один или несколько модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23,

24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров с модификацией 2'-F. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит приблизительно 2-50 (например, приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., 2-40, 2-30, 2-25, 2-20, 2-15, 2-10, 3-40, 3-30, 3-25, 3-20, 3-15, 3-10, 4-40, 4-30, 4-25, 4-20, 4-15, 4-10, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 6-40, 6-30, 6-25, 6-20, 6-15, 6-10, 7-40, 7-30, 7-25, 7-20, 7-15, 7-10, 8-40, 8-30, 8-25, 8-20, 8-15, 8-10, 9-40, 9-30, 9-25, 9-20, 9-15, 9-10, 10-40, 10-30, 10-25, 10-20, 10-15, приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) последовательных модифицированных сахаров с модификацией 2'-F. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 2 последовательных 2'-F-модифицированных сахара. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 3 последовательных 2'-F-модифицированных сахара. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 4 последовательных 2'-F-модифицированных сахара. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 5 последовательных 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 6 последовательных 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 7 последовательных 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 8 последовательных 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 9 последовательных 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 10 последовательных 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит два или более 2'-F-модифицированных сахарных блоков, где каждый сахар в 2'-F-модифицированном сахарном блоке независимо представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-F-модифицированный сахарный блок независимо содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательных 2'-F-модифицированных сахаров, описанных в

данном документе, или состоит из них. В некоторых вариантах осуществления два последовательных 2'-F-модифицированных сахарных блока независимо разделены разделяющим блоком, при этом разделяющий блок содержит один или несколько сахаров, которые независимо представляют собой сахара без модификации 2'-F. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит один или несколько (например, 1-20, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 2-20, 3-15, 4-15, 5-15, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) 2'-F-блоков и один или несколько (например, 1-20, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 2-20, 3-15, 4-15, 5-15, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) разделяющих блоков. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит один или несколько (например, 1-20, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 2-20, 3-15, 4-15, 5-15, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) 2'-F-блоков и один или несколько (например, 1-20, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 2-20, 3-15, 4-15, 5-15, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) разделяющих блоков. В некоторых вариантах осуществления каждый блок первого домена, связанный с 2'-F-блоком первого домена, представляет собой разделяющий блок. В некоторых вариантах осуществления каждый блок первого домена, связанный с разделяющим блоком первого домена, представляет собой 2'-F-блок первого домена. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в разделяющем блоке независимо характеризуется отсутствием модификации 2'-F. В некоторых вариантах осуществления два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше) или все из сахаров в разделяющем блоке независимо характеризуются отсутствием модификации 2'-F. В некоторых вариантах осуществления разделяющий блок содержит один или несколько бициклических сахаров (например, сахар LNA, сахар cEt и т. д.) и/или один или несколько 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.). В некоторых вариантах осуществления разделяющий блок содержит один или несколько 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.). В некоторых вариантах осуществления два или более отличных от 2'-F-модифицированных сахаров являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления два или более 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.), являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления разделяющий блок содержит два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше) 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу

(например, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.). В некоторых вариантах осуществления разделяющий блок содержит два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше) последовательных 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.). В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe-сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-MOE-сахар. В некоторых вариантах осуществления разделяющий блок содержит один или несколько 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления ни одни из 2'-F-модифицированных сахаров в разделяющем блоке не расположены друг за другом. В некоторых вариантах осуществления разделяющий блок не содержит 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в разделяющем блоке независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в каждом разделяющем блоке независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в разделяющем блоке независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в каждом разделяющем блоке независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в разделяющем блоке независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в каждом разделяющем блоке независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в разделяющем блоке независимо представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в разделяющем блоке независимо представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления разделяющий блок содержит 2'-OMe-сахар и 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-F-блок и каждый разделяющий блок независимо содержат 1, 2, 3, 4 или 5 нуклеозидов. В некоторых вариантах

осуществления каждый 2'-F-блок и каждый разделяющий блок независимо содержат 1, 2 или 3 нуклеозида.

[00211] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех сахаров представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех сахаров представляют собой модифицированные сахара, независимо выбранные из 2'-F-модифицированных сахаров, 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, и бициклических сахаров (например, сахаров LNA, сахаров cEt и т. д.). В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 95%.

[00212] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%,

80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех сахаров представляют собой модифицированные сахара, независимо выбранные из 2'-F-модифицированных сахаров и 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех сахаров представляют собой модифицированные сахара, независимо выбранные из 2'-F-модифицированных сахаров, 2'-OMe-модифицированных сахаров и 2'-MOE-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 95%.

[00213] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех сахаров представляют собой модифицированные сахара, независимо выбранные из 2'-F-модифицированных сахаров и 2'-OMe-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых

вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 95%.

[00214] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех сахаров представляют собой 2'-F-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления 10 или более (например, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 или больше, 10-50, 10-40, 10-30, 10-25, 15-50, 15-40, 15-30, 15-25, 20-50, 20-40, 20-30, 20-25 и т. д.) сахаров представляют собой 2'-F-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит два или более (например, 2-30, 2-25, 2-20, 2-15, 3-10, 3-30, 3-25, 3-20, 3-15, 3-10, 4-30, 4-25, 4-20, 4-15, 4-10, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) последовательных 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит один или

несколько 2’-F-блоков, каждый из которых независимо содержит два или более (например, 2-30, 2-25, 2-20, 2-15, 3-10, 3-30, 3-25, 3-20, 3-15, 3-10, 4-30, 4-25, 4-20, 4-15, 4-10, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) последовательных 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит два или более 2’-F-блоков, описанных в данном документе, разделенных одним или несколькими разделяющими блоками, описанными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 2’-F-блок содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления 2’-F-блок содержит не более 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в каждом из 2’-F-блоков представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, и каждый 2’-F-блок независимо содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в каждом из 2’-F-блоков представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, и каждый 2’-F-блок независимо содержит не более 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в каждом из 2’-F-блоков представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, и каждый 2’-F-блок независимо содержит не более 10 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в каждом из 2’-F-блоков представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, и каждый 2’-F-блок независимо содержит не более 9 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в каждом из 2’-F-блоков представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, и каждый 2’-F-блок независимо содержит не более 8 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в каждом из 2’-F-блоков представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, и каждый 2’-F-блок независимо содержит не более 7 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в каждом из 2’-F-блоков представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, и каждый 2’-F-блок независимо содержит не более 6 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в каждом из 2’-F-блоков представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, и каждый 2’-F-блок независимо содержит не более 5 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в каждом из 2’-F-блоков представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, и каждый 2’-F-блок независимо содержит не более 4 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления каждый блок, связанный с 2’-F-блоком, независимо представляет собой блок, который не содержит 2’-F-модифицированного сахара. В некоторых вариантах осуществления каждый блок, связанный с 2’-F-блоком, независимо

представляет собой блок, который содержит сахар природной ДНК или РНК, 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый блок, связанный с 2'-F-блоком, независимо представляет собой блок, который содержит сахар природной ДНК или РНК, 2'-OMe-модифицированный сахар, 2'-MOE-модифицированный сахар или бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый блок, связанный с 2'-F-блоком, независимо представляет собой блок, который содержит сахар природной ДНК или РНК, 2'-OMe-модифицированный сахар или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в первом домене, связанный с 2'-F-блоком в первом домене, независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в первом домене, связанный с 2'-F-блоком в первом домене, независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид в первом домене, связанный с 2'-F-блоком в первом домене, независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид во втором домене, связанный с 2'-F-блоком во втором домене, независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид во втором домене, связанный с 2'-F-блоком во втором домене, независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид во втором домене, связанный с 2'-F-блоком во втором домене, независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар.

[00215] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех сахаров представляют собой 2'-OR-модифицированные сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 10-

100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех сахаров представляют собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 95%.

[00216] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех сахаров представляют собой 2'-OMe-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых

вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 95%.

[00217] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех сахаров представляют собой 2'-OR-модифицированные сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех сахаров представляют собой 2'-MOE-модифицированные сахара.

[00218] В некоторых вариантах осуществления сахара первых (5'-концевых) одного или нескольких (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, или 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5, 3-4 и т. д.) и/или последних (3'-концевых) одного или нескольких (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, или 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5, 3-4 и т. д.) нуклеозидов независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления первые один или несколько сахаров независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления последние один или несколько сахаров независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления как первые, так и последние один или несколько сахаров независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления модифицированные сахара независимо представляют собой отличные от 2'-F-модифицированных сахара, например бициклические сахара, 2'-OR-модифицированные сахара, где R является таким, как описано в данном документе, и не представляет собой −H (например, представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу). В некоторых вариантах осуществления они независимо выбраны из бициклических сахаров и 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления они независимо

представляют собой 2’-OR-модифицированные сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления они независимо представляют собой 2’-OMe-модифицированные сахара и 2’-MOE-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления первые несколько сахаров предусматривают один или несколько 2’-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклических сахаров (например, LNA, cEt и т. д.), описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления первые несколько сахаров предусматривают один или несколько 2’-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления первые несколько сахаров предусматривают один или несколько 2’-OMe-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления первые несколько сахаров предусматривают один или несколько 2’-MOE-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления первые несколько сахаров предусматривают один или несколько 2’-OMe-модифицированных сахаров и один или несколько 2’-MOE-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров предусматривают один или несколько 2’-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклических сахаров (например, LNA, cEt и т. д.), описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров предусматривают один или несколько 2’-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров предусматривают один или несколько 2’-OMe-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров предусматривают один или несколько 2’-MOE-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров предусматривают один или несколько 2’-OMe-модифицированных сахаров и один или несколько 2’-MOE-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров независимо представляют собой 2’-OMe-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления первые несколько сахаров предусматривают два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) последовательных бициклических сахаров или 2’-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления первые несколько сахаров предусматривают два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) последовательных 2’-OR-модифицированных

сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления первые несколько сахаров предусматривают два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) последовательных модифицированных сахаров, где каждый модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления первые несколько сахаров предусматривают два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) последовательных 2'-OMe-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления первые несколько сахаров предусматривают два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) последовательных 2'-MOE-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров предусматривают два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) последовательных 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров предусматривают два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) последовательных модифицированных сахаров, где каждый модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров предусматривают два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) последовательных 2'-OMe-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров предусматривают три или более последовательных 2'-OMe-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров предусматривают четыре или более последовательных 2'-OMe-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров предусматривают пять или более последовательных 2'-OMe-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров предусматривают шесть или более последовательных 2'-OMe-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров предусматривают два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) последовательных 2'-MOE-модифицированных сахаров.

[00219] В некоторых вариантах осуществления один или более (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) из первых нескольких (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) сахаров представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления один или несколько (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) из первых нескольких (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) сахаров представляют собой модифицированные сахара, каждый из которых независимо выбран

из 2’-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, и бициклического сахара (например, сахара, содержащего 2’−O−CH_2−4’, где −CH_2− является необязательно замещенным (например, сахар LNA, сахар cEt (например, (S)-cEt))). В некоторых вариантах осуществления два или более из первых нескольких сахаров представляют собой модифицированные сахара, каждый из которых независимо выбран из 2’-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, и бициклического сахара. В некоторых вариантах осуществления три или более из первых нескольких сахаров представляют собой модифицированные сахара, каждый из которых независимо выбран из 2’-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, и бициклического сахара. В некоторых вариантах осуществления четыре или более из первых нескольких сахаров представляют собой модифицированные сахара, каждый из которых независимо выбран из 2’-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, и бициклического сахара. В некоторых вариантах осуществления один или несколько сахаров являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления первые один, два, три или четыре сахара представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления первые два сахара представляют собой модифицированные сахара, каждый из которых независимо выбран из 2’-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, и бициклического сахара. В некоторых вариантах осуществления первые три сахара представляют собой модифицированные сахара, каждый из которых независимо выбран из 2’-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, и бициклического сахара. В некоторых вариантах осуществления первые четыре сахара представляют собой модифицированные сахара, каждый из которых независимо выбран из 2’-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, и бициклического сахара. В некоторых вариантах осуществления каждый 2’-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2’-OMe- или 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый бициклический сахар независимо представляет собой сахар LNA или сахар cEt. В некоторых вариантах осуществления каждый из одного или нескольких (например, 1, 2, 3, 4 или 5) сахаров из первых нескольких сахаров или первые несколько (например, 1, 2, 3, 4 или 5) сахаров независимо представляют собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R

представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый из одного или нескольких (например, 1, 2, 3, 4 или 5) сахаров из первых нескольких сахаров или первые несколько (например, 1, 2, 3, 4 или 5) сахаров независимо представляют собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый из одного или нескольких (например, 1, 2, 3, 4 или 5) сахаров из первых нескольких сахаров или первые несколько (например, 1, 2, 3, 4 или 5) сахаров независимо представляют собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый из одного или нескольких (например, 1, 2, 3, 4 или 5) сахаров из первых нескольких сахаров или первые несколько (например, 1, 2, 3, 4 или 5) сахаров независимо представляют собой 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления первые один, два, три, четыре или более сахаров независимо представляют собой 2'-OMe-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления первый сахар представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления первые два сахара независимо представляют собой 2'-OMe-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления первые три сахара независимо представляют собой 2'-OMe-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления первые четыре сахара независимо представляют собой 2'-OMe-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления первые один, два, три, четыре или более сахаров независимо представляют собой 2'-MOE-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления первый сахар представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления первые два сахара независимо представляют собой 2'-MOE-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления первые три сахара независимо представляют собой 2'-MOE-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления первые четыре сахара независимо представляют собой 2'-MOE-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления каждый из таких модифицированных сахаров независимо представляет собой сахар нуклеозида, нуклеиновое основание которого представляет собой необязательно замещенный или защищенный A, T, C, G или U или необязательно замещенный или защищенный таутомер A, T, C, G или U. В некоторых вариантах осуществления один или несколько таких сахаров независимо связаны с не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления один или несколько таких сахаров независимо связаны с нейтральной межнуклеотидной связью, такой как n001. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь или нейтральная межнуклеотидная связь, например n001,

характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления один или несколько таких сахаров независимо связаны с фосфотиоатной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления фосфотиоатная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе межнуклеотидная связь между первым и вторым нуклеозидами представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления она характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления помимо межнуклеотидной связи между первым и вторым нуклеозидами каждая из межнуклеотидных связей, связанных с нуклеозидами, содержащими один или несколько из первых нескольких или первые несколько модифицированных сахаров, независимо представлена фосфотиоатными межнуклеотидными связями. В некоторых вариантах осуществления каждая из них характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая их них представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления первый нуклеозид соединен с дополнительным фрагментом, например Mod001, необязательно посредством линкера, например L001, посредством своего 5'-концевого углерода (в некоторых вариантах осуществления с помощью фосфатной группы).

[00220] В некоторых вариантах осуществления один или несколько (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) из последних нескольких (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) сахаров представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления один или несколько (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) из последних нескольких (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) сахаров представляют собой модифицированные сахара, каждый из которых независимо выбран из 2'-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, и бициклического сахара (например, сахара, содержащего 2'−O−CH_2−4', где −CH_2− является необязательно замещенным (например, сахар LNA, сахар cEt (например, (S)-cEt))). В некоторых вариантах осуществления два или более из последних нескольких сахаров представляют собой модифицированные сахара, каждый из которых независимо выбран из 2'-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_1-

$_{6}$алифатическую группу, и бициклического сахара. В некоторых вариантах осуществления три или более из последних нескольких сахаров представляют собой модифицированные сахара, каждый из которых независимо выбран из 2'-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, и бициклического сахара. В некоторых вариантах осуществления четыре или более из последних нескольких сахаров представляют собой модифицированные сахара, каждый из которых независимо выбран из 2'-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, и бициклического сахара. В некоторых вариантах осуществления один или несколько сахаров являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления последние один, два, три или четыре сахара представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления последние два сахара представляют собой модифицированные сахара, каждый из которых независимо выбран из 2'-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, и бициклического сахара. В некоторых вариантах осуществления последние три сахара представляют собой модифицированные сахара, каждый из которых независимо выбран из 2'-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, и бициклического сахара. В некоторых вариантах осуществления последние четыре сахара представляют собой модифицированные сахара, каждый из которых независимо выбран из 2'-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, и бициклического сахара. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый бициклический сахар независимо представляет собой сахар LNA или сахар cEt. В некоторых вариантах осуществления каждый из одного или нескольких (например, 1, 2, 3, 4 или 5) сахаров из последних нескольких сахаров или последние несколько (например, 1, 2, 3, 4 или 5) сахаров независимо представляют собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый из одного или нескольких (например, 1, 2, 3, 4 или 5) сахаров из последних нескольких сахаров или последние несколько (например, 1, 2, 3, 4 или 5) сахаров независимо представляют собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый из одного или нескольких (например, 1, 2, 3, 4 или 5) сахаров из последних нескольких сахаров или последние несколько (например, 1, 2, 3, 4 или 5) сахаров

независимо представляют собой 2’-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый из одного или нескольких (например, 1, 2, 3, 4 или 5) сахаров из последних нескольких сахаров или последние несколько (например, 1, 2, 3, 4 или 5) сахаров независимо представляют собой 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления последние один, два, три, четыре или более сахаров независимо представляют собой 2’-OMe-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления последний сахар представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления последние два сахара независимо представляют собой 2’-OMe-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления последние три сахара независимо представляют собой 2’-OMe-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления последние четыре сахара независимо представляют собой 2’-OMe-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления последние один, два, три, четыре или более сахаров независимо представляют собой 2’-MOE-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления последний сахар представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления последние два сахара независимо представляют собой 2’-MOE-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления последние три сахара независимо представляют собой 2’-MOE-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления последние четыре сахара независимо представляют собой 2’-MOE-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления каждый из таких модифицированных сахаров независимо представляет собой сахар нуклеозида, нуклеиновое основание которого представляет собой необязательно замещенный или защищенный A, T, C, G или U или необязательно замещенный или защищенный таутомер A, T, C, G или U. В некоторых вариантах осуществления один или несколько таких сахаров независимо связаны с не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления один или несколько таких сахаров независимо связаны с нейтральной межнуклеотидной связью, такой как n001. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь или нейтральная межнуклеотидная связь, например n001, характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления один или несколько таких сахаров независимо связаны с фосфотиоатной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления фосфотиоатная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p. В некоторых

вариантах осуществления описанная в данном документе межнуклеотидная связь между последним и предпоследним нуклеозидами представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления она характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления помимо межнуклеотидной связи между последним и предпоследним нуклеозидами каждая из межнуклеотидных связей, связанных с нуклеозидами, содержащими один или несколько из последних нескольких или последние несколько модифицированных сахаров, независимо представлена фосфотиоатными межнуклеотидными связями. В некоторых вариантах осуществления каждая из них характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая их них представляет собой *S*p.

[00221] В некоторых вариантах осуществления сахар в положении +1 представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар в положении +1 представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар в положении 0 представляет собой сахар природной ДНК (при выравнивании нуклеозид в положении 0 является противоположным аденозину-мишени). В некоторых вариантах осуществления сахар в положении -1 представляет собой сахар ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар в положении -2 представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар (например, сахар, содержащий 2'−O−CH_2−4', где −CH_2− является необязательно замещенным (например, сахар LNA, сахар cEt (например, (S)-cEt))). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой сахар LNA. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой сахар cEt. В некоторых вариантах осуществления сахар в положении -3 представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар после положения -3 (например, в положении -4, -

5, -6 и т. д.) независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар (например, сахар, содержащий 2’−O−CH_2−4’, где −CH_2− является необязательно замещенным (например, сахар LNA, сахар cEt (например, (S)-cEt))). В некоторых вариантах осуществления каждый из них независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый из них независимо представляет собой 2’-OMe- или 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый из них представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый из них представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления один или несколько из них независимо представляют собой 2’-OMe-модифицированные сахара, и один или несколько из них независимо представляют собой 2’-MOE-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе межнуклеотидная связь между нуклеозидами в положениях -1 и -2 представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления она характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между нуклеозидами в положениях -2 и -3 представляет собой природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе межнуклеотидная связь между последним и предпоследним нуклеозидами представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления она характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления каждая из межнуклеотидных связей между нуклеозидами с 3’-стороны от нуклеозида, противоположного аденозину-мишени, помимо таковых, между нуклеозидами в положениях -1 и -2, и между нуклеозидами в

положениях -2 и -3, и между последним и предпоследним нуклеозидами, независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая их них представляет собой *S*p.

[00222] В некоторых вариантах осуществления первые и/или последние один или несколько сахаров представляют собой модифицированные сахара, например бициклические сахара и/или 2'-OR-модифицированные сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, 2'-OMe-модифицированные сахара, 2'-MOE-модифицированные сахара и т. д.). В некоторых вариантах осуществления такие сахара могут повышать стабильность, аффинность и/или активность олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления при конъюгировании с одним или несколькими дополнительными химическими фрагментами сахара на 5'- и/или 3'-концах олигонуклеотидов не представляют собой бициклические сахара или 2'-OR-модифицированные сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевой сахар представляет собой бициклический сахар или 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-концевой сахар не присоединен к дополнительному химическому фрагменту. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевой сахар представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевой сахар представляет собой 2'-F-модифицированный сахар, конъюгированный с дополнительным химическим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления 3'-концевой сахар представляет собой бициклический сахар или 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления такой 3'-концевой сахар не присоединен к дополнительному химическому фрагменту. В некоторых вариантах осуществления 3'-концевой сахар представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления 3'-концевой сахар представляет собой 2'-F-модифицированный сахар, конъюгированный с дополнительным химическим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров представляют собой сахара, расположенные с 3'-стороны относительно нуклеозида, противоположного аденозину-мишени (например, сахара нуклеозидов, расположенных с 3'-стороны, как например N_{-1}, N_{-2} и т. д.). В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров или сахара на 3'-стороне предусматривают один или

несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше) 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров или сахара на 3'-стороне предусматривают два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше) последовательных 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров или сахара на 3'-стороне предусматривают один или несколько или два или более последовательных 2'-F-модифицированных сахаров, и сахар последнего нуклеозида олигонуклеотида представляет собой бициклический сахар или 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе 2'-OR-модифицированный сахар представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар или 2'-MOE-модифицированный сахар; в некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар; в некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров или сахара на 3'-стороне предусматривают один или несколько или два или более последовательных 2'-F-модифицированных сахаров, и сахар последнего нуклеозида олигонуклеотида представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров или сахара на 3'-стороне предусматривают один или несколько или два или более последовательных 2'-F-модифицированных сахаров, и сахар последнего нуклеозида олигонуклеотида представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров или сахара на 3'-стороне предусматривают один или несколько или два или более последовательных 2'-F-модифицированных сахаров, и сахар последнего нуклеозида олигонуклеотида представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления последние несколько сахаров или сахара на 3'-стороне предусматривают один или несколько или два или более последовательных 2'-F-модифицированных сахаров, и сахар последнего нуклеозида олигонуклеотида представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления два и не более чем два нуклеозида с 3'-стороны от нуклеозида, противоположного аденозину, независимо содержат 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления они находятся в положениях -4 и -5. В некоторых вариантах осуществления они представляют собой предпоследний и третий с конца нуклеозиды олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления один и не более чем один нуклеозид с 3'-стороны от

нуклеозида, противоположного аденозину, содержит 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он находится в положении -3. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 4-й с конца нуклеозид олигонуклеотида.

[00223] В некоторых вариантах осуществления бициклический сахар или 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, присутствуют в участке, который содержит один или несколько (например, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 2-30, 2-25, 2-20, 2-25, 2-10 или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше) сахаров, которые являются 2'-F-модифицированными. В некоторых вариантах осуществления в таком участке большинство сахаров, описанных в данном документе, представляют собой 2'-F-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления два или более 2'-F-модифицированных сахаров являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления участок представляет собой первый домен. В некоторых вариантах осуществления в таком участке присутствует бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления в таком участке присутствует 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления в таком участке присутствует 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления в таком участке присутствует 2'-MOE-модифицированный сахар.

[00224] В некоторых вариантах осуществления один или несколько сахаров в положениях -5, -4, -3, +1, +2, +4, +5, +6, +7 и +8 (при этом положение 0 представляет собой положение нуклеозида, противоположного аденозину-мишени; "+" предусматривает движение от нуклеозида, противоположного аденозину-мишени, к 5'-концу олигонуклеотида, а "-" предусматривает движение от нуклеозида, противоположного аденозину-мишени, к 3'-концу олигонуклеотида; например в 5'-$N_1N_0N_{-1}$-3', если N_0 представляет собой нуклеозид, противоположный аденозину-мишени, он находится в положении 0, и N_1 находится в положении +1, и N_{-1} находится в положении -1) независимо представляют собой 2'-F-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления сахар в положении +1 и один или несколько сахаров в положениях -5, -4, -3, +2, +4, +5, +6, +7 и +8, независимо представляют собой 2'-F-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления сахар в положении +1 и один сахар в положении -5, -4, -3, +2, +4, +5, +6, +7 и +8 независимо представляют собой 2'-F-модифицированные сахара.

[00225] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше, 2-10, 3-10, 2-5, 2-4, 2-3, 3-5, 3-4

и т. д.) сахаров природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления один или несколько сахаров природной ДНК находятся в обеспечивающем редактирование участке, например в положений +1, 0 и/или -1. В некоторых вариантах осуществления сахар природной ДНК находится в пределах первых нескольких нуклеозидов олигонуклеотидов (например, первых 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеозидов). В некоторых вариантах осуществления первый, второй и/или третий нуклеозиды олигонуклеотидов независимо содержат сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар природной ДНК связан с модифицированной межнуклеотидной связью, такой как не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь, нейтральная межнуклеотидная связь, фосфорилгуанидиновая межнуклеотидная связь, n001, или фосфотиоатная межнуклеотидная связь (в различных вариантах осуществления *S*p).

[00226] Олигонуклеотиды могут содержать различные типы межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой хиральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одну или несколько природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь связана с нуклеозидом, содержащим модифицированный сахар, который может улучшать стабильность (например, устойчивость к нуклеазе). В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь связана с бициклическим сахаром. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь связана с 2'-модифицированным сахаром. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь связана с 2'-OR-модифицированным сахаром, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь связана с 2'-OMe-модифицированным сахаром. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь связана с 2'-

MOE-модифицированным сахаром. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит фосфотиоатную межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь и природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит фосфотиоатную межнуклеотидную связь, нейтральную межнуклеотидную связь и природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит фосфотиоатную межнуклеотидную связь, фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь и природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит фосфотиоатную межнуклеотидную связь, n001 и природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько хиральных межнуклеотидных связей не характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления большинство фосфотиоатных межнуклеотидных связей или каждая из них представляют собой *Sp*, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления большинство не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей, например n001, или каждая их них представляют собой *Rp*. В некоторых вариантах осуществления большинство не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей, например n001, или каждая из них представляют собой *Sp*.

[00227] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит фосфотиоатную межнуклеотидную связь и не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит фосфотиоатную межнуклеотидную связь и нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит фосфотиоатную межнуклеотидную связь и фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит фосфотиоатную межнуклеотидную связь и n001. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько хиральных межнуклеотидных связей не характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь независимо характеризуется

контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления большинство фосфотиоатных межнуклеотидных связей или каждая из них представляют собой *S*p, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, 1, 2, 3, 4 или 5) фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления большинство не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей, например n001, или каждая их них представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления большинство не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей, например n001, или каждая из них представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид не содержит природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную или не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную или нейтрально заряженную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную или фосфорилгуанидиновую межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь независимо представляет собой межнуклеотидную связь, являющуюся фосфотиоатной или n001. В некоторых вариантах осуществления последняя межнуклеотидная связь олигонуклеотида представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь, или представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь, или представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь, или представляет собой n001.

[00228] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды по настоящему изобретению содержат одно или несколько модифицированных нуклеиновых оснований. В соответствии с настоящим изобретением в сахар и/или нуклеиновое основание могут быть введены различные модификации. Например, в некоторых вариантах осуществления модификация представляет собой модификацию, описанную в US 9006198. В некоторых вариантах осуществления модификация представляет собой модификацию, описанную в US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/032612, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO

2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом сахара, основания и межнуклеотидные связи из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки.

[00229] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание в нуклеозиде представляет собой или содержит кольцо BA, которое имеет структуру BA-I, BA-I-a, BA-I-b, BA-II, BA-II-a, BA-II-b, BA-III, BA-III-a, BA-III-b, BA-IV, BA-IV-a, BA-IV-b, BA-V, BA-V-a, BA-V-b или BA-VI, или таутомер кольца BA, где нуклеиновое основание является необязательно замещенным или защищенным.

[00230] В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой модифицированный сахар, содержащий 2'-модификацию, например 2'-F, 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную алифатическую группу, или бициклический сахар (например, сахар LNA), или ациклический сахар (например, сахар UNA).

[00231] В некоторых вариантах осуществления, как описано в данном документе, представленные олигонуклеотиды содержат один или несколько доменов, каждый из которых независимо имеет определенные длины, модификации, стереохимические особенности атома фосфора в составе связи и т. д., как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, содержащий один или несколько модифицированных сахаров и/или одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей, где олигонуклеотид содержит первый домен и второй домен, каждый из которых независимо содержит одно или несколько нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, содержащий один или несколько доменов и/или субдоменов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды, содержащие первый домен, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды, содержащие второй домен, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды, содержащие первый субдомен, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды, содержащие второй субдомен, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды, содержащие третий субдомен, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды, содержащие один или несколько участков, каждый из которых независимо выбран из первого домена, второго домена, первого субдомена,

второго субдомена и третьего субдомена, каждый из которых независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, содержащий:

первый домен и

второй домен,

где:

первый домен содержит одну или несколько модификаций 2'-F;

второй домен содержит один или несколько сахаров, не имеющих модификации 2'-F.

[00232] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид или его часть (например, первый домен, второй домен, первый субдомен, второй субдомен, третий субдомен и т. д.) содержит определенный уровень модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар содержит 2'-модификацию. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой ациклический сахар (например, за счет разрыва связи C2-C3 соответствующего циклического сахара). В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар содержит 5'-модификацию. Как правило, олигонуклеотиды по настоящему изобретению имеют свободный 5'-OH на своем 5'-конце и свободный 3'-OH на своем 3'-конце, если не указано иное, например, в контексте. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевой сахар олигонуклеотида может содержать модифицированный 5'-OH.

[00233] В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех сахаров в олигонуклеотиде или его части соответственно. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет

по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 100%.

[00234] В некоторых вариантах осуществления большинство составляет по меньшей мере 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше. В некоторых вариантах осуществления большинство составляет приблизительно 50-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%. В некоторых вариантах осуществления большинство составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления большинство составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления большинство составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления большинство составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления большинство составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления большинство составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления большинство составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления большинство составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления большинство составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления большинство составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 95%.

[00235] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид или его часть (например, первый домен, второй домен, первый субдомен, второй субдомен, третий субдомен и т. д.) содержит определенный уровень модифицированных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид или его часть (например, первый домен, второй домен, первый субдомен, второй субдомен, третий субдомен и т. д.)

содержит определенный уровень хиральных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде или его части соответственно. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 100%.

[00236] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид или его часть (например, первый домен, второй домен, первый субдомен, второй субдомен, третий субдомен и т. д.) содержит определенный уровень межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид или его часть (например, первый домен, второй домен, первый субдомен, второй субдомен, третий субдомен и т. д.) содержит определенный уровень *S*p-межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде или его

части соответственно. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех хиральных межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде или его части соответственно. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 100%.

[00237] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид или его часть (например, первый домен, второй домен, первый субдомен, второй субдомен, третий субдомен и т. д.) содержит определенный уровень *Sp*-межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде или его части соответственно. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%,

60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех хиральных межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде или его части соответственно. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью в олигонуклеотиде или его части соответственно. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 межнуклеотидных связей независимо представляют собой хиральные *S*p-межнуклеотидные связи. Во многих вариантах осуществления наблюдалось, что высокая процентная доля (например, относительно *R*p-межнуклеотидных связей и/или природных фосфатных связей) *S*p-межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде или его определенных частях может обеспечивать улучшенные свойства и/или формы активности, например, высокую стабильность и/или высокую активность редактирования аденозина.

[00238] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид или его часть

(например, первый домен, второй домен, первый субдомен, второй субдомен, третий субдомен и т. д.) содержит определенный уровень *R*р-межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде или его части соответственно. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех хиральных межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде или его части соответственно. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью в олигонуклеотиде или его части соответственно. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет

по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 5%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 10%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 15%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 20%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 25%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 35%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 45%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 межнуклеотидных связей, независимо представляют собой хиральные *R*р-межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 1. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 2. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 3. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 5. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 6. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 7. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 8. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 9. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 10.

[00239] Не желая ограничиваться какой-либо теорией, следует отметить, что в некоторых случаях конфигурации *R*p и *S*p межнуклеотидных связей могут влиять на структурные изменения в спиральных конформациях двухнитевых комплексов, образованных олигонуклеотидами и нуклеиновыми кислотами-мишенями, такими как РНК, а белки ADAR могут распознавать различные мишени (например, двухнитевые комплексы, образованные олигонуклеотидами и нуклеиновыми кислотами-мишенями, такими как РНК) и взаимодействовать с ними посредством нескольких доменов. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды и композиции на их основе обеспечивают и/или улучшают профили взаимодействия олигонуклеотида, нуклеиновых кислот-мишеней и/или белков ADAR для обеспечения эффективной модификации аденозина белками ADAR путем включения различных модификаций и/или контроля стереохимических особенностей.

[00240] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может иметь или содержать последовательность оснований; межнуклеотидную связь, модификацию основания, модификацию сахара, дополнительный химический фрагмент или их паттерн и/или любой другой структурный элемент, описанный в данном документе, например, в таблицах.

[00241] В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид или композиция характеризуются тем, что при контакте с нуклеиновой кислотой-мишенью, содержащей аденозин-мишень, в системе (например, в системе ADAR-опосредованного дезаминирования) модификация аденозина-мишени (например, дезаминирование А-мишени) улучшается по сравнению с наблюдаемой в эталонных условиях (например, выбранных из группы, состоящей из отсутствия композиции, присутствия эталонного олигонуклеотида или композиции и их комбинаций). В некоторых вариантах осуществления уровень модификации, например ADAR-опосредованного дезаминирования (например, эндогенного ADAR-опосредованного дезаминирования), повышается на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 раз или больше.

[00242] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды представлены в солевых формах. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды представлены в виде солей, содержащих отрицательно заряженные межнуклеотидные связи (например, фосфотиоатные межнуклеотидные связи, природные фосфатные связи и т. д.), существующие в виде их солевых форм. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды представлены в виде фармацевтически приемлемых солей. В

некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды представлены в виде солей металлов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды представлены в виде натриевых солей. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды представлены в виде аммониевых солей. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды представлены в виде солей металлов, например, натриевых солей, где каждая отрицательно заряженная межнуклеотидная связь независимо представлена в солевой форме (например, для натриевых солей −O−P(O)(SNa)−O− в случае фосфотиоатной межнуклеотидной связи, −O−P(O)(ONa)−O− в случае природной фосфатной связи и т. д.).

[00243] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды характеризуются контролируемой хиральностью и при этом содержат одну или несколько межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды являются стереохимически чистыми. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды или композиции на их основе являются по сути чистыми от других стереоизомеров. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью.

[00244] Как описано в данном документе, олигонуклеотиды по настоящему изобретению могут быть представлены с высокой степенью чистоты (например, 50-100%). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды по настоящему изобретению характеризуются высокой степенью стереохимической чистоты (например, 50-100%). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды в представленных композициях характеризуются высокой степенью стереохимической чистоты (например, высоким процентным содержанием (например, 50-100%) стереоизомера по сравнению с другими стереоизомерами того же олигонуклеотида). В некоторых вариантах осуществления процентное содержание составляет по меньшей мере или приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание составляет по меньшей мере или приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание составляет по меньшей мере или приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание составляет по меньшей мере или приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание составляет по меньшей мере или приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание составляет по меньшей мере или приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание составляет по меньшей мере или приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание составляет по меньшей мере или приблизительно 95%.

Первые домены

[00245] Как описано в данном документе, в некотором варианте осуществления олигонуклеотид содержит первый домен и второй домен. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид состоит из первого домена и второго домена. Ниже описанные определенные варианты осуществления в качестве примеров.

[00246] В некоторых вариантах осуществления первый домен имеет длину приблизительно 2-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д.) нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый домен имеет длину приблизительно 5-30 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый домен имеет длину приблизительно 10-30 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый домен имеет длину приблизительно 10-20 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый домен имеет длину приблизительно 13-16 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый домен имеет длину 10 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый домен имеет длину 11 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый домен имеет длину 12 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый домен имеет длину 13 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый домен имеет длину 14 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый домен имеет длину 15 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый домен имеет длину 16 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый домен имеет длину 17 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый домен имеет длину 18 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый домен имеет длину 19 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый домен имеет длину 20 нуклеиновых оснований.

[00247] В некоторых вариантах осуществления первый домен составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5-95%, 10-90%, 20-80%, 30-70%, 40-70%, 40-60%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 30-80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 30-70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 40-60%. В

некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 20%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 25%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 35%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 45%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 90%.

[00248] В некоторых вариантах осуществления в первом домене имеются одно или несколько (например, 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) ошибочных спариваний оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности. В некоторых вариантах осуществления имеется 1 ошибочное спаривание оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 2 ошибочных спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 3 ошибочных спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 4 ошибочных спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 5 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 6 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 7 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 8 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 9 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 10 ошибочных спариваний оснований.

[00249] В некоторых вариантах осуществления в первом домене имеются одна или несколько (например, 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) неоднозначных пар оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности. В некоторых вариантах осуществления имеется 1 неоднозначная пара оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 2 неоднозначные пары оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 3 неоднозначные пары

оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 4 неоднозначные пары оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 5 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 6 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 7 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 8 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 9 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 10 неоднозначных пар оснований.

[00250] В некоторых вариантах осуществления дуплексы олигонуклеотидов и нуклеиновых кислот-мишеней в области первого домена содержат одну или несколько выпуклостей, каждая из которых независимо содержит одно или несколько ошибочных спариваний оснований, которые не являются неоднозначными парами оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 0-10 (например, 0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 0-5, 0-6, 0-7, 0-8, 0-9, 0-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) выпуклостей. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 0. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 1. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 2. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 3. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 4. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 5.

[00251] В некоторых вариантах осуществления первый домен является полностью комплементарным нуклеиновой кислоте-мишени.

[00252] В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит одно или несколько модифицированных нуклеиновых оснований.

[00253] В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит один или несколько сахаров, содержащих два 2'-H (например, сахаров природной ДНК). В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит один или несколько сахаров, содержащих 2'-OH (например, сахаров природной РНК). В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит один или несколько модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар содержит 2'-модификацию. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар, например, сахар LNA. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой ациклический сахар (например, за счет разрыва связи C2-C3 соответствующего циклического сахара).

[00254] В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит

приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров с модификацией 2'-F. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит приблизительно 2-50 (например, приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., 2-40, 2-30, 2-25, 2-20, 2-15, 2-10, 3-40, 3-30, 3-25, 3-20, 3-15, 3-10, 4-40, 4-30, 4-25, 4-20, 4-15, 4-10, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 6-40, 6-30, 6-25, 6-20, 6-15, 6-10, 7-40, 7-30, 7-25, 7-20, 7-15, 7-10, 8-40, 8-30, 8-25, 8-20, 8-15, 8-10, 9-40, 9-30, 9-25, 9-20, 9-15, 9-10, 10-40, 10-30, 10-25, 10-20, 10-15, приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) последовательных модифицированных сахаров с модификацией 2'-F. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит 2 последовательных 2'-F-модифицированных сахара. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит 3 последовательных 2'-F-модифицированных сахара. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит 4 последовательных 2'-F-модифицированных сахара. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит 5 последовательных 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит 6 последовательных 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит 7 последовательных 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит 8 последовательных 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит 9 последовательных 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит 10 последовательных 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит два или более 2'-F-модифицированных сахарных блоков, где каждый сахар в 2'-F-модифицированном сахарном блоке независимо представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах

осуществления каждый 2'-F-модифицированный сахарный блок независимо содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательных 2'-F-модифицированных сахаров, описанных в данном документе, или состоит из них. В некоторых вариантах осуществления два последовательных 2'-F-модифицированных сахарных блока независимо разделены разделяющим блоком, при этом разделяющий блок содержит один или несколько сахаров, которые независимо представляют собой сахара без модификации 2'-F. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в разделяющем блоке независимо характеризуется отсутствием модификации 2'-F. В некоторых вариантах осуществления два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше) или все из сахаров в разделяющем блоке независимо характеризуются отсутствием модификации 2'-F. В некоторых вариантах осуществления разделяющий блок содержит один или несколько бициклических сахаров (например, сахар LNA, сахар cEt и т. д.) и/или один или несколько 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.). В некоторых вариантах осуществления разделяющий блок содержит один или несколько 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.). В некоторых вариантах осуществления два или более отличных от 2'-F-модифицированных сахаров являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления два или более 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.), являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления разделяющий блок содержит два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше) 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.). В некоторых вариантах осуществления разделяющий блок содержит два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше) последовательных 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.). В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe-сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-MOE-сахар. В некоторых вариантах осуществления разделяющий блок содержит один или несколько 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления ни одни из 2'-F-модифицированных

сахаров в разделяющем блоке не расположены друг за другом. В некоторых вариантах осуществления разделяющий блок не содержит 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в разделяющем блоке независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в каждом разделяющем блоке независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в разделяющем блоке независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в каждом разделяющем блоке независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в разделяющем блоке независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в каждом разделяющем блоке независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в разделяющем блоке независимо представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в разделяющем блоке независимо представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления разделяющий блок содержит 2'-OMe-сахар и 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-F-блок и каждый разделяющий блок независимо содержат 1, 2, 3, 4 или 5 нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-F-блок и каждый разделяющий блок независимо содержат 1, 2 или 3 нуклеозида.

[00255] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) всех сахаров в первом домене независимо представляют собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%,

60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) всех сахаров в первом домене независимо представляют собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 90%.

[00256] В некоторых вариантах осуществления первый домен не содержит бициклические сахара или 2'-OR-модифицированные сахара, где R не представляет собой –H. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) бициклических сахаров и/или 2'-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой –H. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) 2'-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой –H. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) 2'-OR-модифицированных сахаров, где R

представляет собой необязательно замещенную C_{1-10}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления уровни бициклических сахаров и/или 2'-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой –H, отдельно или в комбинации, являются относительно низкими по сравнению с уровнем 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления уровни бициклических сахаров и/или 2'-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой –H, отдельно или в комбинации, составляют приблизительно 10-80% (например, приблизительно 10-75%, 10-70%, 10-65%, 10-60%, 10-50%, приблизительно 20-60%, приблизительно 30-60%, приблизительно 20-50%, приблизительно 30-50%, приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% или 60% и т. д.). В некоторых вариантах осуществления уровни 2'-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой –H, в комбинации (например, 2'-OMe- и 2'-MOE-модифицированные сахара в комбинации, если присутствуют) составляют приблизительно 10-70% (например, приблизительно 10-60%, 10-50%, приблизительно 20-60%, приблизительно 30-60%, приблизительно 20-50%, приблизительно 30-50%, приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% или 60% и т. д.). В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 1-95% (например, не более чем приблизительно 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и т. д.) сахаров в первом домене содержат 2'-OMe. В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 50% сахаров в первом домене содержат 2'-OMe. В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 1-95% (например, не более чем приблизительно 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и т. д.) сахаров в первом домене содержат 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 50% сахаров в первом домене содержат 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 40% сахаров в первом домене содержат 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 30% сахаров в первом домене содержат 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 25% сахаров в первом домене содержат 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 20% сахаров в первом домене содержат 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-}

$_{6}$алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 10% сахаров в первом домене содержат 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе 2'-OR представляет собой 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе 2'-OR представляет собой 2'-MOE или 2'-OMe. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-$N(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-NH_2. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) бициклических сахаров, например сахаров LNA. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) ациклических сахаров (например, сахаров UNA). В некоторых вариантах осуществления некоторое количество 5'-концевых сахаров в первом домене независимо представляют собой 2'-OR-модифицированные сахара, где R не представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления некоторое количество (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше) 5'-концевых сахаров в первом домене независимо представляют собой 2'-OR-модифицированные сахара, где R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления первые приблизительно 1-10, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, сахаров с 5'-конца первого домена независимо представляют собой 2'-OR-модифицированные сахара, где R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления первый из них является 2'-OR-модифицированным. В некоторых вариантах осуществления первые два из них независимо являются 2'-OR-модифицированными. В некоторых вариантах осуществления первые три из них независимо являются 2'-OR-модифицированными. В некоторых вариантах осуществления первые четыре из них независимо являются 2'-OR-модифицированными. В некоторых вариантах осуществления первые пять из них независимо являются 2'-OR-модифицированными. В некоторых вариантах осуществления все модификации 2'-OR в домене (например, первом домене), субдомене (например, первом субдомене) или олигонуклеотиде являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления 2'-OR

представляет собой 2’-MOE. В некоторых вариантах осуществления 2’-OR представляет собой 2’-OMe.

[00257] В некоторых вариантах осуществления ни один сахар в первом домене не содержит 2’-OR. В некоторых вариантах осуществления ни один сахар в первом домене не содержит 2’-OMe. В некоторых вариантах осуществления ни один сахар в первом домене не содержит 2’-MOE. В некоторых вариантах осуществления ни один сахар в первом домене не содержит 2’-MOE или 2’-OMe. В некоторых вариантах осуществления ни один сахар в первом домене не содержит 2’-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в первом домене содержит 2’-F.

[00258] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 40-70% (например, приблизительно 40-70%, 40-60%, 50-70%, 50-60% и т. д. или приблизительно 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% и т. д.) сахаров в первом домене являются 2’-F-модифицированными, и приблизительно 10-60% (например, приблизительно 10-50%, 20-60%, 30-60%, 30-50%, 40-50% и т. д. или приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% или 60%) сахаров в первом домене независимо являются 2’-OR модифицированными, где R не представляет собой −H, или представляют собой бициклические сахара (например, сахара LNA, сахара cEt и т. д.). В некоторых вариантах осуществления приблизительно 20-60% сахаров в первом домене являются 2’-F-модифицированными. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 25-60% сахаров в первом домене являются 2’-F-модифицированными. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 30-60% сахаров в первом домене являются 2’-F-модифицированными. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 35-60% сахаров в первом домене являются 2’-F-модифицированными. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 40-60% сахаров в первом домене являются 2’-F-модифицированными. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 50-60% сахаров в первом домене являются 2’-F-модифицированными. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 50-70% сахаров в первом домене являются 2’-F-модифицированными. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 20-60% сахаров в первом домене независимо являются 2’-OR модифицированными, где R не представляет собой −H, или представляют собой бициклические сахара. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 30-60% сахаров в первом домене независимо являются 2’-OR модифицированными, где R не представляет собой −H, или представляют собой бициклические сахара. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 40-60% сахаров в первом домене независимо являются 2’-OR модифицированными, где R не

представляет собой −H, или представляют собой бициклические сахара. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 30-50% сахаров в первом домене независимо являются 2'-OR-модифицированными, где R не представляет собой −H, или представляют собой бициклические сахара. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 40-50% сахаров в первом домене независимо являются 2'-OR-модифицированными, где R не представляет собой −H, или представляют собой бициклические сахара. В некоторых вариантах осуществления каждый из сахаров в первом домене, которые независимо являются 2'-OR-модифицированными, где R не представляет собой −H, или представляют собой бициклические сахара, независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R не представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления каждый из них независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый из них независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из них независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар.

[00259] В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) межнуклеотидных связей в первом домене представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь в первом домене независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная или хиральная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная или хиральная межнуклеотидная связь представляет собой

межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления модифицированная или хиральная межнуклеотидная связь представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь, например, n001. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в первом домене характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в первом домене характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) фосфотиоатных межнуклеотидных связей в первом домене характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая из них независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22,

23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в первом домене представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) фосфотиоатных межнуклеотидных связей в первом домене представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в первом домене представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) фосфотиоатных межнуклеотидных связей в первом домене представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления количество составляет одну или несколько. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 2 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 3 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 4 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 5 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 6 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 7 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 8 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 9 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 10 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 11 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 12 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 13 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 14 или больше. В некоторых вариантах

осуществления количество составляет 15 или больше. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь, связывающая два нуклеозида первого домена, независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь первого домена связана с двумя нуклеозидами первого домена. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с нуклеозидом в первом домене и нуклеозидом во втором домене, может надлежащим образом считаться межнуклеотидной связью первого домена. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с нуклеозидом в первом домене и нуклеозидом во втором домене, представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь; в некоторых вариантах

осуществления она представляет собой хиральную межнуклеотидную связь; в некоторых вариантах осуществления она характеризуется контролируемой хиральностью; в некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p; в некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p. Во многих вариантах осуществления наблюдалось, что высокая процентная доля (например, относительно *R*p-межнуклеотидных связей и/или природных фосфатных связей) *S*p-межнуклеотидных связей обеспечивает улучшенные свойства и/или формы активности, например, высокую стабильность и/или высокую активность редактирования аденозина.

[00260] В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит определенный уровень *R*p-межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех межнуклеотидных связей в первом домене. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех хиральных межнуклеотидных связей в первом домене. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью в первом домене. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления

процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 5%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 10%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 15%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 20%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 25%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 35%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 45%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 1-5, например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 межнуклеотидных связей, независимо представляют собой хиральные *R*p-межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 1. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 2. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 3. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно

5. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 6. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 7. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 8. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 9. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 10.

[00261] В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь в первом домене независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая из них независимо представляет собой *S*p или *R*p. В некоторых вариантах осуществления высокий уровень имеет *S*p, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь в первом домене характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p.

[00262] В некоторых вариантах осуществления, как проиллюстрировано в определенных примерах, первый домен содержит одну или несколько не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей, каждая из которых необязательно и независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления количество не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей в первом домене составляет приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых вариантах осуществления

оно составляет приблизительно 1. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 2. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 3. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 5. В некоторых вариантах осуществления две или более не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления никакие две не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи не являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления все не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи в первом домене являются последовательными (например, 3 последовательные не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи). В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь или две или больше последовательных не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей находятся на 5'-конце первого домена. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида первого домена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида первого домена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида первого домена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *R*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида первого домена, представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида первого домена, представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида первого домена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида первого домена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида первого домена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *R*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида первого

домена, представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида первого домена, представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь, такую как n001. В некоторых вариантах осуществления первые два нуклеозида первого домена представляют собой первые два нуклеозида олигонуклеотида.

[00263] В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит одну или несколько природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления первый домен не содержит природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления один или несколько 2'-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой −H, независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления один или несколько 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления один или несколько 2'-OMe-модифицированных сахаров независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления один или несколько 2'-MOE-модифицированных сахаров независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-MOE-модифицированный сахар независимо связан с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления 50% или более (например, 50-100%, 50-90%, 50-80% или приблизительно 50%, 60%, 66%, 70%, 75%, 80%, 90% или больше) 2'-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой −H, независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления 50% или более (например, 50-100%, 50-90%, 50-80% или приблизительно 50%, 60%, 66%, 70%, 75%, 80%, 90% или больше) 2'-OMe-модифицированных сахаров независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления 50% или более (например, 50-100%, 50-90%, 50-80% или приблизительно 50%, 60%, 66%, 70%, 75%, 80%, 90% или больше) 2'-MOE-модифицированных сахаров независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления 50% или более (например, 50-100%, 50-90%, 50-80% или приблизительно 50%, 60%, 66%, 70%, 75%, 80%, 90% или больше) межнуклеотидных связей, связанных с двумя 2'-OR-модифицированными сахарами, независимо представляют собой природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления 50% или более (например, 50-100%, 50-90%, 50-80% или приблизительно 50%, 60%, 66%, 70%, 75%, 80%, 90% или больше) межнуклеотидных связей, связанных с двумя 2'-OMe-

или 2’-MOE-модифицированными сахарами, независимо представляют собой природные фосфатные связи.

[00264] В некоторых вариантах осуществления в олигонуклеотиде по настоящему изобретению или его части, например первом домене, втором домене, первом субдомене, втором субдомене, третьем субдомене и т. д., каждая межнуклеотидная связь, связанная с двумя 2’-F-модифицированными сахарами, независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь, такую как фосфорилгуанидиновая межнуклеотидная связь, подобная n001. В некоторых вариантах осуществления она независимо представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь или не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь, такую как фосфорилгуанидиновая межнуклеотидная связь, подобная n001. В некоторых вариантах осуществления она независимо представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь или *R*p-фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь, подобную *R*p-n001. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь, связанная с двумя 2’-F-модифицированными сахарами, независимо представляет собой *S*p.

[00265] В некоторых вариантах осуществления первый домен привлекает белок, такой как белок ADAR (например, ADAR1, ADAR2 и т. д.), способствует его привлечению или участвует в его привлечении. В некоторых вариантах осуществления первый домен привлекает белок, такой как белок ADAR, или способствует взаимодействиям с ним или участвует во взаимодействиях с ним. В некоторых вариантах осуществления первый домен контактирует с РНК-связывающим доменом (RBD) ADAR. В некоторых вариантах осуществления первый домен по сути не контактирует со вторым RBD-доменом ADAR. В некоторых вариантах осуществления первый домен по сути не контактирует с каталитическим доменом ADAR, который обладает дезаминазной активностью. В некоторых вариантах осуществления различные нуклеиновые основания, сахара и/или межнуклеотидные связи могут взаимодействовать с одним или несколькими остатками белков, например, белков ADAR.

Вторые домены

[00266] Как описано в данном документе, в некотором варианте осуществления олигонуклеотид содержит от 5’ до 3’ первый домен и второй домен. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид состоит из первого домена и второго домена. Ниже описаны определенные варианты осуществления второго домена в качестве

примеров. В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит нуклеозид, противоположный аденозину-мишени, подлежащему модификации (например, превращению в I).

[00267] В некоторых вариантах осуществления второй домен имеет длину приблизительно 2-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д.) нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй домен имеет длину приблизительно 5-30 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй домен имеет длину приблизительно 10-30 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй домен имеет длину приблизительно 10-20 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй домен имеет длину приблизительно 5-15 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй домен имеет длину приблизительно 13-16 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй домен имеет длину приблизительно 1-7 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй домен имеет длину 10 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй домен имеет длину 11 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй домен имеет длину 12 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй домен имеет длину 13 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй домен имеет длину 14 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй домен имеет длину 15 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй домен имеет длину 16 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй домен имеет длину 17 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй домен имеет длину 18 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй домен имеет длину 19 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй домен имеет длину 20 нуклеиновых оснований.

[00268] В некоторых вариантах осуществления второй домен составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5-95%, 10-90%, 20-80%, 30-70%, 40-70%, 40-60%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 30-80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 30-70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 40-60%. В

некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 20%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 25%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 35%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 45%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 90%.

[00269] В некоторых вариантах осуществления во втором домене имеются одно или несколько (например, 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) ошибочных спариваний оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности. В некоторых вариантах осуществления имеется 1 ошибочное спаривание оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 2 ошибочных спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 3 ошибочных спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 4 ошибочных спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 5 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 6 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 7 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 8 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 9 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 10 ошибочных спариваний оснований.

[00270] В некоторых вариантах осуществления во втором домене имеются одна или несколько (например, 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) неоднозначных пар оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности. В некоторых вариантах осуществления имеется 1 неоднозначная пара оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 2 неоднозначные пары оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 3 неоднозначные пары

оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 4 неоднозначные пары оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 5 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 6 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 7 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 8 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 9 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 10 неоднозначных пар оснований.

[00271] В некоторых вариантах осуществления дуплексы олигонуклеотидов и нуклеиновых кислот-мишеней в области второго домена содержат одну или несколько выпуклостей, каждая из которых независимо содержит одно или несколько ошибочных спариваний оснований, которые не являются неоднозначными парами оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 0-10 (например, 0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 0-5, 0-6, 0-7, 0-8, 0-9, 0-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) выпуклостей. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 0. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 1. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 2. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 3. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 4. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 5.

[00272] В некоторых вариантах осуществления второй домен является полностью комплементарным нуклеиновой кислоте-мишени.

[00273] В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит одно или несколько модифицированных нуклеиновых оснований.

[00274] В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит нуклеозид, противоположный аденозину-мишени, например, при образовании олигонуклеотидом дуплекса с нуклеиновой кислотой-мишенью. В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание является необязательно замещенным или защищенным U или является необязательно замещенным или защищенным таутомером U. В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание представляет собой U.

[00275] В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание имеет более слабые водородные связи с аденином-мишенью в аденозине-мишени по сравнению с U. В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание образует меньше водородных связей с аденином-мишенью в

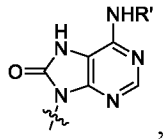
аденозине-мишени по сравнению с U. В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание образует одну или несколько водородных связей с одним или несколькими аминокислотными остатками белка, например, ADAR, остатки которого образуют одну или несколько водородных связей с U, противоположным аденозину-мишени. В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание образует одну или несколько водородных связей с каждым аминокислотным остатком ADAR, который образует одну или несколько водородных связей с U, противоположным аденозину-мишени. В некоторых вариантах осуществления благодаря ослаблению водородных связей с А-мишенью и/или поддержанию или усилению взаимодействий с белками, такими как ADAR1, ADAR2 и т. д., определенное противоположное нуклеиновое основание облегчает модификацию аденозина и/или способствуют ей, например, с помощью белков ADAR, таких как ADAR1 и ADAR2.

[00276] В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный или защищенный C или представляет собой необязательно замещенный или защищенный таутомер C. В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный или защищенный A или представляет собой необязательно замещенный или защищенный таутомер A. В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенное или защищенное нуклеиновое основание псевдоизоцитозин или представляет собой необязательно замещенный или защищенный таутомер нуклеинового основания псевдоизоцитозина. В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание представляет собой нуклеиновое основание псевдоизоцитозин.

[00277] В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, например нуклеозид, противоположный аденозину-мишени (который также может называться “противоположным нуклеозидом”), характеризуется удаленным азотистым основанием, как описано в данном документе (например, имеет структуру L010, L012, L028 и т. д.).

[00278] Также ниже описаны многие применимые варианты осуществления модифицированных нуклеиновых оснований, например, для противоположных нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления, как описано в данном документе (например, в различных олигонуклеотидах), в настоящем изобретении

представлены олигонуклеотиды, содержащие нуклеиновое основание, например, нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, такому как A, которое представляет собой или содержит A, T, C, G, U, гипоксантин, b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b007U, b008U, b009U, b011U, b012U, b013U, b001A, b002A, b003A, b001G, b002G, b001C, b002C, b003C, b004C, b005C, b006C, b007C, b008C, b009C, b002I, b003I, b004I и zdnp. В некоторых вариантах осуществления, как описано в данном документе (например, в различных олигонуклеотидах), в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды, содержащие нуклеиновое основание, например, нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, такому как A, которое представляет собой или содержит b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b007U, b008U, b009U, b011U, b012U, b013U, b001A, b002A, b003A, b001G, b002G, b001C, b002C, b003C, b004C, b005C, b006C, b007C, b008C, b009C, b002I, b003I, b004I и zdnp. В некоторых вариантах осуществления, как описано в данном документе (например, в различных олигонуклеотидах), в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды, содержащие нуклеиновое основание, например, нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, такому как A, которое представляет собой или содержит C, A, b007U, b001U, b001A, b002U, b001C, b003U, b002C, b004U, b003C, b005U, b002I, b006U, b003I, b008U, b009U, b002A, b003A, b001G или zdnp. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b002I. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b003I. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b004I. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b014I. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b001C. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b002C. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b003C. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b004C. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b005C. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b006C. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b007C. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b008C. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b009C. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой

b001U. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b002U. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b003U. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b004U. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b005U. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b006U. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b007U. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b009U. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b011U. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b012U. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b013U. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b002A. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b003A. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b001G. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой b002G. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой zdnp. В некоторых вариантах осуществления, как понятно специалистам в данной области, нуклеиновое основание является защищенным, например, для синтеза олигонуклеотидов. Например, в некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой защищенный b001A, имеющий структуру 

, где R’ является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой −C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой −C(O)Ph.

[00279] В некоторых вариантах осуществления наблюдалось, что различные модифицированные нуклеиновые основания, например b001A, b008U и т. д., могут обеспечивать улучшенную эффективность редактирования аденозина по сравнению с эталонным нуклеиновым основанием (например, в сопоставимых условиях, в том числе, например, при оценке в ином идентичных олигонуклеотидов в идентичных или сопоставимых анализах и т. д.). В некоторых вариантах осуществления эталонное нуклеиновое основание представляет собой U. В некоторых вариантах осуществления

эталонное нуклеиновое основание представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления эталонное нуклеиновое основание представляет собой C.

Определенные модифицированные нуклеиновые основания

[00280] В некоторых вариантах осуществления BA представляет собой или включает в себя кольцо BA или его таутомер, где кольцо BA представляет собой необязательно замещенное 5-20-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо с 0-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой или включает в себя необязательно замещенное 5-20-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо с 1-10 гетероатомами, где по меньшей мере один гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA содержит одну или несколько ненасыщенных связей. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA является частично ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA является ароматическим.

[00281] В некоторых вариантах осуществления BA представляет собой или включает в себя кольцо BA, где кольцо BA представляет собой необязательно замещенное 5-20-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо с 0-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой или включает в себя необязательно замещенное 5-20-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо с 1-10 гетероатомами, где по меньшей мере один гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA содержит одну или несколько ненасыщенных связей. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA является частично ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA является ароматическим.

[00282] В некоторых вариантах осуществления BA представляет собой или включает в себя кольцо BA. В некоторых вариантах осуществления BA представляет собой кольцо BA. В некоторых вариантах осуществления BA представляет собой или включает в себя таутомер кольца BA. В некоторых вариантах осуществления BA представляет собой таутомер кольца BA.

[00283] В некоторых вариантах осуществления структуры по настоящему изобретению содержат одно или несколько необязательно замещенных колец (например, кольцо BA, –Cy–, кольцо BA^A, R, образованный группами R, взятыми вместе, и т. д.). В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой необязательно замещенное C_{3-30}, C_{3-20}, C_{3-15}, C_{3-10}, C_{3-9}, C_{3-8}, C_{3-7}, C_{3-6}, C_{5-50}, C_{5-20}, C_{5-15}, C_{5-10}, C_{5-9}, C_{5-8}, C_{5-7}, C_{5-6} или 3-30

(например, 3-30, 3-20, 3-15, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 5-50, 5-20, 5-15, 5-10, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6 или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30 и т. д.) -членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо с 0-10 (например, 1-10, 1-5, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и т. д.) гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой необязательно замещенное 3-10-членное моноциклическое или бициклическое насыщенное, частично насыщенное или ароматическое кольцо с 0-3 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления кольцо является замещенным. В некоторых вариантах осуществления кольцо не является замещенным. В некоторых вариантах осуществления кольцо является 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членным. В некоторых вариантах осуществления кольцо является 5-, 6- или 7-членным. В некоторых вариантах осуществления кольцо является 5-членным. В некоторых вариантах осуществления кольцо является 6-членным. В некоторых вариантах осуществления кольцо является 7-членным. В некоторых вариантах осуществления кольцо является моноциклическим. В некоторых вариантах осуществления кольцо является бициклическим. В некоторых вариантах осуществления кольцо является полициклическим. В некоторых вариантах осуществления кольцо является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления кольцо содержит по меньшей мере одну ненасыщенную связь. В некоторых вариантах осуществления кольцо является частично ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления кольцо является ароматическим. В некоторых вариантах осуществления кольцо имеет 0-5 гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления кольцо имеет 1-5 гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления кольцо имеет один или несколько гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления кольцо имеет 1 гетероатом. В некоторых вариантах осуществления кольцо имеет 2 гетероатома. В некоторых вариантах осуществления кольцо имеет 3 гетероатома. В некоторых вариантах осуществления кольцо имеет 4 гетероатома. В некоторых вариантах осуществления кольцо имеет 5 гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой кислород. В некоторых вариантах осуществления кольцо является замещенным, например, замещенным одной или несколькими алкильными группами и необязательно одним или несколькими другими заместителями, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления заместитель представляет собой метил.

[00284] В некоторых вариантах осуществления каждое моноциклическое кольцевое звено моноциклического, бициклического или полициклического кольца по настоящему изобретению (например, кольца BA, –Cy–, кольца BA^A, R, образованного группами R,

взятыми вместе, и т. д.) независимо представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ароматическое кольцо с 0-5 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько моноциклических звеньев независимо содержат одну или несколько ненасыщенных связей. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько моноциклических звеньев являются насыщенными. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько моноциклических звеньев являются частично насыщенными. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько моноциклических звеньев являются ароматическими. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько моноциклических звеньев независимо имеют 1-5 гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько моноциклических звеньев независимо имеют по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах осуществления каждое моноциклическое звено независимо является 5- или 6-членным. В некоторых вариантах осуществления моноциклическое звено является 5-членным. В некоторых вариантах осуществления моноциклическое звено является 5-членным и имеет 1-2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления моноциклическое звено является 6-членным. В некоторых вариантах осуществления моноциклическое звено является 6-членным и имеет 1-2 атома азота. Кольца и их моноциклические звенья необязательно являются замещенными, если не указано иное.

[00285] Без намерения ограничиваться какой-либо конкретной теорией в настоящем изобретении раскрывается, что в некотором варианте осуществления структуры нуклеиновых оснований (например, BA) могут влиять на взаимодействия с белками (например, белками ADAR, такими как ADAR1, ADAR2 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат нуклеиновые основания, которые могут облегчать взаимодействие олигонуклеотида с ферментом, например, ADAR1. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат нуклеиновые основания, которые могут снижать прочность спаривания оснований (например, по сравнению с A–T/U или C–G). В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении раскрывается, что благодаря поддержанию и/или усилению взаимодействий (например, водородных связей) первого нуклеинового основания с белком (например, ферментом, таким как ADAR1) и/или ослаблению взаимодействий (например, водородных связей) первого нуклеинового основания с соответствующим ему нуклеиновым основанием (например, A) на другой нити дуплекса модификация соответствующего нуклеинового основания белком (например, ферментом, таким как ADAR1) может быть значительно улучшена. В некоторых вариантах

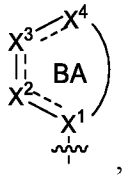
осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды, содержащие такое первое нуклеиновое основание (например, различные варианты осуществления BA, описанного в данном документе). В данном документе описаны иллюстративные варианты осуществления такого первого нуклеинового основания. В некоторых вариантах осуществления при выравнивании олигонуклеотида, содержащего такое первое нуклеиновое основание, с другой нуклеиновой кислотой для максимальной комплементарности первое нуклеиновое основание является противоположным по отношению к A. В некоторых вариантах осуществления такое A, противоположное первому нуклеиновому основанию, как показано в качестве примера во многих вариантах осуществления настоящего изобретения, может быть эффективно модифицировано с использованием технологий по настоящему изобретению.

[00286] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA содержит фрагмент $\text{---}X^2\text{---}X^3\text{---}$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA содержит фрагмент $\text{---}X^2\text{---}X^3\text{---}X^4\text{---}$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA содержит фрагмент $-X^1(\text{---})\text{---}X^2\text{---}X^3\text{---}$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA содержит фрагмент $-X^1(\text{---})\text{---}X^2\text{---}X^3\text{---}X^4\text{---}$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления X^1 связан с сахаром. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой $-N(-)-$. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой $-C(=)-$. В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой $-NH-$. В некоторых вариантах осуществления X^4 не представляет собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой $-C(O)-$ и образует внутримолекулярную водородную связь, например, с фрагментом того же нуклеотидного звена (например, в том же звене BA (например, с донором водородной связи (например, $-OH$, SH и т. д.) в X^5)). В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой $-C(=NH)-$. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA содержит фрагмент $\text{---}X^{4'}\text{---}X^{5'}\text{---}$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $X^{4'}$ представляет собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления $X^{5'}$ представляет собой $-NH-$.

[00287] В некоторых вариантах осуществления BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный C или его таутомер. В некоторых вариантах осуществления BA представляет собой необязательно замещенный или необязательно

защищенный C. В некоторых вариантах осуществления BA представляет собой необязательно замещенный или необязательно защищенный таутомер C. В некоторых вариантах осуществления BA представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления BA представляет собой замещенный C. В некоторых вариантах осуществления BA представляет собой защищенный C. В некоторых вариантах осуществления BA представляет собой замещенный таутомер C. В некоторых вариантах осуществления BA представляет собой защищенный таутомер C.

[00288] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA имеет структуру формулы BA-I:



,

BA-I

где:

кольцо BA представляет собой необязательно замещенное 5-20-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое насыщенное, частично насыщенное или ароматическое кольцо с 1-10 гетероатомами;

каждый --- независимо представляет собой одинарную или двойную связь;

X^1 представляет собой $-N(-)-$ или $-C(-)=$;

X^2 представляет собой $-C(O)-$, $-C(R^{B2})=$ или $-C(OR^{B2})=$, где R^{B2} представляет собой $-L^{B2}-R'$;

X^3 представляет собой $-N(R^{B3})-$ или $-N=$, где R^{B3} представляет собой $-L^{B3}-R'$;

X^4 представляет собой $-C(R^{B4})=$, $-C(-N(R^{B4})_2)=$, $-C(R^{B4})_2-$, $-C(O)-$ или $-C(=NR^{B4})-$, где каждый R^{B4} независимо представляет собой $-L^{B4}-R^{B41}$, или два R^{B4} при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют =O, $=C(-L^{B4}-R^{B41})_2$, $=N-L^{B4}-R^{B41}$ или необязательно замещенный $=CH_2$ или =NH, где каждый R^{B41} независимо представляет собой R';

каждый из L^{B2}, L^{B3} и L^{B4} независимо представляет собой L^B;

каждый L^B независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную насыщенную или частично ненасыщенную C_{1-10}цепь с 0-6 гетероатомами, где одно или несколько метиленовых звеньев необязательно и независимо заменены на $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$ или $-C(O)O-$;

каждый −Cy− независимо представляет собой необязательно замещенное 3-20-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо с 0-10 гетероатомами;

каждый R' независимо представляет собой −R, −C(O)R, −C(O)OR, −C(O)N(R)$_2$ или −SO_2R; и

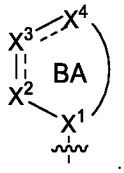
каждый R независимо представляет собой −H или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-20}алифатической группы, C_{1-20}гетероалифатической группы с 1-10 гетероатомами, C_{6-20}арила, C_{6-20}арилалифатической группы, C_{6-20}арилгетероалифатической группы с 1-10 гетероатомами, 5-20-членного гетероарила с 1-10 гетероатомами и 3-20-членного гетероциклила с 1-10 гетероатомами, или

две группы R необязательно и независимо взяты вместе с образованием ковалентной связи, или

две или более группы R при одном и том же атоме необязательно и независимо взяты вместе с данным атомом с образованием необязательно замещенного 3-20-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, содержащего в дополнение к данному атому 0-10 гетероатомов; или

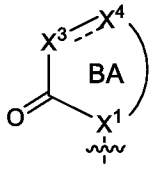
две или более группы R при двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, содержащего в дополнение к промежуточным атомам 0-10 гетероатомов.

[00289] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA (например, кольцо формулы BA-I) имеет структуру формулы BA-I-a:



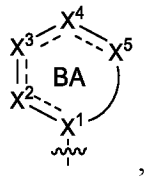
BA-I-a

[00290] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA (например, кольцо формулы BA-I, BA-I-a и т. д.) имеет структуру формулы BA-I-b:



BA-I-b

[00291] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA (например, кольцо формулы BA-I) имеет структуру формулы BA-II:



,

BA-II

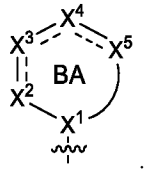
где:

X^5 представляет собой $-C(R^{B5})_2-$, $-N(R^{B5})-$, $-C(R^{B5})=$, $-C(O)-$ или $-N=$, где каждый R^{B5} независимо представляет собой галоген или $-L^{B5}-R^{B51}$, где R^{B51} представляет собой $-R'$, $-N(R')_2$, $-OR'$ или $-SR'$;

L^{B5} представляет собой L^B; и

каждая другая переменная независимо описана в данном документе.

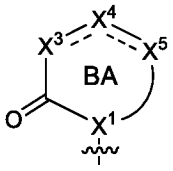
[00292] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA (например, кольцо формулы BA-I, BA-I-a, BA-II и т. д.) имеет структуру формулы BA-II-a:



.

BA-II-a

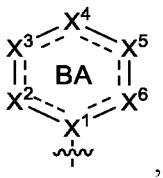
[00293] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA (например, кольцо формулы BA-I, BA-I-a, BA-I-b, BA-II, BA-II-a и т. д.) имеет структуру формулы BA-II-b:



.

BA-II-b

[00294] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA (например, кольцо формулы BA-I, BA-II и т. д.) имеет структуру формулы BA-III:



,

BA-III

где:

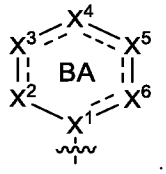
X^6 представляет собой $-C(R^{B6})=$, $-C(OR^{B6})=$, $-C(R^{B6})_2-$, $-C(O)-$ или $-N=$, где каждый R^{B6} независимо представляет собой $-L^{B6}-R^{B61}$, или два R^{B6} при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют $=O$, $=C(-L^{B6}-R^{B61})_2$, $=N-L^{B6}-R^{B61}$ или необязательно

замещенный $=CH_2$ или =NH, где каждый R^{B61} независимо представляет собой R';

L^{B6} представляет собой L^B; и

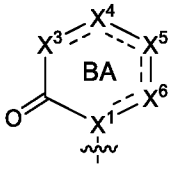
каждая другая переменная независимо описана в данном документе.

[00295] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA (например, кольцо формулы BA-I, BA-I-a, BA-II, BA-II-a, BA-III и т. д.) имеет структуру формулы BA-III-a:



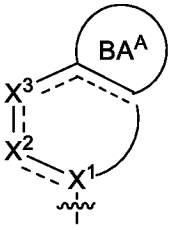
BA-III-a

[00296] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA (например, кольцо формулы BA-I, BA-I-a, BA-I-b, BA-II, BA-II-a, BA-II-b, BA-III, BA-III-a и т. д.) имеет структуру формулы BA-III-b:



BA-III-b

[00297] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA (например, кольцо формулы BA-I, BA-II и т. д.) имеет структуру формулы BA-IV:



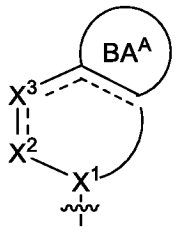
BA-IV

где:

кольцо BA^A представляет собой необязательно замещенное 5-14-членное, моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо с 0-5 гетероатомами, и

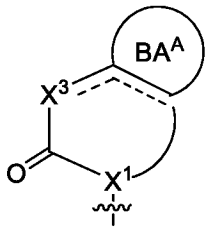
каждая другая переменная независимо описана в данном документе.

[00298] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA (например, кольцо формулы BA-I, BA-I-a, BA-II, BA-II-a и т. д.) имеет структуру формулы BA-IV-a:



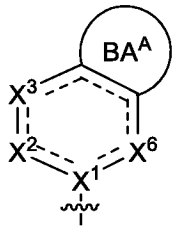
BA-IV-a

[00299] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA (например, кольцо формулы BA-I, BA-I-a, BA-II, BA-II-a и т. д.) имеет структуру формулы BA-IV-b:



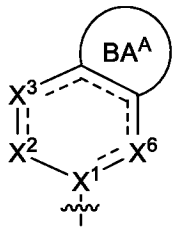
BA-IV-b

[00300] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA (например, кольцо формулы BA-I, BA-II, BA-III, BA-IV и т. д.) имеет структуру формулы BA-V:



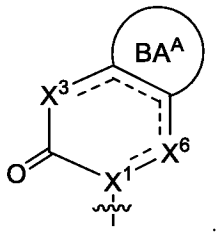
BA-V

[00301] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA (например, кольцо формулы BA-I, BA-I-a, BA-II, BA-II-a, BA-III, BA-III-a, BA-IV, BA-IV-a, BA-V и т. д.) имеет структуру формулы BA-V-a:



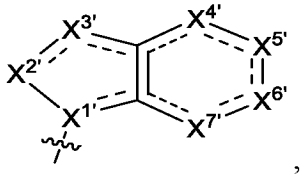
BA-V-a

[00302] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA (например, кольцо формулы BA-I, BA-I-a, BA-I-b, BA-II, BA-II-a, BA-II-b, BA-III, BA-III-a, BA-III-b, BA-IV, BA-IV-a, BA-IV-b, BA-V, BA-V-a и т. д.) имеет структуру формулы BA-V-a:



BA-V-b

[00303] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA имеет структуру формулы BA-VI:



BA-VI

где:

$X^{1'}$ представляет собой −N(−)− или −C(−)=;

$X^{2'}$ представляет собой −C(O)− или −C($R^{B2'}$)=, где $R^{B2'}$ представляет собой −$L^{B2'}$−R';

каждый ═ независимо представляет собой одинарную или двойную связь;

$X^{3'}$ представляет собой −N($R^{B3'}$)− или −N=, где $R^{B3'}$ представляет собой −$L^{B3'}$−R';

$X^{4'}$ представляет собой −C($R^{B4'}$)=, −C(O$R^{B4'}$)=, −C(−N($R^{B4'}$)$_2$)=, −C($R^{B4'}$)$_2$−, −C(O)− или −C(=N$R^{B4'}$)−, где каждый $R^{B4'}$ независимо представляет собой −$L^{B4'}$− $R^{B41'}$, или два $R^{B4'}$ при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют =O, =C(−$L^{B4'}$−$R^{B41'}$)$_2$, =N−$L^{B4'}$− $R^{B41'}$ или необязательно замещенный =CH_2 или =NH, где каждый $R^{B41'}$ независимо представляет собой −R';

$X^{5'}$ представляет собой −N($R^{B5'}$)− или −N=, где $R^{B5'}$ представляет собой −$L^{B5'}$−R';

$X^{6'}$ представляет собой −C($R^{B6'}$)=, −C(O$R^{B6'}$)=, −C($R^{B6'}$)$_2$−, −C(O)− или −N=, где каждый $R^{B6'}$ независимо представляет собой −$L^{B6'}$− $R^{B61'}$, или два $R^{B6'}$ при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют =O, =C(−$L^{B6'}$−$R^{B61'}$)$_2$, =N−$L^{B6'}$− $R^{B61'}$ или необязательно замещенный =CH_2 или =NH, где каждый $R^{B61'}$ независимо представляет собой R';

$X^{7'}$ представляет собой −C($R^{B7'}$)=, −C(O$R^{B6'}$)=, −C($R^{B7'}$)$_2$−, −C(O)−, −N($R^{B7'}$)− или −N=, где каждый $R^{B7'}$ независимо представляет собой −$L^{7'}$− $R^{B71'}$, или два $R^{B7'}$ при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют =O, =C(−$L^{7'}$−$R^{B71'}$)$_2$, =N−$L^{7'}$− $R^{B71'}$ или необязательно замещенный =CH_2 или =NH, где каждый $R^{B71'}$ независимо представляет собой R';

каждый из $L^{B2'}$, $L^{B3'}$, $L^{B4'}$, $L^{B5'}$ и $L^{B6'}$ независимо представляет собой L^{B}; и

каждая другая переменная независимо описана в данном документе.

[00304] В некоторых вариантах осуществления ≡ представляет собой одинарную связь. В некоторых вариантах осуществления ≡ представляет собой двойную связь.

[00305] В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой −(N−)−. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой −C(−)=.

[00306] В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой −C(O)−. В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой $-C(R^{B2})=$. В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой $-C(OR^{B2})=$. В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой −CH=.

[00307] В некоторых вариантах осуществления L^{B2} представляет собой ковалентную связь.

[00308] В некоторых вариантах осуществления R^{B2} представляет собой защитную группу, например, защитную группу для гидроксила, подходящую для синтеза олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления R^{B2} представляет собой R'. В некоторых вариантах осуществления R^{B2} представляет собой −H.

[00309] В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой $-N(R^{B3})-$. В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой −NH−. В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой −N=.

[00310] В некоторых вариантах осуществления L^{B3} представляет собой ковалентную связь.

[00311] В некоторых вариантах осуществления R^{B3} представляет собой защитную группу, например, защитную группу для аминогруппы, подходящую для синтеза олигонуклеотидов (например, Bz). В некоторых вариантах осуществления R^{B3} представляет собой R'. В некоторых вариантах осуществления R^{B3} представляет собой −C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^{B3} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления R^{B3} представляет собой −H.

[00312] В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой $-C(R^{B4})=$. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой −C(R)=. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой −CH=. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой $-C(OR^{B4})=$. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой $-C(-N(R^{B4})_2)=$. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой $-C(-NHR^{B4})=$. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой −C(−NHR')=. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой −C(−NHR')=. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой $-C(-NH_2)=$. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой

−C(−NHC(O)R)=. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой −C(R^{B4})$_2$−. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой −CH_2−. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой −C(O)−. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой −C(O)−, где O образует внутримолекулярную водородную связь. В некоторых вариантах осуществления O образует водородную связь с донором водородной связи в X^5 того же BA. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой −C(=NR^{B4})−. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой −C((=NR^{B4})−, где N образует внутримолекулярную водородную связь. В некоторых вариантах осуществления N образует водородную связь с донором водородной связи в X^5 того же BA.

[00313] В некоторых вариантах осуществления R^{B4} представляет собой −L^{B4}–R^{B41}. В некоторых вариантах осуществления два R^{B4} при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют =O, =C(−L^{B4}–R^{B41})$_2$, =N–L^{B4}–R^{B41} или необязательно замещенный =CH_2 или =NH.

[00314] В некоторых вариантах осуществления два R^{B4} при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют =O. В некоторых вариантах осуществления два R^{B4} при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют =C(−L^{B4}–R^{B41})$_2$. В некоторых вариантах осуществления =C(−L^{B4}–R^{B41})$_2$ представляет собой =CH–L^{B4}–R^{B41}. В некоторых вариантах осуществления =C(−L^{B4}–R^{B41})$_2$ представляет собой =CHR'. В некоторых вариантах осуществления =C(−L^{B4}–R^{B41})$_2$ представляет собой =CHR. В некоторых вариантах осуществления два R^{B4} при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют =N–L^{B4}–R^{B41}. В некоторых вариантах осуществления =N–L^{B4}– R^{B41} представляет собой =N–R. В некоторых вариантах осуществления два R^{B4} при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют =CH_2. В некоторых вариантах осуществления два R^{B4} при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют =NH. В некоторых вариантах осуществления образованная группа представляет собой подходящую защитную группу, например, защитную группу для аминогруппы, для синтеза олигонуклеотидов.

[00315] В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой −C(−N=C(−L^{B4}–R^{B41})$_2$)=. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой −C(−N=CH−L^{B4}–R^{B41})=. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой −C(−N=CH−N(CH_3)$_2$)=.

[00316] В некоторых вариантах осуществления R в X^4 (например, в −C(=N−R)−, =C(R)− и т. д.) необязательно взяты вместе с другим R, например, в X^5, с образованием кольца, как описано в данном документе.

[00317] В некоторых вариантах осуществления R^{B4} представляет собой R'. В

некоторых вариантах осуществления R^{B4} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления R^{B4} представляет собой −H.

В некоторых вариантах осуществления R^{B4} представляет собой защитную группу, например, защитную группу для аминогруппы или гидроксила, подходящую для синтеза олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления R^{B4} представляет собой R'. В некоторых вариантах осуществления R^{B4} представляет собой $-CH_2CH_2-$(4-нитрофенил).

[00318] В некоторых вариантах осуществления L^{B4} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{B4} не представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно метиленовое звено заменено на −C(O)−. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно метиленовое звено заменено на −C(O)N(R')−. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно метиленовое звено заменено на −N(R')−. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно метиленовое звено заменено на −NH−. В некоторых вариантах осуществления L^{B4} представляет собой или содержит необязательно замещенный −N=CH−.

[00319] В некоторых вариантах осуществления R^{B41} представляет собой R'. В некоторых вариантах осуществления R^{B41} представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления R^{B41} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой фенил.

[00320] В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой $-C(R^{B5})_2-$. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой $-ChR^{B5}-$. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой $-N(R^{B5})-$. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой −NH−. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой $-C(R^{B5})=$. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой −C(R)=. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой −CH=. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой −N=. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой –C(O)−.

[00321] В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой $-L^{B5}-R^{B51}$. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой $-L^{B5}-R^{B51}$, где R^{B51} представляет собой R', −NHR', −OH или −SH. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой $-L^{B5}-R^{B51}$, где R^{B51} представляет собой −NHR, −OH или −SH. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой $-L^{B5}-R^{B51}$, где R^{B51} представляет собой $-NH_2$, −OH

или −SH. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой −C(O)−R^{B51}. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой R'. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой −OH. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой $-CH_2OH$.

[00322] В некоторых вариантах осуществления в случае, если X^4 представляет собой −C(O)−, X^5 представляет собой $-C(R^{B5})_2-$, −C(R^{B5})= или −N(R^{B5})−, где R^{B5} представляет собой −L^{B5}–R^{B51}, где R^{B51} представляет собой −NHR', −OH или −SH. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой −C(O)−, и R^{B51} представляет собой или содержит донора водородной связи, который образует водородную связь с O в X^4.

[00323] В некоторых вариантах осуществления L^{B5} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{B5} представляет собой или содержит −C(O)−. В некоторых вариантах осуществления L^{B5} представляет собой или содержит −O−. В некоторых вариантах осуществления L^{B5} представляет собой или содержит −OC(O)−. В некоторых вариантах осуществления L^{B5} представляет собой или содержит $-CH_2OC(O)-$.

[00324] В некоторых вариантах осуществления R^{51} представляет собой −R'. В некоторых вариантах осуществления R^{51} представляет собой −R. В некоторых вариантах осуществления R^{51} представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления R^{51} представляет собой $-N(R')_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{51} представляет собой −NHR'. В некоторых вариантах осуществления R^{51} представляет собой −NHR. В некоторых вариантах осуществления R^{51} представляет собой $-NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{51} представляет собой −OR'. В некоторых вариантах осуществления R^{51} представляет собой −OR. В некоторых вариантах осуществления R^{51} представляет собой −OH. В некоторых вариантах осуществления R^{51} представляет собой −SR'. В некоторых вариантах осуществления R^{51} представляет собой −SR. В некоторых вариантах осуществления R^{51} представляет собой −SH. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой бензил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил.

[00325] В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой −C(O)−R^{B51}. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой $-C(O)NHCH_2Ph$. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой −C(O)NHPh. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой $-C(O)NHCH_3$. В некоторых вариантах

осуществления R^{B5} представляет собой $-OC(O)-R^{B51}$. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой $-OC(O)-R$. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой $-OC(O)CH_3$.

[00326] В некоторых вариантах осуществления X^5 непосредственно связан с X^1, и кольцо BA является 5-членным.

[00327] В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой $-C(R^{B6})=$. В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой $-CH=$. В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой $-C(OR^{B6})=$. В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой $-C(R^{B6})_2-$. В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой $-N=$.

[00328] В некоторых вариантах осуществления R^{B6} представляет собой $-L^{B6}-R^{B61}$. В некоторых вариантах осуществления два R^{B6} при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют $=O$, $=C(-L^{B6}-R^{B61})_2$, $=N-L^{B6}-R^{B61}$ или необязательно замещенный $=CH_2$ или $=NH$. В некоторых вариантах осуществления два R^{B6} при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют $=O$. В некоторых вариантах осуществления L^{B6} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления R^{B6} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления R^{B6} представляет собой $-H$.

[00329] В некоторых вариантах осуществления R^{B6} представляет собой защитную группу, например, защитную группу для аминогруппы или гидроксила, подходящую для синтеза олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления R^{B6} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления

[00330] В некоторых вариантах осуществления L^{B6} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{B6} представляет собой необязательно замещенный $C_{1\text{-}10}$алкилен. В некоторых вариантах осуществления L^{B6} представляет собой $-CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления R^{B6} представляет собой $-CH_2CH_2-$(4-нитрофенил).

[00331] В некоторых вариантах осуществления R^{B61} представляет собой R'. В некоторых вариантах осуществления R^{B61} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления R^{B61} представляет собой $-H$.

[00332] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA^A является 5-членным. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA^A является 5-членным. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA^A имеет один гетероатом. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA^A имеет 2 гетероатома. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления гетероатом

представляет собой кислород.

[00333] В некоторых вариантах осуществления $X^{1'}$ представляет собой −(N−)−. В некоторых вариантах осуществления $X^{1'}$ представляет собой −C(−)=.

[00334] В некоторых вариантах осуществления $X^{2'}$ представляет собой −C(O)−. В некоторых вариантах осуществления $X^{2'}$ представляет собой $-C(R^{B2'})=$. В некоторых вариантах осуществления $X^{2'}$ представляет собой −CH=.

[00335] В некоторых вариантах осуществления $L^{B2'}$ представляет собой ковалентную связь.

[00336] В некоторых вариантах осуществления $R^{B2'}$ представляет собой R'. В некоторых вариантах осуществления $R^{B2'}$ представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления $R^{B2'}$ представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления $X^{2'}$ представляет собой −CH=.

[00337] В некоторых вариантах осуществления $X^{3'}$ представляет собой $-N(R^{B3'})-$. В некоторых вариантах осуществления $X^{3'}$ представляет собой −N(R')−. В некоторых вариантах осуществления $X^{3'}$ представляет собой −NH−. В некоторых вариантах осуществления $X^{3'}$ представляет собой −N=.

[00338] В некоторых вариантах осуществления $L^{B3'}$ представляет собой ковалентную связь.

[00339] В некоторых вариантах осуществления $R^{B3'}$ представляет собой R'. В некоторых вариантах осуществления $R^{B3'}$ представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления $R^{B3'}$ представляет собой −H.

[00340] В некоторых вариантах осуществления $X^{4'}$ представляет собой $-C(R^{B4'})=$. В некоторых вариантах осуществления $X^{4'}$ представляет собой $-C(OR^{B4'})=$. В некоторых вариантах осуществления $X^{4'}$ представляет собой $-C(-N(R^{B4'})_2)=$. В некоторых вариантах осуществления $X^{4'}$ представляет собой $-C(-NHR^{B4'})=$. В некоторых вариантах осуществления $X^{4'}$ представляет собой $-C(-NH_2)=$. В некоторых вариантах осуществления $X^{4'}$ представляет собой −C(−NHR')=. В некоторых вариантах осуществления $X^{4'}$ представляет собой −C(−NHC(O)R)=. В некоторых вариантах осуществления $X^{4'}$ представляет собой $-C(R^{B4'})_2-$. В некоторых вариантах осуществления $X^{4'}$ представляет собой −C(O)−. В некоторых вариантах осуществления $X^{4'}$ представляет собой $-C(=NR^{B4'})-$.

[00341] В некоторых вариантах осуществления $R^{B4'}$ представляет собой $-L^{B4'}-R^{B41'}$. В некоторых вариантах осуществления два $R^{B4'}$ при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют =O, $=C(-L^{B4'}-R^{B41'})_2$, $=N-L^{B4'}-R^{B41'}$ или необязательно замещенный $=CH_2$ или =NH. В некоторых вариантах осуществления два $R^{B4'}$ при одном и том же атоме, взятые

вместе, образуют =O. В некоторых вариантах осуществления два $R^{B4'}$ при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют $=C(-L^{B4'}-R^{B41'})_2$. В некоторых вариантах осуществления два $R^{B4'}$ при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют $=N-L^{B4'}-R^{B41'}$. В некоторых вариантах осуществления два $R^{B4'}$ при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют $=CH_2$. В некоторых вариантах осуществления два $R^{B4'}$ при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют =NH. В некоторых вариантах осуществления образованная группа представляет собой подходящую защитную группу, например, защитную группу для аминогруппы, для синтеза олигонуклеотидов.

[00342] В некоторых вариантах осуществления $X^{4'}$ представляет собой $-C(-N=C(-L^{B4'}-R^{B41'})_2)=$. В некоторых вариантах осуществления $X^{4'}$ представляет собой $-C(-N=CH-L^{B4'}-R^{B41'})=$. В некоторых вариантах осуществления $X^{4'}$ представляет собой $-C(-N=CH-N(CH_3)_2)=$.

[00343] В некоторых вариантах осуществления $R^{B4'}$ представляет собой R'. В некоторых вариантах осуществления $R^{B4'}$ представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления $R^{B4'}$ представляет собой −H.

[00344] В некоторых вариантах осуществления $R^{B4'}$ представляет собой защитную группу, например защитную группа для аминогруппы или гидроксила, подходящую для синтеза олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления $R^{B4'}$ представляет собой R'. В некоторых вариантах осуществления $R^{B4'}$ представляет собой $-CH_2CH_2-$(4-нитрофенил).

[00345] В некоторых вариантах осуществления $L^{B4'}$ представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления $L^{B4'}$ представляет собой необязательно замещенный C_{1-10}алкилен. В некоторых вариантах осуществления $L^{B4'}$ представляет собой $-CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно метиленовое звено заменено на −N(R')−. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой −H.

[00346] В некоторых вариантах осуществления $R^{B41'}$ представляет собой R'. В некоторых вариантах осуществления $R^{B41'}$ представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления $R^{B41'}$ представляет собой −H.

[00347] В некоторых вариантах осуществления $X^{5'}$ представляет собой $-N(R^{B5'})-$. В некоторых вариантах осуществления $X^{5'}$ представляет собой −NH−. В некоторых вариантах осуществления $X^{5'}$ представляет собой −N=.

[00348] В некоторых вариантах осуществления $L^{B5'}$ представляет собой ковалентную связь.

[00349] В некоторых вариантах осуществления $R^{B5'}$ представляет собой R'. В некоторых вариантах осуществления $R^{B5'}$ представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления $R^{B5'}$ представляет собой −H.

[00350] В некоторых вариантах осуществления $X^{6'}$ представляет собой $-C(R^{B6'})=$. В некоторых вариантах осуществления $X^{6'}$ представляет собой −CH=. В некоторых вариантах осуществления $X^{6'}$ представляет собой $-C(OR^{B6'})=$. В некоторых вариантах осуществления $X^{6'}$ представляет собой $-C(R^{B6'})_2-$. В некоторых вариантах осуществления $X^{6'}$ представляет собой −C(O)−. В некоторых вариантах осуществления $X^{6'}$ представляет собой −N=.

[00351] В некоторых вариантах осуществления $R^{B6'}$ представляет собой $-L^{B6'}-R^{B61'}$. В некоторых вариантах осуществления два $R^{B6'}$ при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют =O, $=C(-L^{B6'}-R^{B61'})_2$, $=N-L^{B6'}-R^{B61'}$ или необязательно замещенный $=CH_2$ или =NH. В некоторых вариантах осуществления два $R^{B6'}$ при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют =O.

[00352] В некоторых вариантах осуществления $L^{B6'}$ представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления $L^{B6'}$ представляет собой необязательно замещенный $C_{1\text{-}10}$алкилен. В некоторых вариантах осуществления $L^{B6'}$ представляет собой $-CH_2CH_2-$.

[00353] В некоторых вариантах осуществления $R^{B6'}$ представляет собой R'. В некоторых вариантах осуществления $R^{B6'}$ представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления $R^{B6'}$ представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления $R^{B6'}$ представляет собой защитную группу, например защитную группу для аминогруппы или гидроксила, подходящую для синтеза олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления $R^{B6'}$ представляет собой R'. В некоторых вариантах осуществления $R^{B6'}$ представляет собой $-CH_2CH_2-$(4-нитрофенил).

[00354] В некоторых вариантах осуществления $R^{B61'}$ представляет собой R'. В некоторых вариантах осуществления $R^{B61'}$ представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления $R^{B61'}$ представляет собой −H.

[00355] В некоторых вариантах осуществления $X^{7'}$ представляет собой $-C(R^{B7'})=$. В некоторых вариантах осуществления $X^{7'}$ представляет собой −CH=. В некоторых вариантах осуществления $X^{7'}$ представляет собой $-C(OR^{B7'})=$. В некоторых вариантах осуществления $X^{7'}$ представляет собой $-C(R^{B7'})_2-$. В некоторых вариантах осуществления $X^{7'}$ представляет собой −C(O)−. В некоторых вариантах осуществления $X^{7'}$ представляет

собой $-N(R^{B7'})-$. В некоторых вариантах осуществления $X^{7'}$ представляет собой $-NH-$. В некоторых вариантах осуществления $X^{7'}$ представляет собой $-N=$.

[00356] В некоторых вариантах осуществления $R^{B7'}$ представляет собой $-L^{7'}-R^{B71'}$. В некоторых вариантах осуществления два $R^{B7'}$ при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют =O, $=C(-L^{7'}-R^{B71'})_2$, $=N-L^{7'}-R^{B71'}$ или необязательно замещенный $=CH_2$ или =NH. В некоторых вариантах осуществления два $R^{B7'}$ при одном и том же атоме, взятые вместе, образуют =O. В некоторых вариантах осуществления $L^{7'}$ представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления $R^{B7'}$ представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления $R^{B7'}$ представляет собой $-H$.

[00357] В некоторых вариантах осуществления $R^{B71'}$ представляет собой R'. В некоторых вариантах осуществления $R^{B71'}$ представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления $R^{B71'}$ представляет собой $-H$.

[00358] В некоторых вариантах осуществления L^B представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^B представляет собой необязательно замещенную двухвалентную насыщенную или частично ненасыщенную C_{1-10}алифатическую цепь, где одно или несколько метиленовых звеньев необязательно и независимо заменены на $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$ или $-C(O)O-$. В некоторых вариантах осуществления L^B представляет собой необязательно замещенную двухвалентную насыщенную или частично ненасыщенную C_{1-10}гетероалифатическую цепь с 1-6 гетероатомами, где одно или несколько метиленовых звеньев необязательно и независимо заменены на $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$ или $-C(O)O-$. В некоторых вариантах осуществления заменено по меньшей мере метиленовое звено. В некоторых вариантах осуществления L^B представляет собой необязательно замещенный C_{1-10}алкилен. В некоторых вариантах осуществления L^B представляет собой $-CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно метиленовое звено заменено на $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно метиленовое звено заменено на $-C(O)N(R')-$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно метиленовое звено заменено на $-N(R')-$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно метиленовое звено заменено на $-NH-$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно метиленовое звено заменено на $-Cy-$. В некоторых вариантах осуществления L^B представляет собой или содержит необязательно замещенный $-N=CH-$. В некоторых вариантах осуществления L^B представляет собой или содержит $-C(O)-$. В некоторых

вариантах осуществления L^B представляет собой или содержит −O−. В некоторых вариантах осуществления L^B представляет собой или содержит −OC(O)−. В некоторых вариантах осуществления L^B представляет собой или содержит $-CH_2OC(O)-$.

[00359] В некоторых вариантах осуществления каждый −Cy− независимо представляет собой необязательно замещенное 3-20-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое насыщенное, частично насыщенное или ароматическое кольцо с 0-10 гетероатомами. Подходящее(подходящие) моноциклическое(моноциклические) звено(звенья) −Cy− описано(описаны) в данном документе. В некоторых вариантах осуществления −Cy− является моноциклическим. В некоторых вариантах осуществления −Cy− является бициклическим. В некоторых вариантах осуществления −Cy− является полициклическим. В некоторых вариантах осуществления −Cy− представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 3-10-членное моноциклическое, насыщенное или частично ненасыщенное кольцо с 0-5 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления −Cy− представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 5-10-членное ароматическое кольцо с 0-5 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления −Cy− представляет собой необязательно замещенный фенилен. В некоторых вариантах осуществления −Cy− представляет собой фенилен.

[00360] В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой −C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой −C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой $-C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой $-SO_2R$.

[00361] В некоторых вариантах осуществления R' в различных структурах представляет собой защитную группу (например, для аминогруппы, гидроксила и т. д.), например группу, подходящую для синтеза олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой 4-нитрофенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CH_2CH_2-$(4-нитрофенил). В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой $-C(O)NPh_2$.

[00362] В некоторых вариантах осуществления каждый R независимо представляет собой −H или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-20}алифатической группы, C_{1-20}гетероалифатической группы с 1-10 гетероатомами, C_{6-30}арила, C_{6-30}арилалифатической группы, C_{6-30}арилгетероалифатической группы с 1-10 гетероатомами, 5-20-членного гетероарила с 1-10 гетероатомами и 3-30-членного

гетероциклила с 1-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления две группы R необязательно и независимо взяты вместе с образованием ковалентной связи. В некоторых вариантах осуществления две или более группы R при одном и том же атоме необязательно и независимо взяты вместе с данным атомом с образованием необязательно замещенного 3-20-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, содержащего в дополнение к данному атому 0-10 гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления две группы R при одном и том же атоме необязательно и независимо взяты вместе с данным атомом с образованием необязательно замещенного 3-20-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, содержащего в дополнение к данному атому 0-10 гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления две или более группы R при двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, содержащего в дополнение к промежуточным атомам 0-10 гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления две группы R при двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, содержащего в дополнение к промежуточным атомам 0-10 гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является моноциклическим. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является бициклическим. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является полициклическим. В некоторых вариантах осуществления каждое моноциклическое кольцевое звено независимо является 3-10 (например, 3-8, 3-7, 3-6, 5-10, 5-8, 5-7, 5-6, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) -членным, и независимо является насыщенным, частично насыщенным или ароматическим, и независимо имеет 0-5 гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления кольцо является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления кольцо является частично насыщенным. В некоторых вариантах осуществления кольцо является ароматическим. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо имеет 1-5 гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо имеет 1 гетероатом. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо имеет 2 гетероатома. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой кислород.

[00363] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой −H.

[00364] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно

замещенную C_{1-20}-, C_{1-15}-, C_{1-10}-, C_{1-8}-, C_{1-6}-, C_{1-5}-, C_{1-4}-, C_{1-3}- или C_{1-2}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную циклоалифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный циклоалкил.

[00365] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-20}гетероалифатическую группу с 1-10 гетероатомами.

[00366] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{6-20}арил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой фенил.

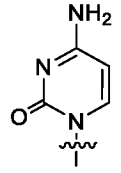
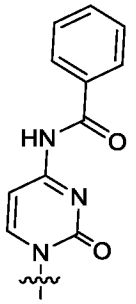
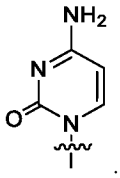
[00367] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{6-20}арилалифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{6-20}арилалкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой бензил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{6-20}арилгетероалифатическую группу с 1-10 гетероатомами.

[00368] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 5-20-членный гетероарил с 1-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил с 1-4 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил с 1-4 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 3-20-членный гетероциклил с 1-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 3-10-членный гетероциклил с 1-5 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклил с 1-5 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил является частично насыщенным.

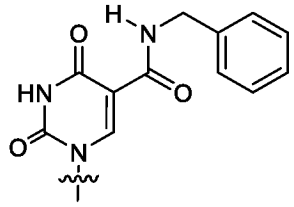
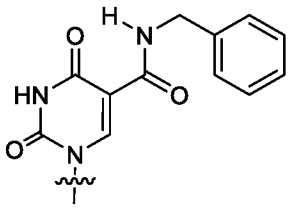
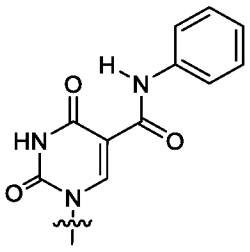
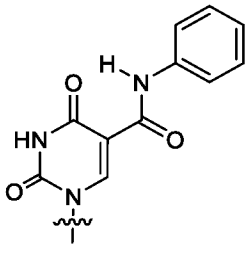
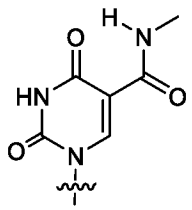
[00369] В некоторых вариантах осуществления гетероатом выбран из бора, азота, кислорода, серы, кремния и фосфора. В некоторых вариантах осуществления гетероатом выбран из азота, кислорода, серы и кремния. В некоторых вариантах осуществления

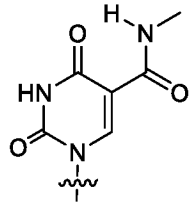
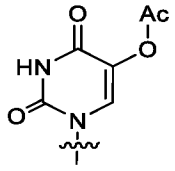
гетероатом выбран из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой кислород. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой серу.

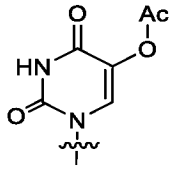
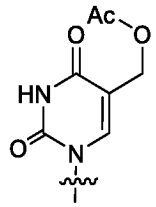
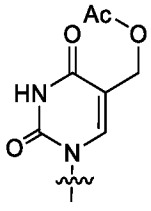
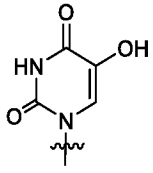
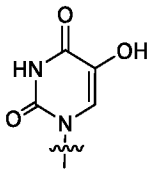
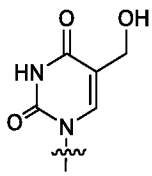
[00370] Как понятно специалистам в данной области, варианты осуществления, описанные для переменных, могут быть легко объединены для обеспечения различных структур. Специалистам в данной области также понятно, что варианты осуществления, описанные для переменной, могут быть легко использованы для других переменных, которые могут быть этой переменной, например, варианты осуществления R для R' R^{B2}, R^{B3}, R^{B4}, R^{B5}, R^{B6}, $R^{B2'}$, $R^{B3'}$, $R^{B4'}$, $R^{B5'}$, $R^{B6'}$ и т. д; варианты осуществления L^B для L^{B2}, L^{B3}, L^{B4}, L^{B5}, L^{B6}, $L^{B2'}$, $L^{B3'}$, $L^{B4'}$, $L^{B5'}$, $L^{B6'}$ и т. д Иллюстративные варианты осуществления и их комбинации включают без ограничения структуры, показанные в качестве примера в данном документе. Определенные примеры описаны ниже.

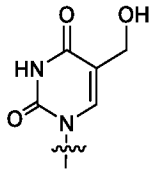
[00371] Например, в некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  .

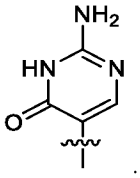
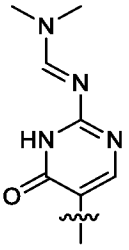
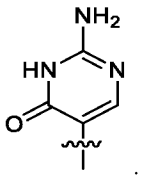
[00372] В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой −C(O)−, и O из −C(O)− в X^4 может образовывать водородную связь с −H в R^5, например −H из −NHR', −OH или −SH в $R^{5'}$. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой −C(O)−, и X^5 представляет собой $-C(R^5)=$. В некоторых вариантах осуществления $R^{5'}$ представляет собой −NHR'. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-L^{B5}-NHR'$. В некоторых вариантах осуществления L^{B5} представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления метиленовое звено заменено на −C(O)−. В некоторых вариантах осуществления L^{B5} представляет собой

−C(O)−. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой необязательно замещенный метил. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой $-CH_2Ph$. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой необязательно замещенный метил. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно защищенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно защищенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно защищенный  . В некоторых вариантах

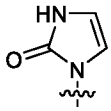
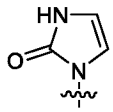
осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно защищенный  .

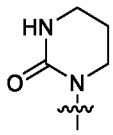
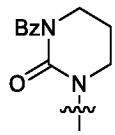
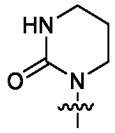
В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно защищенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно защищенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно защищенный  . В некоторых вариантах

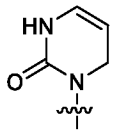
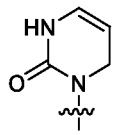
осуществления кольцо BA представляет собой  .

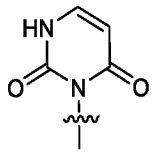
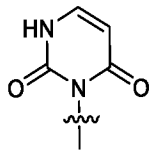
[00373] В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой $-C(-)=$, и X^4 представляет собой $=C(-N(R^{B4})_2)-$. В некоторых вариантах осуществления две группы R при одном и том же атоме, например, атоме азота, взяты вместе с образованием необязательно замещенного $=CH_2$ или =NH. В некоторых вариантах осуществления две группы R при одном и том же атоме, например атоме азота, взятые вместе, образуют необязательно замещенный $=C(-L^{B4}-R)_2$, $=N-L^{B4}-R$. В некоторых вариантах осуществления образованная группа представляет собой $=CHN(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления образованная группа представляет собой $=CHN(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой $=C(-N=CHN(CH_3)_2)-$. В некоторых вариантах осуществления $-N(R^{B4})_2$ представляет собой $-NR^{B4}$. В некоторых вариантах осуществления R^{B4} представляет собой $-NHC(O)R$. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  .

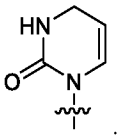
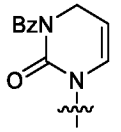
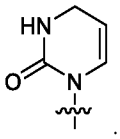
[00374] В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой $-N(-)-$, X^2 представляет собой $-C(O)-$, и X^3 представляет собой $-N(R^{B3})-$. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой $-N(-)-$, X^2 представляет собой $-C(O)-$, X^3 представляет собой $-N(R^{B3})-$, и X^4 представляет собой $-C(R^{B4})=$. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой $-N(-)-$, X^2 представляет собой $-C(O)-$, X^3 представляет собой $-N(R^{B3})-$, X^4 представляет собой $-C(R^{B4})=$, и X^5 представляет собой $-C(R^{B5})=$. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой

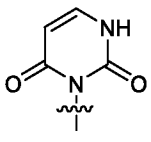
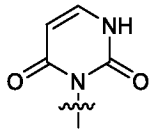
необязательно замещенный или защищенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  .

[00375] В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой $-N(R')-$. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой $-C(O)R$. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой $-C(R^{B4})_2-$. В некоторых вариантах осуществления R^{B4} представляет собой $-R$. В некоторых вариантах осуществления R^{B4} представляет собой $-H$. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой $-C(R^{B5})_2-$. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой $-R$. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой $-H$. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  .

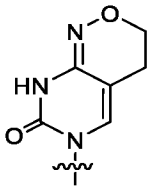
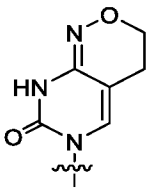
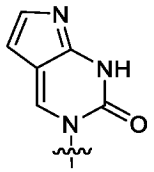
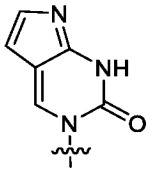
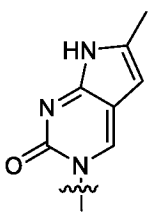
[00376] В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой $-C(R^{B4})=$. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой $-CH=$. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой $-C(R^{B5})=$. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой $-CH=$. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно

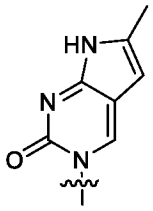
замещенный или защищенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  .

[00377] В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой $-C(R^{B4})_2-$. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой $-C(R^{B5})=$. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой $-CH=$. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  .

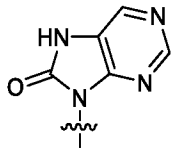
[00378] В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой $-N(-)-$, X^2 представляет собой $-C(O)-$, X^3 представляет собой $-N(R^{B3})-$, X^4 представляет собой $-C(R^{B4})=$, X^5 представляет собой $-C(R^{B5})=$, X^6 представляет собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{B3}, R^{B4} и R^{B5} независимо представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления R^{B3} представляет собой $-H$. В некоторых вариантах осуществления R^{B4} представляет собой $-H$. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой $-H$. В некоторых вариантах осуществления BA представляет собой или содержит необязательно замещенный или защищенный  . В некоторых вариантах осуществления BA представляет собой  .

[00379] В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой $-N(-)-$, X^2 представляет собой $-C(O)-$, X^3 представляет собой $-N(R^{B3})-$. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой $-C(R^{B4})_2-$, где два R^{B4} взяты вместе с образованием

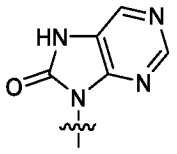
=O или =C(−L^{B4}−R^{B41})$_2$, =N−L^{B4}−R^{B41}. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой −C(=NR^{B4})−. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой −C(R^{B5})=. В некоторых вариантах осуществления R^{B41} или R^{B4} и R^{B5} представляют собой R и взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного кольца, как описано в данном документе. В некотором варианте осуществления кольцо BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный  . В некотором варианте осуществления кольцо BA представляет собой  . В некотором варианте осуществления кольцо BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный  . В некотором варианте осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой −N(−)−, X^2 представляет собой −C(O)−, X^3 представляет собой −N=. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой −C(−N(R^{B4})$_2$)=. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой −C(−NHR^{B4})=. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой −C(R^{B5})=. В некоторых вариантах осуществления один R^{B4} и R^{B5} взяты вместе с образованием необязательно замещенного кольца, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо представляет собой необязательно замещенное 5-членное кольцо с атомом азота. В некотором варианте осуществления кольцо BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный  .



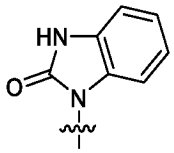
В некотором варианте осуществления кольцо BA представляет собой . В некотором варианте осуществления кольцо BA представляет собой необязательно



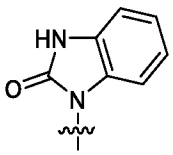
замещенный или защищенный . В некотором варианте осуществления



кольцо BA представляет собой . В некотором варианте осуществления



кольцо BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный .



В некотором варианте осуществления кольцо BA представляет собой . В некотором варианте осуществления кольцо BA представляет собой необязательно

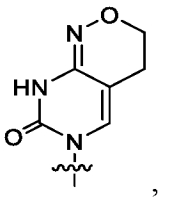
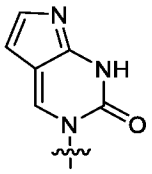
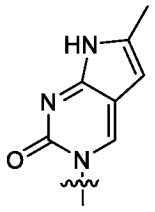
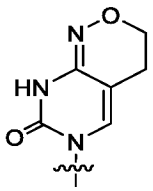
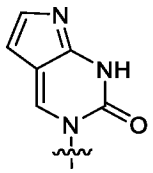
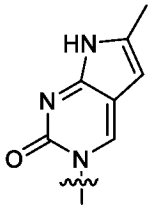


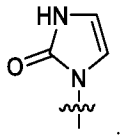
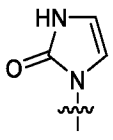
замещенный или защищенный . В некотором варианте осуществления



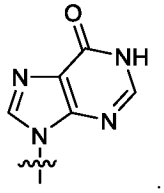
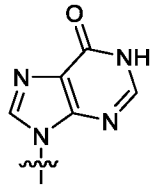
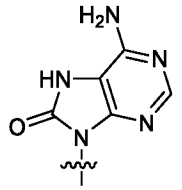
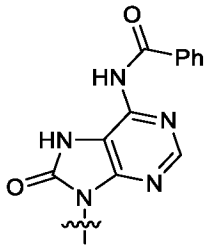
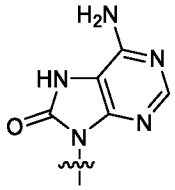
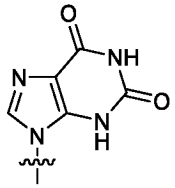
кольцо BA представляет собой .

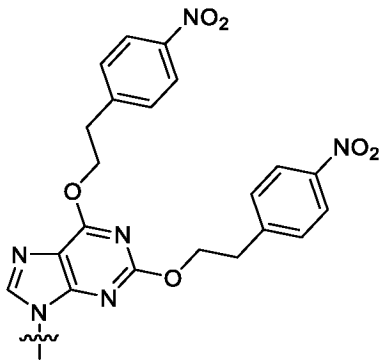
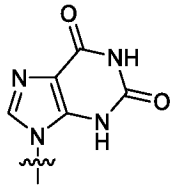
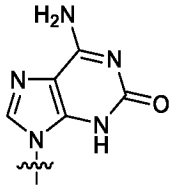
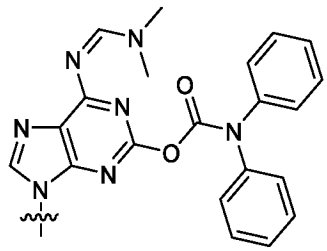
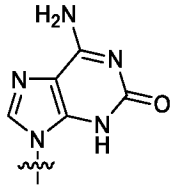
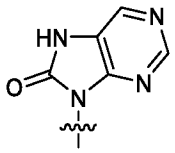
[00380] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA имеет структуру формулы BA-IV или BA-V. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой −N(−)−, X^2 представляет собой −C(O)−, и X^3 представляет собой −N=. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой −N(−)−, X^2 представляет собой −C(O)−, X^3 представляет собой −N=, и X^6 представляет собой $-C(R^{B6})=$. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA^A является 5-6-членным. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA^A является моноциклическим. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA^A является частично ненасыщенным. В некоторых вариантах

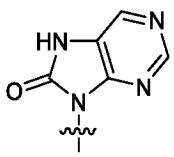
осуществления кольцо BA^A является ароматическим. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA^A имеет 0-2 гетероатома. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA^A имеет 1-2 гетероатома. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA^A имеет один гетероатом. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA^A имеет 2 гетероатома. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой кислород. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный  ,  ,  или . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  ,  или  .

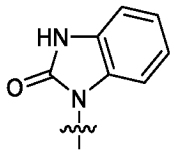
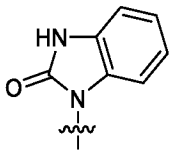
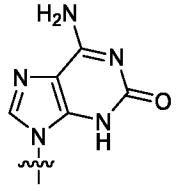
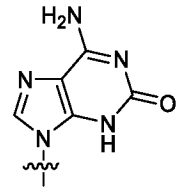
[00381] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно замещенное 5-членное кольцо. В некоторых вариантах осуществления X^1 связан с X^5. В некоторых вариантах осуществления каждый из X^4 и X^5 независимо представляет собой $-CH=$. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой $-N(-)-$, X^2 представляет собой $-C(O)-$, X^3 представляет собой $-NH-$, X^4 представляет собой $-CH=$, и X^5 представляет собой $-CH=$. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  .

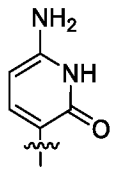
[00382] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA имеет структуру формулы BA-VI. В некоторых вариантах осуществления $X^{1'}$ представляет собой $-N(-)-$, $X^{2'}$ представляет собой $-C(O)-$, и $X^{3'}$ представляет собой $-N(R^{B3})-$. В некоторых вариантах

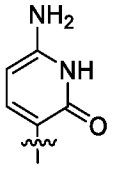
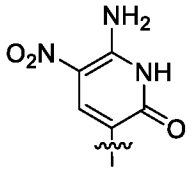
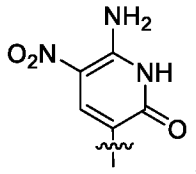
осуществления $X^{1'}$ представляет собой −N(−)−, $X^{2'}$ представляет собой −C(O)−, $X^{3'}$ представляет собой $-N(R^{B3})-$, $X^{4'}$ представляет собой $-C(R^{B4'})=$, $X^{5'}$ представляет собой −N=, $X^{6'}$ представляет собой $-C(R^{B6'})=$, и $X^{7'}$ представляет собой −N=. В некоторых вариантах осуществления $X^{1'}$ представляет собой −N(−)−, $X^{2'}$ представляет собой −C(O)−, $X^{3'}$ представляет собой $-N(R^{B3})-$, $X^{4'}$ представляет собой $-C(R^{B4'})=$, $X^{5'}$ представляет собой $-C(R^{B5'})=$, $X^{6'}$ представляет собой $-C(R^{B6'})=$, и $X^{7'}$ представляет собой $-C(R^{B7'})=$. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный  . В некоторых вариантах осуществления

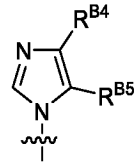
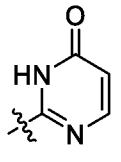
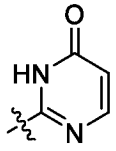
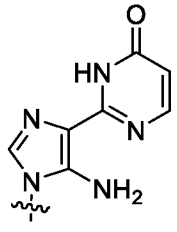
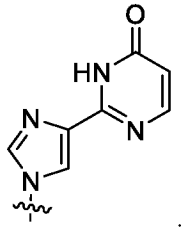
кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный  .

В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно

замещенный или защищенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $X^{1'}$ представляет собой $-N(-)-$, $X^{2'}$ представляет собой $-C(R^{B2'})=$, и $X^{3'}$ представляет собой $-N=$. В некоторых вариантах осуществления $X^{1'}$ представляет собой $-N(-)-$, $X^{2'}$ представляет собой $-C(R^{B2'})=$, $X^{3'}$ представляет собой $-N=$, $X^{4'}$ представляет собой $-C(-N(R^{B4'})_2)=$, $X^{5'}$ представляет собой $-N=$, $X^{6'}$ представляет собой $-C(O)-$, и $X^{7'}$ представляет собой $-N(R^{B7'})-$. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  .

[00383] В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой $-C(-)=$, X^2 представляет собой $-C(O)-$, и X^3 представляет собой $-N(R^{B3})-$. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой $-C(-)=$, X^2 представляет собой $-C(O)-$, X^3 представляет собой $-N(R^{B3})-$, $-C(-N(R^{B4})_2)=$, и X^4 представляет собой $-C(R^{B4})=$. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой $-C(-)=$, X^2 представляет собой $-C(O)-$, X^3 представляет собой $-N(R^{B3})-$, $-C(-N(R^{B4})_2)=$, X^4 представляет собой $-C(R^{B4})=$, и X^6 представляет собой $-C(R^{B6})=$. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{B3}, R^{B4} и R^{B6} независимо представляет собой $-H$. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет

собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой необязательно замещенный или защищенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  .

[00384] В некоторых вариантах осуществления кольцо BA имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления R^{B4} представляет собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^{B4} представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления R^{B4} представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой $-N(R')_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{B5} представляет собой $-NH_2$. В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо BA представляет собой  .

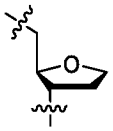
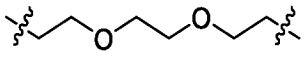
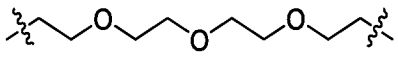
[00385] Как описано в данном документе, кольцо BA может быть необязательно

замещенным. В некоторых вариантах осуществления каждый из X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, $X^{2'}$, $X^{3'}$, $X^{4'}$, $X^{5'}$, $X^{6'}$ и $X^{7'}$ является независимо и необязательно замещенным, если он представляет собой −CH=, −C(OH)=, −C(−NH_2)=, −CH_2−, −C(=NH)− или −NH−. В некоторых вариантах осуществления каждый из X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, $X^{2'}$, $X^{3'}$, $X^{4'}$, $X^{5'}$, $X^{6'}$ и $X^{7'}$ является независимо и необязательно замещенным, если он представляет собой −CH=, −CH_2− или −NH−. В некоторых вариантах осуществления каждый из X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, $X^{2'}$, $X^{3'}$, $X^{4'}$, $X^{5'}$, $X^{6'}$ и $X^{7'}$ является независимо и необязательно замещенным, если он представляет собой −CH=. В некоторых вариантах осуществления каждый из X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, $X^{2'}$, $X^{3'}$, $X^{4'}$, $X^{5'}$, $X^{6'}$ и $X^{7'}$ является независимо и необязательно замещенным, если он представляет собой −CH_2−. В некоторых вариантах осуществления каждый из X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, $X^{2'}$, $X^{3'}$, $X^{4'}$, $X^{5'}$, $X^{6'}$ и $X^{7'}$ является независимо и необязательно замещенным, если он представляет собой −NH−. В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой необязательно замещенный −CH=, −C(OH)=, −C(−NH_2)=, −CH_2−, −C(=NH)− или −NH−. В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой необязательно замещенный −CH=, −C(OH)=, −C(−NH_2)=, −CH_2−, −C(=NH)− или −NH−. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой необязательно замещенный −CH=, −C(OH)=, −C(−NH_2)=, −CH_2−, −C(=NH)− или −NH−. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой необязательно замещенный −CH=, −C(OH)=, −C(−NH_2)=, −CH_2−, −C(=NH)− или −NH−. В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой необязательно замещенный −CH=, −C(OH)=, −C(−NH_2)=, −CH_2−, −C(=NH)− или −NH−. В некоторых вариантах осуществления $X^{2'}$ представляет собой необязательно замещенный −CH=, −C(OH)=, −C(−NH_2)=, −CH_2−, −C(=NH)− или −NH−. В некоторых вариантах осуществления $X^{3'}$ представляет собой необязательно замещенный −CH=, −C(OH)=, −C(−NH_2)=, −CH_2−, −C(=NH)− или −NH−. В некоторых вариантах осуществления $X^{4'}$ представляет собой необязательно замещенный −CH=, −C(OH)=, −C(−NH_2)=, −CH_2−, −C(=NH)− или −NH−. В некоторых вариантах осуществления $X^{5'}$ представляет собой необязательно замещенный −CH=, −C(OH)=, −C(−NH_2)=, −CH_2−, −C(=NH)− или −NH−. В некоторых вариантах осуществления $X^{6'}$ представляет собой необязательно замещенный −CH=, −C(OH)=, −C(−NH_2)=, −CH_2−, −C(=NH)− или −NH−. В некоторых вариантах осуществления $X^{7'}$ представляет собой необязательно замещенный −CH=, −C(OH)=, −C(−NH_2)=, −CH_2−, −C(=NH)− или −NH−.

[00386] Как показано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды, содержащие определенные нуклеиновые основания (например, b001A, b002A, b008U, C, A и т. д.), противоположные аденозинам-мишеням, могут, среди прочего, обеспечивать улучшенную эффективность редактирования

(например, по сравнению с эталонным нуклеиновым основанием, таким как U). В некоторых вариантах осуществления противоположный нуклеозид связан с I с его 3'-стороны.

[00387] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой кольцо BA, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит одно или несколько колец BA, описанных в данном документе.

[00388] В некоторых вариантах осуществления противоположный нуклеозид представляет собой нуклеозид с удаленным азотистым основанием, например, он имеет структуру L010 (), L012 () или L028 (). Как понятно специалистам в данной области, и как показано в различных олигонуклеотидах, нуклеозиды с удаленным азотистым основанием также можно использовать в других частях олигонуклеотидов, и олигонуклеотиды могут содержать один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5 или больше) необязательно последовательных нуклеозидов с удаленным азотистым основанием. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит один или несколько необязательно последовательных нуклеозидов с удаленным азотистым основанием. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит один и не более чем один нуклеозид с удаленным азотистым основанием. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид с удаленным азотистым основанием независимо находится в первом домене или первом субдомене второго домена. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид с удаленным азотистым основанием независимо находится в первом домене. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид с удаленным азотистым основанием независимо находится в первом субдомене второго домена. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид с удаленным азотистым основанием является противоположным аденозину-мишени. Как показано в данном документе, один нуклеозид с удаленным азотистым основанием может заменять один или несколько нуклеозидов, каждый из которых независимо содержит нуклеиновое основание в эталонном олигонуклеотиде, например, L010 может быть использован для замены 1 нуклеозида, который содержит нуклеиновое основание, L012 может быть использован для замены 1, 2 или 3 нуклеозидов, каждый из которых независимо содержит нуклеиновое основание, и L028 может быть использован для замены 1, 2 или 3 нуклеозидов, каждый из которых независимо содержит нуклеиновое основание. В некоторых вариантах

осуществления нуклеозид с азотистым основанием связан с нуклеозидом, ближайшим к нему с 3'-стороны (который необязательно представляет собой нуклеозид с удаленным азотистым основанием), посредством стерически неупорядоченной связи (например, стерически неупорядоченной фосфотиоатной межнуклеотидной связи). В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид с азотистым основанием независимо связан с нуклеозидом, ближайшим к нему с 3'-стороны (который необязательно представляет собой нуклеозид с удаленным азотистым основанием), посредством стерически неупорядоченной связи (например, стерически неупорядоченной фосфотиоатной межнуклеотидной связи).

[00389] В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание, противоположное аденину-мишени, может существенно улучшать свойства и/или формы активности олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание в противоположном положении может обеспечивать высокие формы активности даже при наличии G рядом с ним (например, с 3'-стороны), и/или другие нуклеиновые основания, например C, обеспечивают гораздо более низкие формы активности или практически не обеспечивают обнаруживаемых форм активности.

[00390] В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит один или несколько сахаров, содержащих два 2'-H (например, сахаров природной ДНК). В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит один или несколько сахаров, содержащих 2'-OH (например, сахаров природной РНК). В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит один или несколько модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар содержит 2'-модификацию. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар, например, сахар LNA. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой ациклический сахар (например, за счет разрыва связи C2-C3 соответствующего циклического сахара).

[00391] В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,

12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров, которые независимо представляют собой бициклические сахара (например, сахар LNA) или 2'-OR-модифицированные сахара, где R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров, которые независимо представляют собой 2'-OR-модифицированные сахара, где R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 1. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 2. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 3. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 4. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 5. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 6. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 7. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 8. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 9. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 10. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 11. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 12. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 13. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 14. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 15. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 16. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 17. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 18. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 19. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 20. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил.

[00392] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) всех сахаров

во втором домене независимо представляют собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) всех сахаров во втором домене независимо представляют собой бициклический сахар (например, сахар LNA) или 2'-OR-модифицированный сахар, где R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) всех сахаров во втором домене независимо представляют собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил.

[00393] В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15,

16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров, независимо имеющих модификацию, отличную от 2'-F. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров во втором домене независимо представляют собой модифицированные сахара с модификацией, отличной от 2'-F. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров во втором домене независимо представляют собой модифицированные сахара с модификацией, отличной от 2'-F. В некоторых вариантах осуществления каждый из модифицированных сахаров во втором домене независимо выбран из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

[00394] В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит один или несколько 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления второй домен не содержит 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит один или несколько бициклических сахаров и/или 2'-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой –H. В некоторых вариантах осуществления уровни бициклических сахаров и/или 2'-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой –H, отдельно или в комбинации, являются относительно высокими по сравнению с уровнем 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 1-95% (например, не более чем приблизительно 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и т. д.) сахаров во втором домене содержат 2'-F. В некоторых вариантах осуществления не более чем

приблизительно 50% сахаров во втором домене содержат 2'-F. В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-$N(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-NH_2. В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) бициклических сахаров, например сахаров LNA. В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) ациклических сахаров (например, сахаров UNA).

[00395] В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 1-95% (например, не более чем приблизительно 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и т. д.) сахаров во втором домене содержат 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 50% сахаров во втором домене содержат 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления ни один из сахаров во втором домене не содержит 2'-MOE.

[00396] В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) межнуклеотидных связей во втором домене представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь во втором домене независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления

модифицированная или хиральная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная или хиральная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления модифицированная или хиральная межнуклеотидная связь представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь, например, n001. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей во втором домене характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей во втором домене характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) фосфотиоатных межнуклеотидных связей во втором домене характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая из них независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах

осуществления по меньшей мере приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей во втором домене представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая из них независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) фосфотиоатных межнуклеотидных связей во втором домене представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей во втором домене представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) фосфотиоатных межнуклеотидных связей во втором домене представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления количество составляет одну или несколько. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 2 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 3 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 4 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 5 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 6 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 7 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 8 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 9 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 10 или больше. В некоторых вариантах

осуществления количество составляет 11 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 12 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 13 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 14 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 15 или больше. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь, связывающая два нуклеозида второго домена, независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь второго домена связана с двумя нуклеозидами второго домена. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с нуклеозидом в первом домене и

нуклеозидом во втором домене, может надлежащим образом считаться межнуклеотидной связью второго домена. В некоторых вариантах осуществления наблюдалось, что высокая процентная доля (например, относительно *R*p-межнуклеотидных связей и/или природных фосфатных связей) *S*p-межнуклеотидных связей обеспечивает улучшенные свойства и/или формы активности, например, высокую стабильность и/или высокую активность редактирования аденозина.

[00397] В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит определенный уровень *R*p-межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех межнуклеотидных связей во втором домене. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех хиральных межнуклеотидных связей во втором домене. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью во втором домене. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно

70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 5%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 10%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 15%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 20%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 25%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 35%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 45%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 1-5, например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 межнуклеотидных связей, независимо представляют собой хиральные *R*p-межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 1. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 2. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 3. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 5. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 6. В некоторых вариантах осуществления количество

составляет приблизительно или не более чем приблизительно 7. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 8. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 9. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 10.

[00398] В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь во втором домене независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая из них независимо представляет собой *S*p или *R*p. В некоторых вариантах осуществления высокий уровень имеет *S*p, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь во втором домене характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько, например, приблизительно 1-5 (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) из них, представляют собой *R*p.

[00399] В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь во втором домене независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая из них независимо представляет собой *S*p или *R*p. В некоторых вариантах осуществления высокий уровень имеет *S*p, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь во втором домене характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько, например, приблизительно 1-5 (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) из них, представляют собой *R*p.

[00400] В некоторых вариантах осуществления, как проиллюстрировано в определенных примерах, второй домен содержит одну или несколько не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей, каждая из которых необязательно и независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная не

являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления количество не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей во втором домене составляет приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 2. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 3. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 5. В некоторых вариантах осуществления две или более не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления никакие две не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи не являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления все не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи во втором домене являются последовательными (например, 3 последовательные не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи). В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь или две или более (например, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4 и т. д.) последовательных не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей находятся на 3'-конце второго домена. В некоторых вариантах осуществления последние две, или три, или четыре межнуклеотидные связи второго домена содержат по меньшей мере одну межнуклеотидную связь, отличную от не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связи. В некоторых вариантах осуществления последние две, или три, или четыре межнуклеотидные связи второго домена содержат по меньшей мере одну межнуклеотидную связь, отличную от n001.

[00401] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида второго домена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида второго домена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь,

связывающая последние два нуклеозида второго домена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *R*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида второго домена, представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида второго домена, представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления последние два нуклеозида второго домена представляют собой последние два нуклеозида олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида второго домена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида второго домена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида второго домена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *R*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида второго домена, представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида второго домена, представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь, такую как n001.

[00402] В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит одну или несколько природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления второй домен не содержит природных фосфатных связей.

[00403] В некоторых вариантах осуществления второй домен привлекает белок, такой как белок ADAR, способствует его привлечению или участвует в его привлечении. В некоторых вариантах осуществления второй домен привлекает белок, такой как белок ADAR, или способствует взаимодействиям с ним или участвует во взаимодействиях с ним. В некоторых вариантах осуществления второй домен контактирует с РНК-связывающим доменом (RBD) ADAR. В некоторых вариантах осуществления второй домен контактирует с каталитическим доменом ADAR, который обладает дезаминазной активностью. В некоторых вариантах осуществления различные нуклеиновые основания, сахара и/или межнуклеотидные связи могут взаимодействовать с одним или несколькими остатками белков, например, белков ADAR.

[00404] В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит первый субдомен, как описано в данном документе, или состоит из него. В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит второй субдомен, как описано в данном документе, или состоит из него. В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит третий субдомен, как описано в данном документе, или состоит из него. В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит от 5’ до 3’ первый субдомен, второй субдомен и третий субдомен или состоит из них. Ниже описаны определенные варианты осуществления таких субдоменов.

Первые субдомены

[00405] Как описано в данном документе, в некотором варианте осуществления олигонуклеотид содержит от 5’ до 3’ первый домен и второй домен. В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит от 5’ до 3’ первый субдомен, второй субдомен и третий субдомен или состоит из них. Ниже описаны определенные варианты осуществления первого субдомена в качестве примеров. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит нуклеозид, противоположный аденозину-мишени, подлежащему модификации (например, превращению в I).

[00406] В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-20 (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 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, 30, 40 или 50 и т. д.) нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину приблизительно 5-30 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину приблизительно 10-30 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину приблизительно 10-20 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину приблизительно 5-15 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину приблизительно 13-16 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину приблизительно 6-12 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину приблизительно 6-9 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину приблизительно 1-10 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину приблизительно 1-7 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину приблизительно 1-5 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах

осуществления первый субдомен имеет длину приблизительно 1-3 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину 1 нуклеиновое основание. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину 2 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину 3 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину 4 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину 5 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину 6 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину 7 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину 8 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину 9 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину 10 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину 11 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину 12 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину 13 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину 14 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен имеет длину 15 нуклеиновых оснований.

[00407] В некоторых вариантах осуществления первый субдомен составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5-95%, 10-90%, 20-80%, 30-70%, 40-70%, 40-60%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% второго домена. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 30-80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 30-70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 40-60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 20%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 25%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 35%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 45%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 60%. В

некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 90%.

[00408] В некоторых вариантах осуществления в первом субдомене имеются одно или несколько (например, 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) ошибочных спариваний оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности. В некоторых вариантах осуществления имеется 1 ошибочное спаривание оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 2 ошибочных спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 3 ошибочных спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 4 ошибочных спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 5 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 6 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 7 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 8 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 9 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 10 ошибочных спариваний оснований.

[00409] В некоторых вариантах осуществления в первом субдомене имеются одна или несколько (например, 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) неоднозначных пар оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности. В некоторых вариантах осуществления имеется 1 неоднозначная пара оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 2 неоднозначные пары оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 3 неоднозначные пары оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 4 неоднозначные пары оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 5 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 6 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 7 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 8 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 9 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 10 неоднозначных пар оснований.

[00410] В некоторых вариантах осуществления дуплексы олигонуклеотидов и

нуклеиновых кислот-мишеней в области первого субдомена содержат одну или несколько выпуклостей, каждая из которых независимо содержит одно или несколько ошибочных спариваний оснований, которые не являются неоднозначными парами оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 0-10 (например, 0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 0-5, 0-6, 0-7, 0-8, 0-9, 0-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) выпуклостей. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 0. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 1. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 2. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 3. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 4. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 5.

[00411] В некоторых вариантах осуществления первый субдомен является полностью комплементарным нуклеиновой кислоте-мишени.

[00412] В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит одно или несколько модифицированных нуклеиновых оснований.

[00413] В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит нуклеозид, противоположный аденозину-мишени, например, при образовании олигонуклеотидом дуплекса с нуклеиновой кислотой-мишенью. Подходящие нуклеиновые основания, в том числе модифицированные нуклеиновые основания в противоположных нуклеозидах, описаны в данном документе. Например, в некотором варианте осуществления противоположное нуклеиновое основание является необязательно замещенным или защищенным нуклеиновым основанием, выбранным из C, таутомера C, U, таутомера U, A, таутомера A и нуклеинового основания, которое представляет собой или содержит кольцо BA, имеющее структуру BA-I, BA-I-a, BA-I-b, BA-II, BA-II-a, BA-II-b, BA-III, BA-III-a, BA-III-b, BA-IV, BA-IV-a, BA-IV-b, BA-V, BA-V-a, BA-V-b или BA-VI, или таутомер кольца BA.

[00414] В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит один или несколько сахаров, содержащих два 2'-H (например, сахаров природной ДНК). В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит один или несколько сахаров, содержащих 2'-OH (например, сахаров природной РНК). В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит один или несколько модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар содержит 2'-модификацию. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар, например, сахар LNA. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой ациклический сахар

(например, за счет разрыва связи C2-C3 соответствующего циклического сахара).

[00415] В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10 (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10 (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров, которые независимо представляют собой бициклические сахара (например, сахар LNA) или 2'-OR-модифицированные сахара, где R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10 (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров, которые независимо представляют собой 2'-OR-модифицированные сахара, где R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 1. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 2. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 3. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 4. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 5. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 6. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 7. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 8. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 9. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 10. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 11. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 12. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 13. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 14. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 15. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 16. В некоторых

вариантах осуществления количество составляет 17. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 18. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 19. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 20. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил.

[00416] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) всех сахаров в первом субдомене независимо представляют собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) всех сахаров в первом субдомене независимо представляют собой бициклический сахар (например, сахар LNA) или 2'-OR-модифицированный сахар, где R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) всех сахаров в первом субдомене независимо представляют собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей

мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил.

[00417] В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров, независимо имеющих модификацию, отличную от 2'-F. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в первом субдомене независимо представляют собой модифицированные сахара с модификацией, отличной от 2'-F. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в первом субдомене независимо представляют собой модифицированные сахара с модификацией, отличной от 2'-F. В некоторых вариантах осуществления каждый из модифицированных сахаров в первом субдомене независимо выбран из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в первом домене представляет собой 2'-F-модифицированный сахар.

[00418] В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит

приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров, независимо выбранных из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в первом субдомене независимо представляют собой модифицированные сахара, выбранные из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в первом субдомене независимо представляют собой модифицированные сахара, выбранные из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

[00419] В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в первом субдомене независимо содержит модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2'−O−L^B−4'. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в первом субдомене независимо содержит модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2'−O−L^B−4', где L^B представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар

в первом субдомене независимо содержит 2’-OMe.

[00420] В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит один или несколько 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен не содержит 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит один или несколько бициклических сахаров и/или 2’-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой –H. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) 2’-OMe-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) последовательных 2’-OMe-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления уровни бициклических сахаров и/или 2’-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой –H, отдельно или в комбинации, являются относительно высокими по сравнению с уровнем 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 1-95% (например, не более чем приблизительно 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и т. д.) сахаров в первом субдомене содержат 2’-F. В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 50% сахаров в первом субдомене содержат 2’-F. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2’-$N(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2’-NH_2. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) бициклических сахаров, например сахаров LNA. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) ациклических сахаров (например, сахаров UNA).

[00421] В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 1-95% (например, не более чем приблизительно 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и т. д.) сахаров в первом субдомене содержат 2’-MOE. В некоторых вариантах осуществления не более чем

приблизительно 50% сахаров в первом субдомене содержат 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления ни один из сахаров в первом субдомене не содержит 2'-MOE.

[00422] В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит больше 2'-OR-модифицированных сахаров, чем 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в первом субдомене независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар или 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит только 3 нуклеозида, два из которых независимо представляют собой 2'-OR-модифицированные сахара и один представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления 2'-F-модифицированный нуклеозид находится на 3'-конце первого субдомена и присоединяется ко второму субдомену. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2'–O–L^B–4'. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой 2'-OMe-модифицированный, и сахар представляет собой 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит только 3 нуклеозида, которые представляют собой N_2, N_3 и N_4.

[00423] В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%,

80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) межнуклеотидных связей в первом субдомене представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь в первом субдомене независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная или хиральная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная или хиральная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления модифицированная или хиральная межнуклеотидная связь представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь, например, n001. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в первом субдомене характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в первом субдомене характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например,

приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) фосфотиоатных межнуклеотидных связей в первом субдомене характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая из них независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в первом субдомене представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) фосфотиоатных межнуклеотидных связей в первом субдомене представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в первом субдомене представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) фосфотиоатных межнуклеотидных связей в первом субдомене представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления количество составляет одну или несколько. В некоторых вариантах осуществления

количество составляет 2 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 3 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 4 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 5 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 6 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 7 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 8 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 9 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 10 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 11 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 12 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 13 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 14 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 15 или больше. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь, связывающая два нуклеозида первого субдомена, независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая

модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь первого субдомена связана с двумя нуклеозидами первого субдомена. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с нуклеозидом в первом субдомене и нуклеозидом во втором субдомене, может надлежащим образом считаться межнуклеотидной связью первого субдомена. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с нуклеозидом в первом субдомене и нуклеозидом во втором субдомене, представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь; в некоторых вариантах осуществления она представляет собой хиральную межнуклеотидную связь; в некоторых вариантах осуществления она характеризуется контролируемой хиральностью; в некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p; в некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p.

[00424] В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит определенный уровень *R*p-межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех межнуклеотидных связей в первом субдомене. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех хиральных межнуклеотидных связей в первом субдомене. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%,

70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью в первом субдомене. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 5%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 10%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 15%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 20%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 25%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 35%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 45%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 1-5, например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20

межнуклеотидных связей, независимо представляют собой хиральные *R*p-межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 1. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 2. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 3. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 5. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 6. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 7. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 8. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 9. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 10.

[00425] В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь в первом субдомене независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая из них независимо представляет собой *S*p или *R*p. В некоторых вариантах осуществления высокий уровень имеет *S*p, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь в первом субдомене характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько, например, приблизительно 1-5 (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) из них, представляют собой *R*p.

[00426] В некоторых вариантах осуществления, как проиллюстрировано в определенных примерах, первый субдомен содержит одну или несколько не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей, каждая из которых необязательно и независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется

контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления количество не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей в первом субдомене составляет приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 2. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 3. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 5. В некоторых вариантах осуществления две или более не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления никакие две не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи не являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления все не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи в первом субдомене являются последовательными (например, 3 последовательные не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи). В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь или две или более (например, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4 и т. д.) последовательных не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей находятся на 3'-конце первого субдомена. В некоторых вариантах осуществления последние две, или три, или четыре межнуклеотидные связи первого субдомена содержат по меньшей мере одну межнуклеотидную связь, отличную от не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связи. В некоторых вариантах осуществления последние две, или три, или четыре межнуклеотидные связи первого субдомена содержат по меньшей мере одну межнуклеотидную связь, отличную от n001. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида первого субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида первого субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *S*p-

межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида первого субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *R*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида первого субдомена, представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида первого субдомена, представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида первого субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида первого субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида первого субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *R*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида первого субдомена, представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида первого субдомена, представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь, такую как n001.

[00427] В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит одну или несколько природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен не содержит природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления один или несколько 2'-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой −H, независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления один или несколько 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления один или несколько 2'-OMe-модифицированных сахаров независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления один или несколько 2'-MOE-модифицированных сахаров независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-MOE-модифицированный сахар независимо связан с природной фосфатной связью. В

некоторых вариантах осуществления 50% или более (например, 50-100%, 50-90%, 50-80% или приблизительно 50%, 60%, 66%, 70%, 75%, 80%, 90% или больше) 2'-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой –H, независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления 50% или более (например, 50-100%, 50-90%, 50-80% или приблизительно 50%, 60%, 66%, 70%, 75%, 80%, 90% или больше) 2'-OMe-модифицированных сахаров независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления 50% или более (например, 50-100%, 50-90%, 50-80% или приблизительно 50%, 60%, 66%, 70%, 75%, 80%, 90% или больше) 2'-MOE-модифицированных сахаров независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления 50% или более (например, 50-100%, 50-90%, 50-80% или приблизительно 50%, 60%, 66%, 70%, 75%, 80%, 90% или больше) межнуклеотидных связей, связанных с двумя 2'-OR-модифицированными сахарами, независимо представляют собой природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления 50% или более (например, 50-100%, 50-90%, 50-80% или приблизительно 50%, 60%, 66%, 70%, 75%, 80%, 90% или больше) межнуклеотидных связей, связанных с двумя 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированными сахарами, независимо представляют собой природные фосфатные связи.

[00428] В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит 5'-концевую часть, например часть длиной приблизительно 1-20, 1-15, 1-10, 3-8 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть имеет длину приблизительно 3-6 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет одно нуклеиновое основание. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 2 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 3 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 4 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 5 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 6 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 7 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 8 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 9 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 10 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит 5'-концевое нуклеиновое основание первого субдомена.

[00429] В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит один или несколько сахаров с двумя 2'-H (например, сахаров природной ДНК). В некоторых

вариантах осуществления 5’-концевая часть содержит один или несколько сахаров с 2’-OH (например, сахаров природной РНК). В некоторых вариантах осуществления один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1-15, 1-10, 3-8 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) сахаров в 5’-концевой части независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в 5’-концевой части независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар независимо является модифицированным сахаром. В некоторых вариантах осуществления модифицированные сахара независимо выбраны из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2’-OR или сахара с модификацией 2’-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

[00430] В некоторых вариантах осуществления один или несколько модифицированных сахаров независимо содержат 2’-F или 2’-OR, где R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления один или несколько модифицированных сахаров независимо представляют собой 2’-F или 2’-OMe. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар в 5’-концевой части независимо представляет собой бициклический сахар (например, сахар LNA) или сахар с модификацией 2’-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар в 5’-концевой части независимо представляет собой бициклический сахар (например, сахар LNA) или сахар с модификацией 2’-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар в 5’-концевой части независимо представляет собой сахар с модификацией 2’-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил.

[00431] В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных

связей 5’-концевой части независимо представлены модифицированной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей 5’-концевой части независимо представлены хиральной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей 5’-концевой части независимо представлены межнуклеотидной связью с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей 5’-концевой части представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей в 5’-концевой части представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь 5’-концевой части представляет собой *S*p.

[00432] В некоторых вариантах осуществления 5’-концевая часть содержит одно или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) ошибочных спариваний оснований, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 5’-концевая часть содержит одну или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) неоднозначных пар оснований, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 5’-концевая часть на приблизительно 60-100% (например, 66%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше) комплементарна нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 60% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 70% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 75% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 80% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 90% или больше.

[00433] В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит 3’-концевую часть, например часть длиной приблизительно 1-20, 1-15, 1-10, 1-5, 1-3, 3-8 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления 3’-концевая часть имеет длину приблизительно 1-3 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет одно нуклеиновое основание. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 2 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 3 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 4

нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 5 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 6 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 7 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 8 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 9 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 10 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления 3'-концевая часть содержит 3'-концевое нуклеиновое основание первого субдомена. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит 5'-концевую часть и 3'-концевую часть или состоит из них.

[00434] В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит один или несколько сахаров с двумя 2'-H (например, сахаров природной ДНК). В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит один или несколько сахаров с 2'-OH (например, сахаров природной РНК). В некоторых вариантах осуществления один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1-15, 1-10, 3-8 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) сахаров в 3'-концевой части независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в 3'-концевой части независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар независимо является модифицированным сахаром. В некоторых вариантах осуществления модифицированные сахара независимо выбраны из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

[00435] В некоторых вариантах осуществления один или несколько модифицированных сахаров независимо содержат 2'-F или 2'-OR, где R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления один или несколько модифицированных сахаров независимо представляют собой 2'-F или 2'-OMe. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар в 5'-концевой части независимо представляет собой

бициклический сахар (например, сахар LNA) или сахар с модификацией 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар в 5'-концевой части независимо представляет собой бициклический сахар (например, сахар LNA) или сахар с модификацией 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар в 5'-концевой части независимо представляет собой сахар с модификацией 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил.

[00436] В некоторых вариантах осуществления по сравнению с 5'-концевой частью 3'-концевая часть содержит более высокий уровень (по количеству и/или процентной доле) 2'-F-модифицированных сахаров и/или сахаров, содержащих два 2'-H (например, сахаров природной ДНК), и/или более низкий уровень (по количеству и/или процентной доле) других типов модифицированных сахаров, например, бициклических сахаров и/или сахаров с модификациями 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления по сравнению с 5'-концевой частью 3'-концевая часть содержит более высокий уровень 2'-F-модифицированных сахаров и/или более низкий уровень 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления по сравнению с 5'-концевой частью 3'-концевая часть содержит более высокий уровень 2'-F-модифицированных сахаров и/или более низкий уровень 2'-OMe-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления по сравнению с 5'-концевой частью 3'-концевая часть содержит более низкий уровень 2'-F-модифицированных сахаров и/или более высокий уровень 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления по сравнению с 5'-концевой частью 3'-концевая часть содержит более низкий уровень 2'-F-модифицированных сахаров и/или более высокий уровень 2'-OMe-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления по сравнению с 5'-концевой частью 3'-концевая часть содержит более высокий уровень сахаров природной ДНК и/или более низкий уровень 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления по сравнению с 5'-концевой частью 3'-концевая часть содержит более высокий уровень сахаров природной ДНК и/или более низкий уровень 2'-OMe-

модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления 3'-концевая часть содержит низкие уровни (например, не более чем 50%, 40%, 30%, 25%, 20% или 10% или не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) модифицированных сахаров, которые представляют собой бициклические сахара или сахара, содержащие 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, метил). В некоторых вариантах осуществления 3'-концевая часть не содержит модифицированных сахаров, которые представляют собой бициклические сахара или сахара, содержащие 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, метил).

[00437] В некоторых вариантах осуществления один или несколько модифицированных сахаров независимо содержат 2'-F. В некоторых вариантах осуществления ни один из модифицированных сахаров не содержит 2'-OMe или других модификаций 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар 3'-концевой части независимо содержит два 2'-H или модификацию 2'-F. В некоторых вариантах осуществления 3'-концевая часть содержит 1, 2, 3, 4 или 5 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления 3'-концевая часть содержит 1-3 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления 3'-концевая часть содержит 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления 3'-концевая часть содержит 1-3 сахара природной ДНК.

[00438] В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей 3'-концевой части независимо представлены модифицированной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей 3'-концевой части независимо представлены хиральной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей 3'-концевой части независимо представлены межнуклеотидной связью с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей 3'-концевой части представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей в 3'-концевой части представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь 3'-концевой части

представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления 3'-концевая часть содержит более высокий уровень (по количеству и/или процентной доле) *R*p-межнуклеотидных связей и/или природных фосфатных связей по сравнению с 5'-концевой частью.

[00439] В некоторых вариантах осуществления 3'-концевая часть содержит одно или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) ошибочных спариваний оснований, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 3'-концевая часть содержит одну или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) неоднозначных пар оснований, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 3'-концевая часть на приблизительно 60-100% (например, 66%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше) комплементарна нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 60% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 70% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 75% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 80% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 90% или больше.

[00440] В некоторых вариантах осуществления первый субдомен привлекает белок, такой как белок ADAR, например, ADAR1, ADAR2 и т. д., способствует его привлечению или участвует в его привлечении. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен привлекает белок, такой как белок ADAR, или способствует взаимодействиям с ним или участвует во взаимодействиях с ним. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен контактирует с РНК-связывающим доменом (RBD) ADAR. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен контактирует с каталитическим доменом ADAR, который обладает дезаминазной активностью. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен контактирует с доменом, который обладает дезаминазной активностью ADAR1. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен контактирует с доменом, который обладает дезаминазной активностью ADAR2. В некоторых вариантах осуществления различные нуклеиновые основания, сахара и/или межнуклеотидные связи первого субдомена могут взаимодействовать с одним или несколькими остатками белков, например белков ADAR.

Вторые субдомены

[00441] Как описано в данном документе, в некотором варианте осуществления олигонуклеотид содержит от 5' до 3' первый домен и второй домен. В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит от 5' до 3' первый субдомен, второй

субдомен и третий субдомен или состоит из них. Ниже описаны определенные варианты осуществления второго субдомена в качестве примеров. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит нуклеозид, противоположный аденозину-мишени, подлежащему модификации (например, превращению в I). В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит один и не более чем один нуклеозид, противоположный аденозину-мишени. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид, противоположный аденозину-мишени для олигонуклеотида, находится во втором субдомене.

[00442] В некоторых вариантах осуществления второй субдомен имеет длину приблизительно 1-10, 1-5, 1-3 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен имеет длину приблизительно 1-10 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен имеет длину приблизительно 1-5 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен имеет длину приблизительно 1-3 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен имеет длину 1 нуклеиновое основание. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен имеет длину 2 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен имеет длину 3 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления все нуклеозиды во втором субдомене представляют собой 5'-$N_1N_0N_{-1}$-3'.

[00443] В некоторых вариантах осуществления во втором субдомене имеются одно или несколько (например, 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) ошибочных спариваний оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности. В некоторых вариантах осуществления имеется 1 ошибочное спаривание оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 2 ошибочных спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 3 ошибочных спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 4 ошибочных спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 5 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 6 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 7 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 8 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 9 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 10 ошибочных спариваний оснований.

[00444] В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит одно и не

более чем одно ошибочное спаривание оснований. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит два и не более чем два ошибочных спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит два и не более чем два ошибочных спаривания оснований, где одно ошибочное спаривание оснований имеет место между аденозином-мишенью и противоположным ему нуклеозидом, и/или одно ошибочное спаривание оснований имеет место между нуклеозидом рядом с аденозином-мишенью и соответствующим ему нуклеозидом в олигонуклеотиде. В некоторых вариантах осуществления ошибочное спаривание оснований между нуклеозидом рядом с аденозином-мишенью и соответствующим ему нуклеозидом в олигонуклеотиде представляет собой неоднозначную пару оснований. В некоторых вариантах осуществления неоднозначная пара оснований представляет собой I-C. В некоторых вариантах осуществления C находится рядом с аденозином-мишенью, например, является ближайшим к нему с 3'-стороны.

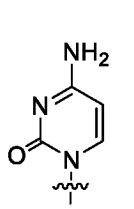
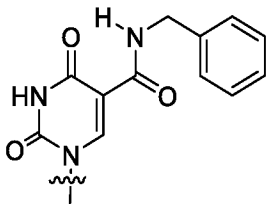
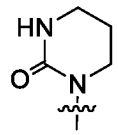
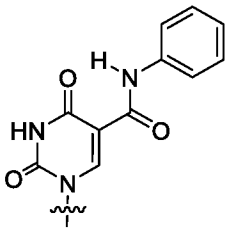
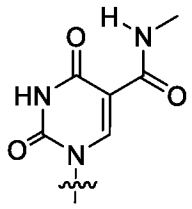
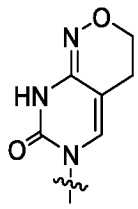
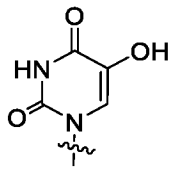
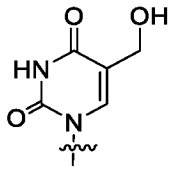
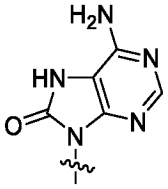
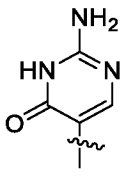
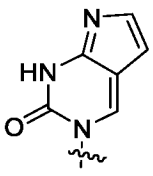
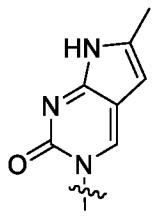
[00445] В некоторых вариантах осуществления во втором субдомене имеются одна или несколько (например, 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) неоднозначных пар оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности. В некоторых вариантах осуществления имеется 1 неоднозначная пара оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 2 неоднозначные пары оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 3 неоднозначные пары оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 4 неоднозначные пары оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 5 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 6 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 7 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 8 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 9 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 10 неоднозначных пар оснований.

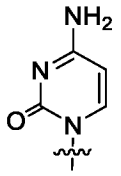
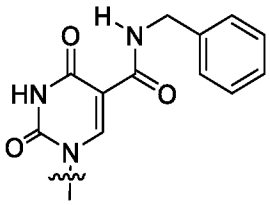
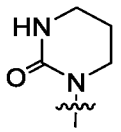
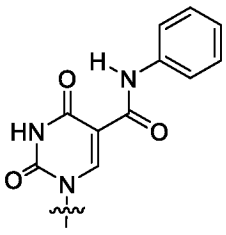
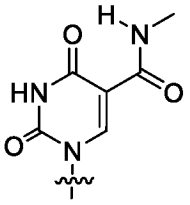
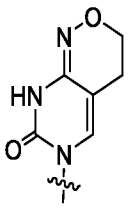
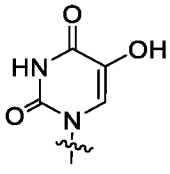
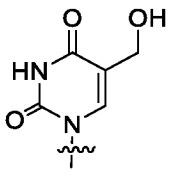
[00446] В некоторых вариантах осуществления дуплексы олигонуклеотидов и нуклеиновых кислот-мишеней в области второго субдомена содержат одну или несколько выпуклостей, каждая из которых независимо содержит одно или несколько ошибочных спариваний оснований, которые не являются неоднозначными парами оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 0-10 (например, 0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 0-5, 0-6, 0-7, 0-8, 0-9, 0-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) выпуклостей. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 0. В некоторых вариантах

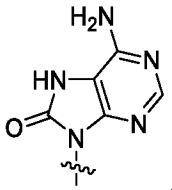
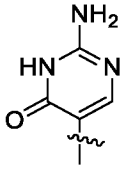
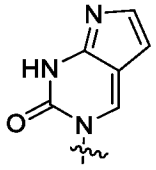
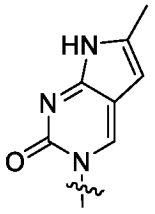
осуществления количество составляет 1. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 2. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 3. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 4. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 5.

[00447] В некоторых вариантах осуществления второй субдомен является полностью комплементарным нуклеиновой кислоте-мишени.

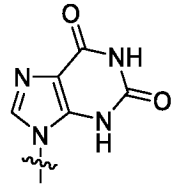
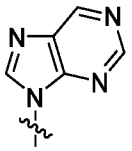
[00448] В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит одно или несколько модифицированных нуклеиновых оснований.

[00449] В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит нуклеозид, противоположный аденозину-мишени, например, при образовании олигонуклеотидом дуплекса с нуклеиновой кислотой-мишенью. Подходящие нуклеиновые основания, в том числе модифицированные нуклеиновые основания в противоположных нуклеозидах, описаны в данном документе. Например, в некотором варианте осуществления противоположное нуклеиновое основание является необязательно замещенным или защищенным нуклеиновым основанием, выбранным из C, таутомера C, U, таутомера U, A, таутомера A и нуклеинового основания, которое представляет собой или содержит кольцо BA, имеющее структуру BA-I, BA-I-a, BA-I-b, BA-II, BA-II-a, BA-II-b, BA-III, BA-III-a, BA-III-b, BA-IV, BA-IV-a, BA-IV-b, BA-V, BA-V-a, BA-V-b или BA-VI, или таутомер кольца BA. Например, в некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание выбрано из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  . В некоторых вариантах осуществления

противоположное нуклеиновое основание представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

противоположное нуклеиновое основание представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления противоположное нуклеиновое основание представляет собой  .

[00450] В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит модифицированное нуклеиновое основание рядом с противоположным нуклеиновым основанием. В некоторых вариантах осуществления оно расположено с 5'-стороны. В некоторых вариантах осуществления оно расположено с 3'-стороны. В некоторых вариантах осуществления с каждой стороны независимо расположено модифицированное нуклеиновое основание. Среди прочего, в настоящем изобретении раскрывается, что нуклеиновые основания, прилегающие к противоположным нуклеиновым основаниям (например, расположенные рядом с ними), могут вызывать нарушение (например, стерическое затруднение) распознавания, связывания, взаимодействия и/или модификации нуклеиновых кислот-мишеней, олигонуклеотидов и/или их дуплексов. В некоторых вариантах осуществления нарушение ассоциировано с прилегающим G. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены нуклеиновые основания, которые могут заменять G и обеспечивать улучшенную стабильность и/или формы активности по сравнению с G. Например, в некоторых вариантах осуществления прилегающее нуклеиновое основание (например, нуклеозид, ближайший с 3'-стороны к противоположному нуклеозиду) представляет собой гипоксантин (заменяющий G для уменьшения нарушения (например, стерического несоответствия) и/или образующий неоднозначную пару оснований с C). В некоторых

вариантах осуществления прилегающее нуклеиновое основание представляет собой производное гипоксантина. В некоторых вариантах осуществления ближайший с 3'-стороны нуклеозид содержит нуклеиновое основание, которое представляет собой или содержит кольцо BA, имеющее структуру формулы BA-VI. В некоторых вариантах осуществления прилегающее нуклеиновое основание представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления прилегающее нуклеиновое основание представляет собой  .

[00451] В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит один или несколько сахаров, содержащих два 2'-H (например, сахара природной ДНК). В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит один или несколько сахаров, содержащих 2'-OH (например, сахара природной РНК). В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит один или несколько модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар содержит 2'-модификацию. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар, например, сахар LNA. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой ациклический сахар (например, за счет разрыва связи C2-C3 соответствующего циклического сахара). В некоторых вариантах осуществления противоположный нуклеозид содержит ациклический сахар, такой как сахар UNA. В некоторых вариантах осуществления такой ациклический сахар обеспечивает белкам гибкость осуществления модификаций в отношении аденозина-мишени.

[00452] В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит приблизительно 1-10 (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) модифицированных сахаров, независимо выбранных из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%,

70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров во втором субдомене независимо представляют собой модифицированные сахара, выбранные из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

[00453] В некоторых вариантах осуществления низкие уровни (например, не более чем 50%, 40%, 30%, 25%, 20% или 10% или не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) сахаров во втором субдомене независимо содержат модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2'–O–L^B–4'. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар во втором субдомене независимо не содержит модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2'–O–L^B–4', где L^B представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар во втором субдомене независимо не содержит 2'-OMe.

[00454] В некоторых вариантах осуществления высокие уровни (например, более 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%, 99% или более 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20) сахаров во втором субдомене независимо содержат модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2'–O–L^B–4'. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар во втором субдомене независимо содержит модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2'–O–L^B–4', где L^B представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар во втором субдомене независимо содержит 2'-OMe.

[00455] В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит один или несколько 2'-F-модифицированных сахаров.

[00456] В некоторых вариантах осуществления высокий уровень (например, приблизительно 60-100% или приблизительно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше или 100%) или все сахара во втором субдомене независимо представляют собой 2'-F-модифицированные сахара, сахара, содержащие два 2'-H (например, сахара природной ДНК), или сахара, содержащие 2'-OH (например, сахара природной РНК). В некоторых вариантах осуществления высокий уровень (например, приблизительно 60-100% или приблизительно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше или 100%) или все сахара во втором субдомене независимо представляют собой 2'-F-

модифицированные сахара, сахара природной ДНК или сахара природной РНК. В некоторых вариантах осуществления высокий уровень (например, приблизительно 60-100% или приблизительно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше или 100%) или все сахара во втором субдомене независимо представляют собой 2'-F-модифицированные сахара и сахара природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет 100%. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит 1, 2, 3, 4 или 5 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров, содержащих два 2'-H. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров, содержащих 2'-OH. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров природной РНК. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 1. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 2. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 3. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 4. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 5.

[00457] В некоторых вариантах осуществления низкие уровни (например, не более чем 50%, 40%, 30%, 25%, 20% или 10% или не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) сахаров во втором субдомене независимо содержат модификацию 2'-F. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар во втором субдомене независимо не содержит модификацию 2'-F. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар во втором субдомене независимо не содержит 2'-F.

[00458] В некоторых вариантах осуществления сахара нуклеозидов, противоположных аденозинам-мишеням ("противоположные сахара"), сахара нуклеозидов, расположенных с 5'-стороны рядом с противоположными нуклеозидами ("сахара, расположенные рядом с 5'-стороны"), и/или сахара нуклеозидов, расположенных с 3'-стороны рядом с противоположными нуклеозидами ("сахара, расположенные рядом с 3'-стороны"), независимо и необязательно представляют собой 2'-F-модифицированные сахара, сахара, содержащие два 2'-H (например, сахара природной ДНК), или сахара, содержащие 2'-OH (например, сахара природной РНК). В некоторых вариантах осуществления противоположный сахар представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления противоположный сахар представляет собой сахар, содержащий два 2'-H. В некоторых вариантах осуществления противоположный сахар представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления противоположный сахар представляет собой сахар, содержащий 2'-OH. В некоторых вариантах

осуществления противоположный сахар представляет собой сахар природной РНК. Например, в некоторых вариантах осуществления каждый из сахара, расположенного рядом с 5'-стороны, противоположного сахара и сахара, расположенного рядом с 3'-стороны, в олигонуклеотиде независимо представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар, расположенный рядом с 5'-стороны, представляет собой 2'-F-модифицированный сахар, и каждый из противоположного сахара и сахара, расположенного рядом с 3'-стороны, независимо представляет собой сахар природной ДНК.

[00459] В некоторых вариантах осуществления сахар, расположенный рядом с 5'-стороны, представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар, расположенный рядом с 5'-стороны, представляет собой сахар, содержащий два 2'-H. В некоторых вариантах осуществления сахар, расположенный рядом с 5'-стороны, представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар, расположенный рядом с 5'-стороны, представляет собой сахар, содержащий 2'-OH. В некоторых вариантах осуществления сахар, расположенный рядом с 5'-стороны, представляет собой сахар природной РНК.

[00460] В некоторых вариантах осуществления сахар, расположенный рядом с 3'-стороны, представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар, расположенный рядом с 3'-стороны, представляет собой сахар, содержащий два 2'-H. В некоторых вариантах осуществления сахар, расположенный рядом с 3'-стороны, представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар, расположенный рядом с 3'-стороны, представляет собой сахар, содержащий 2'-OH. В некоторых вариантах осуществления сахар, расположенный рядом с 3'-стороны, представляет собой сахар природной РНК.

[00461] В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 1-95% (например, не более чем приблизительно 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и т. д.) сахаров во втором субдомене содержат 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 50% сахаров во втором субдомене содержат 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления ни один из сахаров во втором субдомене не содержит 2'-MOE.

[00462] В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит приблизительно 1-10 (например, приблизительно 1-5, 1-4, 1-3, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) модифицированных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%,

60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) межнуклеотидных связей во втором субдомене представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь во втором субдомене независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная или хиральная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная или хиральная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления модифицированная или хиральная межнуклеотидная связь представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь, например, n001. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 1-10 (например, приблизительно 1-5, 1-4, 1-3, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) хиральных межнуклеотидных связей во втором субдомене характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей во втором субдомене характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%,

60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) фосфотиоатных межнуклеотидных связей во втором субдомене характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая из них независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 1-10 (например, приблизительно 1-5, 1-4, 1-3, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) хиральных межнуклеотидных связей во втором субдомене представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 1-10 (например, приблизительно 1-5, 1-4, 1-3, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) фосфотиоатных межнуклеотидных связей во втором субдомене представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей во втором субдомене представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) фосфотиоатных межнуклеотидных связей во втором субдомене представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления количество составляет одну или несколько. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 2 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 3 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 4 или больше. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых

вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь, связывающая два нуклеозида второго субдомена, независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь второго субдомена связана с двумя нуклеозидами второго субдомена. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с нуклеозидом во втором субдомене и нуклеозидом в первом или третьем субдомене, может надлежащим образом считаться межнуклеотидной связью второго субдомена. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с нуклеозидом во втором субдомене и нуклеозидом в первом или третьем субдомене, представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь; в некоторых вариантах осуществления она представляет собой хиральную межнуклеотидную связь; в некоторых вариантах осуществления она характеризуется контролируемой хиральностью; в некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p; в некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p.

[00463] В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит

определенный уровень *Rp*-межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех межнуклеотидных связей во втором субдомене. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех хиральных межнуклеотидных связей во втором субдомене. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью во втором субдомене. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых

вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 5%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 10%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 15%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 20%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 25%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 35%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 45%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления 1-10 (например, приблизительно 1-5, 1-4, 1-3, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей независимо представляют собой хиральные *R*p-межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 1. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 2. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 3. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 5. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 6. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 7. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 8. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 9. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 10. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит более высокий уровень (по количеству и/или процентной доле) *R*p-межнуклеотидных связей по сравнению с другими частями (например, первым доменом, вторым доменом в целом, первым субдоменом, третьим

субдоменом или их частями). В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит более высокий уровень (по количеству и/или процентной доле) *R*p-межнуклеотидных связей, чем *S*p-межнуклеотидных связей.

[00464] В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь во втором субдомене независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая из них независимо представляет собой *S*p или *R*p. В некоторых вариантах осуществления высокий уровень имеет *S*p, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь во втором субдомене характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько, например, приблизительно 1-5 (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) из них, представляют собой *R*p.

[00465] В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь, связанная с сахаром природной ДНК или РНК или 2'-F-модифицированным сахаром во втором субдомене, независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждая такая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную или не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь, такую как фосфорилгуанидиновая межнуклеотидная связь, подобная n001. В некоторых вариантах осуществления каждая такая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой межнуклеотидную связь, являющуюся фосфотиоатной или n001. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь, связанная с двумя нуклеозидами второго субдомена, независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь, связанная с двумя нуклеозидами второго субдомена, независимо характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько межнуклеотидных связей, связанных с нуклеозидом второго субдомена, независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи, такие как фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи, подобные n001. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с N_{-1} и N_{-2}, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления она характеризуется

контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления она характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} содержит гипоксантин и в некоторых вариантах осуществления представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления фосфорилгуанидиновая межнуклеотидная связь, такая как n001, связанная с 3'-положением нуклеозида, содержащего гипоксантин, характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, содержащие такие *S*p-фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи, такие как *S*p-n001, связанные с 3'-положением нуклеозидов, содержащих гипоксантин (например, дезоксиинозина), обеспечивают различные преимущества, например более высокие формы активности, лучшие свойства, более низкую стоимость изготовления и/или большую легкость доступности материалов для изготовления и т. д.

[00466] В некоторых вариантах осуществления, как проиллюстрировано в определенных примерах, второй субдомен содержит одну или несколько не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей, каждая из которых необязательно и независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления количество не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей во втором субдомене составляет приблизительно 1-5 или приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 2. В некоторых вариантах осуществления оно составляет

приблизительно 3. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 5. В некоторых вариантах осуществления две или более не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления никакие две не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи не являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления все не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи во втором субдомене являются последовательными (например, 3 последовательные не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи). В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь или две или более (например, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4 и т. д.) последовательных не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей находятся на 3'-конце второго субдомена. В некоторых вариантах осуществления последние две, или три, или четыре межнуклеотидные связи второго субдомена содержат по меньшей мере одну межнуклеотидную связь, отличную от не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связи. В некоторых вариантах осуществления последние две, или три, или четыре межнуклеотидные связи второго субдомена содержат по меньшей мере одну межнуклеотидную связь, отличную от n001. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида второго субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида второго субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида второго субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *R*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида второго субдомена, представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида второго субдомена, представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида второго субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида второго субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *S*p-

межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида второго субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *R*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида второго субдомена, представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида второго субдомена, представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последний нуклеозид второго субдомена и первый нуклеозид третьего субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последний нуклеозид второго субдомена и первый нуклеозид третьего субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последний нуклеозид второго субдомена и первый нуклеозид третьего субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *R*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последний нуклеозид второго субдомена и первый нуклеозид третьего субдомена, представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последний нуклеозид второго субдомена и первый нуклеозид третьего субдомена, представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь, такую как n001.

[00467] В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит одну или несколько природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен не содержит природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит по меньшей мере 1 природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит по меньшей мере 2 природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит по меньшей мере 3 природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит по меньшей мере 4 природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит по меньшей мере 5 природных фосфатных связей.

[00468] В некоторых вариантах осуществления противоположный нуклеозид соединен

с ближайшим к нему с 5’-стороны нуклеозидом с помощью природной фосфатной связи. В некоторых вариантах осуществления противоположный нуклеозид соединен с ближайшим к нему с 5’-стороны нуклеозидом с помощью природной фосфатной связи. В некоторых вариантах осуществления противоположный нуклеозид соединен с ближайшим к нему с 5’-стороны нуклеозидом с помощью модифицированной межнуклеотидной связи. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой хиральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой нейтрально заряженную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой *S*p.

[00469] В некоторых вариантах осуществления противоположный нуклеозид соединен с ближайшим к нему с 3’-стороны нуклеозидом (положение -1 относительно противоположного нуклеозида) с помощью природной фосфатной связи. В некоторых вариантах осуществления противоположный нуклеозид соединен с ближайшим к нему с 3’-стороны нуклеозидом с помощью модифицированной межнуклеотидной связи. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой хиральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой нейтрально заряженную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь и характеризуется

контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь и представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь (например, n001) и характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь (например, n001), характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь (например, n001), характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь (например, n001) и не характеризуется контролируемой хиральностью.

[00470] В некоторых вариантах осуществления нуклеозид в положении -1 относительно противоположного нуклеозида и нуклеозид в положении -2 относительно противоположного нуклеозида (например, в 5'-...$N_0N_{-1}N_{-2}$...3', если N_0 представляет собой противоположный нуклеозид, N_{-1} находится в положении -1, и N_{-2} находится в положении -2) связаны с помощью природной фосфатной связи. В некоторых вариантах осуществления они соединены с помощью модифицированной межнуклеотидной связи. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой хиральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой нейтрально заряженную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь и характеризуется

контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь и представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь (например, n001) и характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь (например, n001), характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь (например, n001), характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь (например, n001) и не характеризуется контролируемой хиральностью.

[00471] В некоторых вариантах осуществления нуклеозид второго субдомена и нуклеозид третьего субдомена связаны с помощью природной фосфатной связи. В некоторых вариантах осуществления они соединены с помощью модифицированной межнуклеотидной связи. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой хиральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой нейтрально заряженную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь и характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная

межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь и представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь (например, n001) и характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь (например, n001), характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь (например, n001), характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь (например, n001) и не характеризуется контролируемой хиральностью.

[00472] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3', где каждый из N_1, N_0 и N_{-1} независимо представляет собой нуклеозид, N_1 и N_0 связаны межнуклеотидной связью, как описано в данном документе, и N_{-1} и N_0 связаны межнуклеотидной связью, как описано в данном документе, и N_0 является противоположным аденозину-мишени. В некоторых вариантах осуществления сахар каждого из N_1, N_0 и N_{-1} независимо представляет собой сахар природной ДНК или 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар в каждом из N_1, N_0 и N_{-1} независимо представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_1 представляет собой 2'-модифицированный сахар, а сахар каждого из N_0 и N_{-1} независимо представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления такие олигонуклеотиды обеспечивают высокие уровни редактирования. В некоторых вариантах осуществления каждая из двух межнуклеотидных связей, связанных с N_{-1}, независимо представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления каждая из двух межнуклеотидных связей, связанных с N_{-1}, независимо представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из двух межнуклеотидных связей, связанных с N_{-1}, независимо представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь, и каждая другая фосфотиоатная межнуклеотидная связь в олигонуклеотиде, если таковая имеется, независимо представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления 5'-межнуклеотидная связь, связанная с N_1, представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с N_1 и N_0 (т. е. 3'-межнуклеотидная связь, связанная с N_1), представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная

связь, связанная с N_{-1} и N_0, представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления 3'-межнуклеотидная связь, связанная с N_{-1}, представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь, связанная с N_0, независимо представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь, связанная с N_0 или N_1, независимо представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь, связанная с N_0 или N_{-1}, независимо представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь, связанная с N_1, независимо представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления каждая *R*p-межнуклеотидная связь независимо представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая другая фосфотиоатная межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью в олигонуклеотиде независимо представляет собой *S*p.

[00473] В некоторых вариантах осуществления сахар ближайшего с 5'-стороны нуклеозида (например, N_1) независимо выбран из сахара природной ДНК, сахара природной РНК и 2'-F-модифицированного сахара (например, R^{2s} представляет собой −F). В некоторых вариантах осуществления сахар противоположного нуклеозида (например, N_0) независимо выбран из сахара природной ДНК, сахара природной РНК и 2'-F-модифицированного сахара. В некоторых вариантах осуществления сахар ближайшего с 3'-стороны нуклеозида (например, N_{-1}) независимо выбран из сахара природной ДНК, сахара природной РНК и 2'-F-модифицированного сахара. В некоторых вариантах осуществления каждый из сахаров ближайшего с 5'-стороны нуклеозида, противоположного нуклеозида и ближайшего с 3'-стороны нуклеозида независимо представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахара ближайшего с 5'-стороны нуклеозида, противоположного нуклеозида и ближайшего с 3'-стороны нуклеозида представляют собой сахар природной ДНК, сахар природной РНК и сахар природной ДНК соответственно. В некоторых вариантах осуществления сахара ближайшего с 5'-стороны нуклеозида, противоположного нуклеозида и ближайшего с 3'-стороны нуклеозида представляют собой 2'-F-модифицированный сахар, сахар природной РНК и сахар природной ДНК соответственно.

[00474] В некоторых вариантах осуществления сахар противоположного нуклеозида представляет собой сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления такой противоположный нуклеозид используется с ближайшим с 3'-стороны нуклеозидом I (который необязательно комплементарен C в нуклеиновой кислоте-мишени при выравнивании). В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между ближайшим с 3'-стороны нуклеозидом (например, N_{-1}) и ближайшим к нему с 3'-стороны

нуклеозидом (например, N_{-2}) представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь, например n001. В некоторых вариантах осуществления она является стерически неупорядоченной. В некоторых вариантах осуществления она характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления она характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p.

[00475] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, которая связана с ближайшим с 3'-стороны нуклеозидом (например, N_{-1}) и его соседним с 3'-стороны нуклеозидом (например, N_{-2} в 5'-$N_1N_0N_{-1}N_{-2}$–3'), представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой хиральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она является стерически неупорядоченной. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой стерически неупорядоченную фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой стерически неупорядоченную не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой стерически неупорядоченную n001. В некоторых вариантах осуществления она характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *R*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой n001.

[00476] В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой I. В некоторых вариантах осуществления I используется вместо G, например, если нуклеиновая кислота-мишень содержит 5'–CA–3', где A представляет собой аденозин-мишень. В некоторых вариантах осуществления 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' представляет собой 5'-N_1N_0I–3'. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A, b002A, b003A, b008U, b001C, C, A или U. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A, b002A, b008U, b001C, C или A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой

b001A, b002A, b008U или b001C. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b002A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b003A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001C. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой U.

[00477] Как показано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды, содержащие определенные нуклеиновые основания (например, b001A, b002A, b008U, C, A и т. д.), противоположные аденозинам-мишеням, могут, среди прочего, обеспечивать улучшенную эффективность редактирования (например, по сравнению с эталонным нуклеиновым основанием, таким как U). В некоторых вариантах осуществления противоположный нуклеозид связан с I с его 3'-стороны.

[00478] В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит обеспечивающий редактирование участок, описанный в данном документе.

[00479] В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит 5'-концевую часть, например часть длиной приблизительно 1-5, 1-3 или 1, 2, 3, 4 или 5 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет одно нуклеиновое основание. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 2 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 3 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 4 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 5 нуклеиновых оснований.

[00480] В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит один или несколько сахаров с двумя 2'-H (например, сахаров природной ДНК). В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит один или несколько сахаров с 2'-OH (например, сахаров природной РНК). В некоторых вариантах осуществления один или несколько (например, приблизительно 1-5, 1-3 или 1, 2, 3, 4 или 5) сахаров в 5'-концевой части независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в 5'-концевой части

независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар независимо является модифицированным сахаром. В некоторых вариантах осуществления модифицированные сахара независимо выбраны из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

[00481] В некоторых вариантах осуществления низкие уровни (например, не более чем 50%, 40%, 30%, 25%, 20% или 10% или не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) сахаров в 5'-концевой части независимо содержат модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2'–O–L^B–4'. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в 5'-концевой части независимо не содержит модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2'–O–L^B–4', где L^B представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в 5'-концевой части независимо не содержит 2'-OMe.

[00482] В некоторых вариантах осуществления в 5'-концевая часть содержит один или несколько 2'-F-модифицированных сахаров.

[00483] В некоторых вариантах осуществления высокий уровень (например, приблизительно 60-100% или приблизительно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше или 100%) или все сахара в 5'-концевой части независимо представляют собой 2'-F-модифицированные сахара, сахара, содержащие два 2'-H (например, сахара природной ДНК), или сахара, содержащие 2'-OH (например, сахара природной РНК). В некоторых вариантах осуществления высокий уровень (например, приблизительно 60-100% или приблизительно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше или 100%) или все сахара в 5'-концевой части независимо представляют собой 2'-F-модифицированные сахара, сахара природной ДНК или сахара природной РНК. В некоторых вариантах осуществления высокий уровень (например, приблизительно 60-100% или приблизительно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше или 100%) или все сахара в 5'-концевой части независимо представляют собой 2'-F-модифицированные сахара и сахара природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет 100%. В некоторых вариантах осуществления сахара 5'-концевой части выбраны из сахаров с двумя 2'-H (например, сахара природной ДНК) и 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит 1, 2, 3, 4 или 5 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров, содержащих два 2'-H.

В некоторых вариантах осуществления 5’-концевая часть содержит 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления 5’-концевая часть содержит 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров, содержащих 2’-OH. В некоторых вариантах осуществления 5’-концевая часть содержит 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров природной РНК. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 1. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 2. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 3. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 4. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 5.

[00484] В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 5’-концевой части независимо представлены модифицированной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 5’-концевой части независимо представлены хиральной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 5’-концевой части независимо представлены межнуклеотидной связью с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 5’-концевой части представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 5’-концевой части представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь 5’-концевой части представляет собой *S*p.

[00485] В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 5’-концевой части независимо представлены модифицированной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 5’-концевой части независимо представлены хиральной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 5’-концевой части независимо представлены межнуклеотидной связью с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 5’-концевой части представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 5’-концевой части представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь 5’-концевой части

представляет собой *R*p.

[00486] В некоторых вариантах осуществления 5’-концевая часть содержит одно или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) ошибочных спариваний оснований, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 5’-концевая часть содержит одну или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) неоднозначных пар оснований, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 5’-концевая часть на приблизительно 60-100% (например, 66%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше) комплементарна нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 60% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 70% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 75% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 80% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 90% или больше.

[00487] В некоторых вариантах осуществления 5’-концевая часть содержит нуклеозид, расположенный с 5’-стороны рядом с противоположным нуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, расположенный с 5'-стороны рядом с противоположным нуклеозидом, содержит нуклеиновое основание, как описано в данном документе.

[00488] В некоторых вариантах осуществления второй субдомен содержит 3’-концевую часть, например часть длиной приблизительно 1-5, 1-3 или 1, 2, 3, 4 или 5 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет одно нуклеиновое основание. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 2 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 3 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 4 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 5 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен состоит из 5’-концевой части и 3’-концевой части.

[00489] В некоторых вариантах осуществления 3’-концевая часть содержит один или несколько сахаров с двумя 2’-H (например, сахаров природной ДНК). В некоторых вариантах осуществления 3’-концевая часть содержит один или несколько сахаров с 2’-OH (например, сахаров природной РНК). В некоторых вариантах осуществления один или несколько (например, приблизительно 1-5, 1-3 или 1, 2, 3, 4 или 5) сахаров в 3’-концевой части независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%,

60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в 3'-концевой части независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар независимо является модифицированным сахаром. В некоторых вариантах осуществления модифицированные сахара независимо выбраны из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

[00490] В некоторых вариантах осуществления низкие уровни (например, не более чем 50%, 40%, 30%, 25%, 20% или 10% или не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) сахаров в 3'-концевой части независимо содержат модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2'–O–L^B–4'. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в 3'-концевой части независимо не содержит модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2'–O–L^B–4', где L^B представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в 3'-концевой части независимо не содержит 2'-OMe.

[00491] В некоторых вариантах осуществления в 3'-концевая часть содержит один или несколько 2'-F-модифицированных сахаров.

[00492] В некоторых вариантах осуществления высокий уровень (например, приблизительно 60-100% или приблизительно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше или 100%) или все сахара в 3'-концевой части независимо представляют собой 2'-F-модифицированные сахара, сахара, содержащие два 2'-H (например, сахара природной ДНК), или сахара, содержащие 2'-OH (например, сахара природной РНК). В некоторых вариантах осуществления высокий уровень (например, приблизительно 60-100% или приблизительно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше или 100%) или все сахара в 3'-концевой части независимо представляют собой 2'-F-модифицированные сахара, сахара природной ДНК или сахара природной РНК. В некоторых вариантах осуществления высокий уровень (например, приблизительно 60-100% или приблизительно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше или 100%) или все сахара в 3'-концевой части независимо представляют собой 2'-F-модифицированные сахара и сахара природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет 100%. В некоторых вариантах осуществления сахара

3’-концевой части выбраны из сахаров с двумя 2’-H (например, сахара природной ДНК) и 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления 3’-концевая часть содержит 1, 2, 3, 4 или 5 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления 3’-концевая часть содержит 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров, содержащих два 2’-H. В некоторых вариантах осуществления 3’-концевая часть содержит 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления 3’-концевая часть содержит 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров, содержащих 2’-OH. В некоторых вариантах осуществления 3’-концевая часть содержит 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров природной РНК. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 1. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 2. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 3. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 4. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 5.

[00493] В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 3’-концевой части независимо представлены модифицированной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 3’-концевой части независимо представлены хиральной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 3’-концевой части независимо представлены межнуклеотидной связью с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 3’-концевой части представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 3’-концевой части представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь 3’-концевой части представляет собой *S*p.

[00494] В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 3’-концевой части независимо представлены модифицированной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 3’-концевой части независимо представлены хиральной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 3’-концевой части независимо представлены межнуклеотидной связью с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2,

3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 3'-концевой части представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) межнуклеотидных связей 3'-концевой части представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь 3'-концевой части представляет собой *R*p.

[00495] В некоторых вариантах осуществления 3'-концевая часть содержит одно или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) ошибочных спариваний оснований, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 3'-концевая часть содержит одну или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) неоднозначных пар оснований, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 3'-концевая часть на приблизительно 60-100% (например, 66%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше) комплементарна нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 60% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 70% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 75% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 80% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 90% или больше.

[00496] В некоторых вариантах осуществления 3'-концевая часть содержит нуклеозид, расположенный с 3'-стороны рядом с противоположным нуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, расположенный с 3'-стороны рядом с противоположным нуклеозидом, содержит нуклеиновое основание, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, расположенный с 3'-стороны рядом с противоположным нуклеозидом, образует неоднозначную пару оснований с соответствующим нуклеозидом в нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание нуклеозида, расположенного с 3'-стороны рядом с противоположным нуклеозидом, представляет собой гипоксантин; в некоторых вариантах осуществления оно представляет собой производное гипоксантина.

[00497] В некоторых вариантах осуществления второй субдомен привлекает белок, такой как белок ADAR, например, ADAR1, ADAR2 и т. д., способствует его привлечению или участвует в его привлечении. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен привлекает белок, такой как белок ADAR, или способствует взаимодействиям с ним или участвует во взаимодействиях с ним. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен контактирует с РНК-связывающим доменом (RBD) ADAR. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен контактирует с каталитическим доменом ADAR, который обладает дезаминазной активностью. В некоторых вариантах

осуществления второй субдомен контактирует с доменом, который обладает дезаминазной активностью ADAR1. В некоторых вариантах осуществления второй субдомен контактирует с доменом, который обладает дезаминазной активностью ADAR2. В некоторых вариантах осуществления различные нуклеиновые основания, сахара и/или межнуклеотидные связи второго субдомена могут взаимодействовать с одним или несколькими остатками белков, например белков ADAR.

Третьи субдомены

[00498] Как описано в данном документе, в некотором варианте осуществления олигонуклеотид содержит от 5' до 3' первый домен и второй домен. В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит от 5' до 3' первый субдомен, второй субдомен и третий субдомен или состоит из них. Ниже описаны определенные варианты осуществления третьего субдомена в качестве примеров.

[00499] В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-20 (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 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, 30, 40 или 50 и т. д.) нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину приблизительно 5-30 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину приблизительно 10-30 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину приблизительно 10-20 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину приблизительно 5-15 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину приблизительно 13-16 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину приблизительно 6-12 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину приблизительно 6-9 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину приблизительно 1-10 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину приблизительно 1-7 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину 1 нуклеиновое основание. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину 2 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину 3 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину 4 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину 5 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах

осуществления третий субдомен имеет длину 6 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину 7 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину 8 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину 9 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину 10 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину 11 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину 12 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину 13 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину 14 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен имеет длину 15 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен короче первого субдомена. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен короче первого домена. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит 3'-концевое нуклеиновое основание второго домена.

[00500] В некоторых вариантах осуществления третий субдомен составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5-95%, 10-90%, 20-80%, 30-70%, 40-70%, 40-60%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% второго домена. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 30-80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 30-70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 40-60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 20%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 25%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 35%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 45%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 80%. В

некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевой нуклеозид третьего субдомена представляет собой N_{-2}. В некоторых вариантах осуществления все нуклеозиды от N_{-2} до 3'-конца находятся в третьем субдомене.

[00501] В некоторых вариантах осуществления в третьем субдомене имеются одно или несколько (например, 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) ошибочных спариваний оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности. В некоторых вариантах осуществления имеется 1 ошибочное спаривание оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 2 ошибочных спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 3 ошибочных спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 4 ошибочных спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 5 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 6 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 7 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 8 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 9 ошибочных спариваний оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 10 ошибочных спариваний оснований.

[00502] В некоторых вариантах осуществления в третьем субдомене имеются одна или несколько (например, 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) неоднозначных пар оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности. В некоторых вариантах осуществления имеется 1 неоднозначная пара оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 2 неоднозначные пары оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 3 неоднозначные пары оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 4 неоднозначные пары оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 5 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 6 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 7 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 8 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 9 неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 10 неоднозначных пар оснований.

[00503] В некоторых вариантах осуществления дуплексы олигонуклеотидов и нуклеиновых кислот-мишеней в области третьего субдомена содержат одну или несколько

выпуклостей, каждая из которых независимо содержит одно или несколько ошибочных спариваний оснований, которые не являются неоднозначными парами оснований. В некоторых вариантах осуществления имеется 0-10 (например, 0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 0-5, 0-6, 0-7, 0-8, 0-9, 0-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) выпуклостей. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 0. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 1. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 2. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 3. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 4. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 5.

[00504] В некоторых вариантах осуществления третий субдомен является полностью комплементарным нуклеиновой кислоте-мишени.

[00505] В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит одно или несколько модифицированных нуклеиновых оснований.

[00506] В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит нуклеозид, противоположный аденозину-мишени (противоположный нуклеозид). В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит нуклеозид, расположенный с 3'-стороны рядом с противоположным нуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит нуклеозид, расположенный с 5'-стороны рядом с противоположным нуклеозидом. В данном документе описаны различные подходящие противоположные нуклеозиды, в том числе их сахара и нуклеиновые основания.

[00507] В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит нуклеозид, противоположный аденозину-мишени, например, при образовании олигонуклеотидом дуплекса с нуклеиновой кислотой-мишенью. Подходящие нуклеиновые основания, в том числе модифицированные нуклеиновые основания в противоположных нуклеозидах, описаны в данном документе. Например, в некотором варианте осуществления противоположное нуклеиновое основание является необязательно замещенным или защищенным нуклеиновым основанием, выбранным из C, таутомера C, U, таутомера U, A, таутомера A и нуклеинового основания, которое представляет собой или содержит кольцо BA, имеющее структуру BA-I, BA-I-a, BA-I-b, BA-II, BA-II-a, BA-II-b, BA-III, BA-III-a, BA-III-b, BA-IV, BA-IV-a, BA-IV-b, BA-V, BA-V-a, BA-V-b или BA-VI, или таутомер кольца BA.

[00508] В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит один или несколько сахаров, содержащих два 2'-H (например, сахаров природной ДНК). В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит один или несколько

сахаров, содержащих 2'-OH (например, сахаров природной РНК). В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит один или несколько модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар содержит 2'-модификацию. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар, например, сахар LNA. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой ациклический сахар (например, за счет разрыва связи C2-C3 соответствующего циклического сахара).

[00509] В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10 (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10 (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров, которые независимо представляют собой бициклические сахара (например, сахар LNA) или 2'-OR-модифицированные сахара, где R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10 (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров, которые независимо представляют собой 2'-OR-модифицированные сахара, где R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 1. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 2. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 3. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 4. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 5. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 6. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 7. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 8. В некоторых вариантах осуществления

количество составляет 9. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 10. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 11. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 12. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 13. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 14. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 15. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 16. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 17. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 18. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 19. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 20. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил.

[00510] В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) сахаров, содержащих 2'-OH. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) сахаров, содержащих два 2'-H. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) сахаров РНК. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) сахаров ДНК.

[00511] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) всех сахаров в третьем субдомене независимо представляют собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) всех сахаров в третьем субдомене независимо представляют собой бициклический сахар (например, сахар LNA) или 2'-OR-модифицированный сахар, где R независимо представляет собой необязательно

замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) всех сахаров в третьем субдомене независимо представляют собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления N_{-2} содержит 2'-OR-модифицированный сахар, где R не представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления N_{-3} содержит 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеозид, расположенный после N_{-3}, независимо содержит 2'-OR-модифицированный сахар, где R не представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления N_{-3} содержит 2'-F-модифицированный сахар, а каждый из остальных нуклеозидов в третьем субдомене независимо содержит 2'-OR-модифицированный сахар, где R не представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар

независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар.

[00512] В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров, независимо имеющих модификацию, отличную от 2'-F. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в третьем субдомене независимо представляют собой модифицированные сахара с модификацией, отличной от 2'-F. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в третьем субдомене независимо представляют собой модифицированные сахара с модификацией, отличной от 2'-F. В некоторых вариантах осуществления каждый из модифицированных сахаров в третьем субдомене независимо выбран из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

[00513] В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит

приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров, независимо выбранных из бициклического сахара (например, сахар LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в третьем субдомене независимо представляют собой модифицированные сахара, выбранные из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в третьем субдомене независимо представляют собой модифицированные сахара, выбранные из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

[00514] В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в третьем субдомене независимо содержит модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2'−O−L^B−4'. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в третьем субдомене независимо содержит модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2'−O−L^B−4', где L^B представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар

в третьем субдомене независимо содержит 2’-OMe.

[00515] В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен не содержит 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит один или несколько бициклических сахаров и/или 2’-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой –H. В некоторых вариантах осуществления уровни бициклических сахаров и/или 2’-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой –H, отдельно или в комбинации, являются относительно высокими по сравнению с уровнем 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 1-95% (например, не более чем приблизительно 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и т. д.) сахаров в третьем субдомене содержат 2’-F. В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 50% сахаров в третьем субдомене содержат 2’-F. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2’-$N(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2’-NH_2. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) бициклических сахаров, например сахаров LNA. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) ациклических сахаров (например, сахаров UNA).

[00516] В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 1-95% (например, не более чем приблизительно 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и т. д.) сахаров в третьем субдомене содержат 2’-MOE. В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 50% сахаров в третьем субдомене содержат 2’-MOE. В некоторых вариантах осуществления ни один из сахаров в третьем субдомене не содержит 2’-MOE.

[00517] В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10 (например, приблизительно 5, 6, 7,

8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) межнуклеотидных связей в третьем субдомене представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь в третьем субдомене независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная или хиральная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная или хиральная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления модифицированная или хиральная межнуклеотидная связь представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь, например, n001. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в третьем субдомене характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых

вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в третьем субдомене характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) фосфотиоатных межнуклеотидных связей в третьем субдомене характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая из них независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в третьем субдомене представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая из них независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) фосфотиоатных межнуклеотидных связей в третьем субдомене представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных

межнуклеотидных связей в третьем субдомене представляют собой *Sp*. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) фосфотиоатных межнуклеотидных связей в третьем субдомене представляют собой *Sp*. В некоторых вариантах осуществления количество составляет одну или несколько. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 2 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 3 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 4 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 5 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 6 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 7 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 8 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 9 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 10 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 11 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 12 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 13 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 14 или больше. В некоторых вариантах осуществления количество составляет 15 или больше. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет

по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь, связывающая два нуклеозида третьего субдомена, независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь третьего субдомена связана с двумя нуклеозидами третьего субдомена. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с нуклеозидом в третьем субдомене и нуклеозидом во втором субдомене, может надлежащим образом считаться межнуклеотидной связью третьего субдомена. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с нуклеозидом в третьем субдомене и нуклеозидом во втором субдомене, представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь; в некоторых вариантах осуществления она представляет собой хиральную межнуклеотидную связь; в некоторых вариантах осуществления она характеризуется контролируемой хиральностью; в некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p; в некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p.

[00518] В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит определенный уровень *R*p-межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех межнуклеотидных связей в третьем субдомене. В некоторых вариантах осуществления

уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех хиральных межнуклеотидных связей в третьем субдомене. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет приблизительно, например, приблизительно 5-100%, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д. всех межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью в третьем субдомене. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 5%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 10%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 15%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 20%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем

приблизительно 25%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 35%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 45%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно или не более чем приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 1-5, например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 межнуклеотидных связей, независимо представляют собой хиральные *R*p-межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 1. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 2. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 3. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 5. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 6. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 7. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 8. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 9. В некоторых вариантах осуществления количество составляет приблизительно или не более чем приблизительно 10.

[00519] В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь в третьем субдомене независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая из них независимо представляет собой *S*p или *R*p. В некоторых вариантах осуществления высокий уровень имеет *S*p, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь в третьем субдомене характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько, например, приблизительно 1-5 (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) из них, представляют собой *R*p.

[00520] В некоторых вариантах осуществления, как проиллюстрировано в

определенных примерах, третий субдомен содержит одну или несколько не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей, каждая из которых необязательно и независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления количество не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей в третьем субдомене составляет приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 2. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 3. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 5. В некоторых вариантах осуществления две или более не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления никакие две не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи не являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления все не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи в третьем субдомене являются последовательными (например, 3 последовательные не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи). В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь или две или более (например, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4 и т. д.) последовательных не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей находятся на 3’-конце третьего субдомена. В некоторых

вариантах осуществления последние две, или три, или четыре межнуклеотидные связи третьего субдомена содержат по меньшей мере одну межнуклеотидную связь, отличную от не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления последние две, или три, или четыре межнуклеотидные связи третьего субдомена содержат по меньшей мере одну межнуклеотидную связь, отличную от n001. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида третьего субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида третьего субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида третьего субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *R*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида третьего субдомена, представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида третьего субдомена, представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления последние два нуклеозида третьего субдомена представляют собой последние два нуклеозида второго домена. В некоторых вариантах осуществления последние два нуклеозида третьего субдомена представляют собой последние два нуклеозида олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида третьего субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида третьего субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида третьего субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *R*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида третьего субдомена, представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида третьего субдомена, представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь, такую как n001. В некоторых

вариантах осуществления она характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления последняя и/или предпоследняя межнуклеотидная связь олигонуклеотида представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь, такую как фосфорилгуанидиновая межнуклеотидная связь, подобная n001. В некоторых вариантах осуществления она характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p.

[00521] В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит одну или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен не содержит природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с N_{-2} и N_{-3}, представляет собой природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-3} представляет собой 2'-F-модифицированный сахар, а сахар N_{-2} представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R не представляет собой –H (например, 2'-OMe-модифицированный сахар). В некоторых вариантах осуществления среди всех межнуклеотидных связей, связанных с двумя нуклеозидами третьего субдомена, одна представляет собой природную фосфатную связь (например, между N_{-2} и N_{-3}, как описано в данном документе), одна представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *R*p-межнуклеотидную связь, такую как фосфорилгуанидиновая межнуклеотидная связь n001 (например, последняя или предпоследняя межнуклеотидная связь олигонуклеотида), а все остальные представляют собой *S*p-фосфотиоатные межнуклеотидные связи.

[00522] В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит 5'-концевую часть, например часть длиной приблизительно 1-20, 1-15, 1-10, 1-8, 1-5, 1-3, 3-8 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть имеет длину приблизительно 1-3 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет одно нуклеиновое основание. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 2 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 3 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 4 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 5 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 6 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 7 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 8 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 9

нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 10 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит 5'-концевое нуклеиновое основание третьего субдомена. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит 3'-концевую часть и 5'-концевую часть или состоит из них. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит 5'-концевое нуклеиновое основание третьего субдомена. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть третьего субдомена связана со вторым субдоменом.

[00523] В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит один или несколько сахаров с двумя 2'-H (например, сахаров природной ДНК). В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит один или несколько сахаров с 2'-OH (например, сахаров природной РНК). В некоторых вариантах осуществления один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1-15, 1-10, 3-8 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) сахаров в 5'-концевой части независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в 5'-концевой части независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар независимо является модифицированным сахаром. В некоторых вариантах осуществления модифицированные сахара независимо выбраны из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

[00524] В некоторых вариантах осуществления один или несколько модифицированных сахаров независимо содержат 2'-F или 2'-OR, где R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления один или несколько модифицированных сахаров независимо представляют собой 2'-F или 2'-OMe. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар в 5'-концевой части независимо представляет собой бициклический сахар (например, сахар LNA) или сахар с модификацией 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых

вариантах осуществления каждый модифицированный сахар в 5'-концевой части независимо представляет собой бициклический сахар (например, сахар LNA) или сахар с модификацией 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар в 5'-концевой части независимо представляет собой сахар с модификацией 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил.

[00525] В некоторых вариантах осуществления по сравнению с 3'-концевой частью 5'-концевая часть содержит более высокий уровень (по количеству и/или процентной доле) 2'-F-модифицированных сахаров и/или сахаров, содержащих два 2'-H (например, сахаров природной ДНК), и/или более низкий уровень (по количеству и/или процентной доле) других типов модифицированных сахаров, например, бициклических сахаров и/или сахаров с модификациями 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления по сравнению с 3'-концевой частью 5'-концевая часть содержит более высокий уровень 2'-F-модифицированных сахаров и/или более низкий уровень 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления по сравнению с 3'-концевой частью 5'-концевая часть содержит более высокий уровень 2'-F-модифицированных сахаров и/или более низкий уровень 2'-OMe-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления по сравнению с 3'-концевой частью 5'-концевая часть содержит более высокий уровень сахаров природной ДНК и/или более низкий уровень 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления по сравнению с 3'-концевой частью 5'-концевая часть содержит более высокий уровень сахаров природной ДНК и/или более низкий уровень 2'-OMe-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит низкие уровни (например, не более чем 50%, 40%, 30%, 25%, 20% или 10% или не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) модифицированных сахаров, которые представляют собой бициклические сахара или сахара, содержащие 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, метил). В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть не содержит модифицированных сахаров, которые представляют собой бициклические сахара или сахара, содержащие 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, метил).

[00526] В некоторых вариантах осуществления один или несколько модифицированных сахаров независимо содержат 2'-F. В некоторых вариантах осуществления ни один из модифицированных сахаров не содержит 2'-OMe или других модификаций 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар 5'-концевой части независимо содержит два 2'-H или модификацию 2'-F. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит 1, 2, 3, 4 или 5 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит 1-3 2'-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит 1-3 сахара природной ДНК.

[00527] В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей 5'-концевой части независимо представлены модифицированной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей 5'-концевой части независимо представлены хиральной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей 5'-концевой части независимо представлены межнуклеотидной связью с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей 5'-концевой части представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей в 5'-концевой части представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь 5'-концевой части представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит более высокий уровень (по количеству и/или процентной доле) *R*p-межнуклеотидных связей и/или природных фосфатных связей по сравнению с 3'-концевой частью.

[00528] В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит одно или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) ошибочных спариваний оснований, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть содержит одну или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) неоднозначных пар

оснований, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевая часть на приблизительно 60-100% (например, 66%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше) комплементарна нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 60% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 70% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 75% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 80% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 90% или больше.

[00529] В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит 3'-концевую часть, например часть длиной приблизительно 1-20, 1-15, 1-10, 1-8, 1-4, 3-8 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления 3'-концевая часть имеет длину приблизительно 3-6 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет одно нуклеиновое основание. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 2 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 3 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 4 нуклеиновых основания. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 5 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 6 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 7 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 8 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 9 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления длина составляет 10 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления 3'-концевая часть содержит 3'-концевое нуклеиновое основание третьего субдомена.

[00530] В некоторых вариантах осуществления 3'-концевая часть содержит один или несколько сахаров с двумя 2'-H (например, сахаров природной ДНК). В некоторых вариантах осуществления 3'-концевая часть содержит один или несколько сахаров с 2'-OH (например, сахаров природной РНК). В некоторых вариантах осуществления один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1-15, 1-10, 3-8 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) сахаров в 3'-концевой части независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-

100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в 3’-концевой части независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар независимо является модифицированным сахаром. В некоторых вариантах осуществления модифицированные сахара независимо выбраны из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2’-OR или сахара с модификацией 2’-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

[00531] В некоторых вариантах осуществления один или несколько модифицированных сахаров независимо содержат 2’-F или 2’-OR, где R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления один или несколько модифицированных сахаров независимо представляют собой 2’-F или 2’-OMe. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар в 3’-концевой части независимо представляет собой бициклический сахар (например, сахар LNA) или сахар с модификацией 2’-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар в 3’-концевой части независимо представляет собой бициклический сахар (например, сахар LNA) или сахар с модификацией 2’-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар в 3’-концевой части независимо представляет собой сахар с модификацией 2’-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил.

[00532] В некоторых вариантах осуществления один или несколько сахаров в 3’-концевой части независимо содержат модификацию 2’-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2’–O–L^B–4’. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в 3’-концевой части независимо содержит модификацию 2’-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2’–O–L^B–4’. В некоторых вариантах осуществления L^B представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^B представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в 3’-концевой части независимо содержит 2’-OMe.

[00533] В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных

связей 3’-концевой части независимо представлены модифицированной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей 3’-концевой части независимо представлены хиральной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей 3’-концевой части независимо представлены межнуклеотидной связью с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей 3’-концевой части представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей в 3’-концевой части представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь 3’-концевой части представляет собой *S*p.

[00534] В некоторых вариантах осуществления 3’-концевая часть содержит одно или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) ошибочных спариваний оснований, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 3’-концевая часть содержит одну или несколько (например, приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) неоднозначных пар оснований, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 3’-концевая часть на приблизительно 60-100% (например, 66%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше) комплементарна нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 60% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 70% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 75% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 80% или больше. В некоторых вариантах осуществления комплементарность составляет 90% или больше.

[00535] В некоторых вариантах осуществления третий субдомен привлекает белок, такой как белок ADAR, например, ADAR1, ADAR2 и т. д., способствует его привлечению или участвует в его привлечении. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен привлекает белок, такой как белок ADAR, или способствует взаимодействиям с ним или участвует во взаимодействиях с ним. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен контактирует с РНК-связывающим доменом (RBD) ADAR. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен контактирует с каталитическим доменом ADAR, который обладает дезаминазной активностью. В некоторых вариантах

осуществления третий субдомен контактирует с доменом, который обладает дезаминазной активностью ADAR1. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен контактирует с доменом, который обладает дезаминазной активностью ADAR2. В некоторых вариантах осуществления различные нуклеиновые основания, сахара и/или межнуклеотидные связи третьего субдомена могут взаимодействовать с одним или несколькими остатками белков, например белков ADAR.

[00536] Как показано в данном документе, контроль хиральности атома фосфора в составе связи в хиральных межнуклеотидных связях можно использовать в олигонуклеотидах для обеспечения различных свойств и/или форм активности. В некоторых вариантах осуществления *R*p-межнуклеотидная связь (например, *R*p-фосфотиоатная межнуклеотидная связь), *S*p-межнуклеотидная связь (например, *R*p-фосфотиоатная межнуклеотидная связь) или межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности (например, фосфотиоатная межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности) находится в одном или нескольких из положений -8, -7, -6, -5, -4, -3, -2, -1, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7 и +8 относительно нуклеозида, противоположного аденозину-мишени ("+" отсчитывают от нуклеозида в направлении 5'-конца олигонуклеотида, при этом межнуклеотидная связь в положении +1 является межнуклеотидной связью между нуклеозидом, противоположным аденозину-мишени, и его ближайшим с 5'-стороны нуклеозидом (например, является межнуклеотидной связью, связанной с 5'-атомом углерода нуклеозида, противоположного аденозину-мишени, или находится между N_1 и N_0 в 5'-$N_1N_0N_{-1}$-3', где, как описано в данном документе, N_0 представляет собой нуклеозид, противоположный аденозину-мишени), и "-" отсчитывают от нуклеозида в направлении 3'-конца олигонуклеотида, при этом межнуклеотидная связь в положении -1 является межнуклеотидной связью между нуклеозидом, противоположным аденозину-мишени, его ближайшим с 3'-стороны нуклеозидом (например, является межнуклеотидной связью, связанной с 3'-атомом углерода нуклеозида, противоположного аденозину-мишени, или находится между N_{-1} и N_0 в 5'-$N_1N_0N_{-1}$-3', где, как описано в данном документе, N_0 представляет собой нуклеозид, противоположный аденозину-мишени)). В некоторых вариантах осуществления *R*p-межнуклеотидная связь (например, *R*p-фосфотиоатная межнуклеотидная связь) находится в одном или нескольких из положений -8, -7, -6, -5, -4, -3, -2, -1, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7 и +8 относительно нуклеозида, противоположного аденозину-мишени. В некоторых вариантах осуществления *R*p-межнуклеотидная связь (например, *R*p-фосфотиоатная межнуклеотидная связь) находится в одном или нескольких из положений -2, -1, +3, +4, +5, +6, +7 и +8 относительно нуклеозида, противоположного аденозину-мишени. В

некоторых вариантах осуществления *S*p-межнуклеотидная связь (например, *S*p-фосфотиоатная межнуклеотидная связь) находится в одном или нескольких из положений -8, -7, -6, -5, -4, -3, -2, -1, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7 и +8 относительно нуклеозида, противоположного аденозину-мишени. В некоторых вариантах осуществления *S*p-межнуклеотидная связь (например, *S*p-фосфотиоатная межнуклеотидная связь) находится в одном или нескольких из положений -2, -1, +3, +4, +5, +6, +7 и +8 относительно нуклеозида, противоположного аденозину-мишени. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности (например, фосфотиоатная межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности) находится в одном или нескольких из положений -8, -7, -6, -5, -4, -3, -2, -1, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7 и +8 относительно нуклеозида, противоположного аденозину-мишени. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности (например, фосфотиоатная межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности) находится в одном или нескольких из положений -2, -1, +3, +4, +5, +6, +7 и +8 относительно нуклеозида, противоположного аденозину-мишени.

[00537] В некоторых вариантах осуществления Rp находится в положении +8. В некоторых вариантах осуществления Rp находится в положении +7. В некоторых вариантах осуществления Rp находится в положении -6. В некоторых вариантах осуществления Rp находится в положении +5. В некоторых вариантах осуществления Rp находится в положении +4. В некоторых вариантах осуществления Rp находится в положении +3. В некоторых вариантах осуществления Rp находится в положении +2. В некоторых вариантах осуществления Rp находится в положении +1. В некоторых вариантах осуществления Rp находится в положении -1. В некоторых вариантах осуществления Rp находится в положении -2. В некоторых вариантах осуществления Rp находится в положении -3. В некоторых вариантах осуществления Rp находится в положении -4. В некоторых вариантах осуществления Rp находится в положении -5. В некоторых вариантах осуществления Rp находится в положении -6. В некоторых вариантах осуществления Rp находится в положении -7. В некоторых вариантах осуществления Rp находится в положении -8. В некоторых вариантах осуществления Rp представляет собой конфигурацию фосфотиоатной межнуклеотидной связи с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления Sp находится в положении +8. В некоторых вариантах осуществления Sp находится в положении +7. В некоторых вариантах осуществления Sp находится в положении -6. В некоторых вариантах осуществления Sp находится в положении +5. В некоторых вариантах осуществления Sp находится в положении +4. В некоторых вариантах осуществления Sp

находится в положении +3. В некоторых вариантах осуществления Sp находится в положении +2. В некоторых вариантах осуществления Sp находится в положении +1. В некоторых вариантах осуществления Sp находится в положении -1. В некоторых вариантах осуществления Sp находится в положении -2. В некоторых вариантах осуществления Sp находится в положении -3. В некоторых вариантах осуществления Sp находится в положении -4. В некоторых вариантах осуществления Sp находится в положении -5. В некоторых вариантах осуществления Sp находится в положении -6. В некоторых вариантах осуществления Sp находится в положении -7. В некоторых вариантах осуществления Sp находится в положении -8. В некоторых вариантах осуществления Sp представляет собой конфигурацию фосфотиоатной межнуклеотидной связи с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности находится в положении +8. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности находится в положении +7. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности находится в положении -6. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности находится в положении +5. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности находится в положении +4. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности находится в положении +3. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности находится в положении +2. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности находится в положении +1. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности находится в положении -1. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности находится в положении -2. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности находится в положении -3. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности находится в положении -4. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности находится в положении -5. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности находится в положении -6. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности находится в положении -7. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности находится в положении -8. В некоторых вариантах осуществления

межнуклеотидная связь без контролируемой хиральности представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь без контролируемой хиральности.

[00538] В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) *R*p-межнуклеотидных связей (например, *R*p-фосфотиоатных межнуклеотидных связей). В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) *S*p-межнуклеотидных связей (например, *S*p-фосфотиоатных межнуклеотидных связей). В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей без контролируемой хиральности (например, фосфотиоатных межнуклеотидных связей без контролируемой хиральности). В некоторых вариантах осуществления такие межнуклеотидные связи являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% или все межнуклеотидные связи в первом домене характеризуются контролируемой хиральностью и представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% или все фосфотиоатные межнуклеотидные связи в первом домене характеризуются контролируемой хиральностью и представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) *R*p-межнуклеотидных связей (например, *R*p-фосфотиоатных межнуклеотидных связей). В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) *S*p-межнуклеотидных связей (например, *S*p-фосфотиоатных межнуклеотидных связей). В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей без контролируемой хиральности (например, фосфотиоатных межнуклеотидных связей без контролируемой хиральности). В некоторых вариантах осуществления такие межнуклеотидные связи являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% или все межнуклеотидные связи во втором домене характеризуются контролируемой хиральностью и представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% или все фосфотиоатные межнуклеотидные связи во втором домене характеризуются контролируемой хиральностью и представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6,

7, 8, 9 или 10) *R*p-межнуклеотидных связей (например, *R*p-фосфотиоатных межнуклеотидных связей). В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) *S*p-межнуклеотидных связей (например, *S*p-фосфотиоатных межнуклеотидных связей). В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) межнуклеотидных связей без контролируемой хиральности (например, фосфотиоатных межнуклеотидных связей без контролируемой хиральности). В некоторых вариантах осуществления такие межнуклеотидные связи являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления такие межнуклеотидные связи находятся в 3'-концевой части первого субдомена.

[00539] В некоторых вариантах осуществления в представленных олигонуклеотидах и композициях на их основе используются одна или несколько природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды или их части (например, первые домены, вторые домены, первые субдомены, вторые субдомены, третьи субдомены и т. д.) содержат один или несколько (например, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 или 50 или больше) природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды или их части (например, первые домены, вторые домены, первые субдомены, вторые субдомены, третьи субдомены и т. д.) содержат две или более (например, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 или 50 или больше) последовательных природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды или их части (например, первые домены, вторые домены, первые субдомены, вторые субдомены, третьи субдомены и т. д.) содержат не более чем приблизительно, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 или 50 природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды или их части (например, первые домены, вторые домены, первые субдомены, вторые субдомены, третьи субдомены и т. д.) содержат не более чем 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 или 50 последовательных природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% или все межнуклеотидные связи в представленных олигонуклеотидах или их частях (например, первых доменах, вторых

доменах, первых субдоменах, вторых субдоменах, третьих субдоменах и т. д.) представляют собой природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% или все межнуклеотидные связи в представленных олигонуклеотидах или их частях (например, первых доменах, вторых доменах, первых субдоменах, вторых субдоменах, третьих субдоменах и т. д.) не представляют собой природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% или все межнуклеотидные связи в представленных олигонуклеотидах или их частях (например, первых доменах, вторых доменах, первых субдоменах, вторых субдоменах, третьих субдоменах и т. д.) не представляют собой последовательные природные фосфатные связи.

[00540] В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды или их части содержат одну или несколько природных фосфатных связей и одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды или их части содержат одну или несколько природных фосфатных связей и одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды или их части (например, первые домены, вторые домены, первые субдомены, вторые субдомены, третьи субдомены и т. д.) содержат не более чем приблизительно, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 или 50 природных фосфатных связей, каждая из которых независимо связана с двумя сахарами, не содержащими модификацию 2'-OR, где R является таким, как описано в данном документе, но не представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды или их части (например, первые домены, вторые домены, первые субдомены, вторые субдомены, третьи субдомены и т. д.) содержат не более чем 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 или 50 последовательных природных фосфатных связей, каждая из которых независимо связана с двумя сахарами, не содержащими модификацию 2'-OR, где R является таким, как описано в данном документе, но не представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды или их части (например, первые домены, вторые домены, первые субдомены, вторые субдомены, третьи субдомены и т. д.) содержат не более чем приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,

11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 или 50 природных фосфатных связей, каждая из которых независимо связана с двумя 2'-F-модифицированными сахарами. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды или их части (например, первые домены, вторые домены, первые субдомены, вторые субдомены, третьи субдомены и т. д.) содержат не более чем 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 или 50 последовательных природных фосфатных связей, каждая из которых независимо связана с двумя 2'-F-модифицированными сахарами. В некоторых вариантах осуществления в олигонуклеотидах или их частях (например, в первых доменах, вторых доменах, первых субдоменах, вторых субдоменах, третьих субдоменах и т. д.) не более чем приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 или 50, например не более чем 2, не более чем 3, не более чем 4, не более чем 5 и т. д., межнуклеотидных связей, которые связаны с двумя сахарами, не содержащими модификацию 2'-OR, где R является таким, как описано в данном документе, но не представляет собой −H, представляют собой природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления в олигонуклеотидах или их частях (например,в первых доменах, вторых доменах, первых субдоменах, вторых субдоменах, третьих субдоменах и т. д.) не более чем приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 или 50, например не более чем 2, не более чем 3, не более чем 4, не более чем 5 и т. д., межнуклеотидных связей, которые связаны с двумя 2'-F-модифицированными сахарами, представляют собой природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления в олигонуклеотидах или их частях (например, в первых доменах, вторых доменах, первых субдоменах, вторых субдоменах, третьих субдоменах и т. д.) не более чем приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%, например не более чем 10%, не более чем 15%, не более чем 20%, не более чем 25%, не более чем приблизительно 30%, не более чем приблизительно 40%, не более чем 50% и т. д., межнуклеотидных связей, которые связаны с двумя сахарами, не содержащими модификацию 2'-OR, где R является таким, как описано в данном документе, но не представляет собой −H, представляют собой природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления в олигонуклеотидах или их частях (например, в первых доменах, вторых доменах, первых субдоменах, вторых субдоменах, третьих субдоменах и т. д.) не более чем приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%, например не более чем 10%, не более чем 15%, не более чем 20%, не более чем 25%, не более чем

приблизительно 30%, не более чем приблизительно 40%, не более чем 50% и т. д., межнуклеотидных связей, которые связаны с двумя 2'-F-модифицированными сахарами, представляют собой природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления в олигонуклеотидах или их частях (например, в первых доменах, вторых доменах, первых субдоменах, вторых субдоменах, третьих субдоменах и т. д.) не более чем приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 или 50, например не более чем 2, не более чем 3, не более чем 4, не более чем 5 и т. д., последовательных межнуклеотидных связей, которые связаны с двумя сахарами, не содержащими модификацию 2'-OR, где R является таким, как описано в данном документе, но не представляет собой −H, представляют собой природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления в олигонуклеотидах или их частях (например,в первых доменах, вторых доменах, первых субдоменах, вторых субдоменах, третьих субдоменах и т. д.) не более чем приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 или 50, например не более чем 2, не более чем 3, не более чем 4, не более чем 5 и т. д., последовательных межнуклеотидных связей, которые связаны с двумя 2'-F-модифицированными сахарами, представляют собой природные фосфатные связи.

[00541] В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в одном или нескольких из положений -8, -7, -6, -5, -4, -3, -2, -1, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7 и +8 относительно нуклеозида, противоположного аденозину-мишени. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в одном или нескольких из положений -1 и +1. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в положениях -1 и +1. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в положении -1. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в положении +1. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в положении +8. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в положении +7. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в положении -6. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в положении +5. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в положении +4. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в положении +3. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в положении +2. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в положении -2. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в положении -3. В

некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в положении -4. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в положении -5. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в положении -6. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в положении -7. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в положении -8. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в положении -1, а модифицированная межнуклеотидная связь находится в положении +1. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь находится в положении +1, а модифицированная межнуклеотидная связь находится в положении -1. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой Sp. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой Sp-фосфотиоатную межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой Rp. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой Rp-фосфотиоатную межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит не более 2 природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит не более 1 природной фосфатной связи. В некоторых вариантах осуществления одна природная фосфатная связь может использоваться в различных положениях олигонуклеотида или его части (например, первого домена, второго домена, первого субдомена, второго субдомена, третьего субдомена и т. д.).

[00542] В некоторых вариантах осуществления конкретные типы сахаров используются в конкретных положениях олигонуклеотидов или их частей. Например, в некоторых вариантах осуществления первый домен содержит ряд 2'-F-модифицированных сахаров (и необязательно ряд 2'-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой −H, в некоторых вариантах осуществления на более низких уровнях, чем 2'-F-модифицированных сахаров), первый субдомен содержит ряд 2'-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой −H (например, 2'-OMe-модифицированных сахаров; и необязательно ряд 2'-F-сахаров, в некоторых вариантах осуществления на более низких уровнях, чем 2'-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой −H), второй

домен содержит один или несколько сахаров природной ДНК (без замещения в 2'-положении) и/или один или несколько 2'-F-модифицированных сахаров, и/или третий субдомен содержит ряд 2'-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой −H (например, 2'-OMe-модифицированных сахаров; и необязательно ряд 2'-F-сахаров, в некоторых вариантах осуществления на более низких уровнях, чем 2'-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой −H). В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахаров находится независимо в одном или нескольких из положений -8, -7, -6, -5, -4, -3, -2, -1, 0, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7 и +8 относительно нуклеозида, противоположного аденозину-мишени ("+" отсчитывают от нуклеозида в направлении 5'-конца олигонуклеотида, "-" отсчитывают от нуклеозида в направлении 3'-конца олигонуклеотида, при этом положение 0 является положением нуклеозида, противоположного аденозину-мишени, например: 5'- … $N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}N_{-2}$….3'). В некоторых вариантах осуществления конкретные типы сахаров независимо находятся в одном или нескольких из положений -5, -4, -3, -2, -1, 0, +1, +2, +3, +4 и +5. В некоторых вариантах осуществления конкретные типы сахаров независимо находятся в одном или нескольких из положений -3, -2, -1, 0, +1, +2 и +3. В некоторых вариантах осуществления конкретные типы сахаров независимо находятся в одном или нескольких из положений -2, -1, 0, +1 и +2. В некоторых вариантах осуществления конкретные типы сахаров независимо находятся в одном или нескольких из положений -1, 0 и +1. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара находится в положении +8. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара находится в положении +7. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара находится в положении +6. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара находится в положении +5. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара находится в положении +4. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара находится в положении +3. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара находится в положении +2. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара находится в положении +1. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара находится в положении 0. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара находится в положении -8. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара находится в положении -7. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара находится в положении -6. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара находится в положении -5. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара находится в положении -4. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара находится в положении -3. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара находится в положении -2.

В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара находится в положении -1. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара независимо представляет собой сахар, выбранный из сахара природной ДНК (два 2'-H при 2'-атоме углерода), 2'-OMe-модифицированного сахара и 2'-F-модифицированного сахара. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара независимо представляет собой сахар, выбранный из сахара природной ДНК (два 2'-H при 2'-атоме углерода) и 2'-OMe-модифицированного сахара. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара независимо представляет собой сахар, выбранный из сахара природной ДНК (два 2'-H при 2'-атоме углерода) и 2'-F-модифицированного сахара, например, для сахаров в положении 0, -1 и/или +1. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара представляет собой сахар природной ДНК (два 2'-H при 2'-атоме углерода), например, в положении -1, 0 или +1. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара представляет собой 2'-F-модифицированный сахар, например, в положении -8, -7, -6, -5, -4, -3, -2, -1, 0, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7 и/или +8. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара представляет собой 2'-F-модифицированный сахар, например, в положении -8, -7, -6, -5, -4, -3, -2, +2, +3, +4, +5, +6, +7 и/или +8. В некоторых вариантах осуществления 2'-F-модифицированный сахар находится в положении -2. В некоторых вариантах осуществления 2'-F-модифицированный сахар находится в положении -3. В некоторых вариантах осуществления 2'-F-модифицированный сахар находится в положении -4. В некоторых вариантах осуществления 2'-F-модифицированный сахар находится в положении +2. В некоторых вариантах осуществления 2'-F-модифицированный сахар находится в положении +3. В некоторых вариантах осуществления 2'-F-модифицированный сахар находится в положении +4. В некоторых вариантах осуществления 2'-F-модифицированный сахар находится в положении +5. В некоторых вариантах осуществления 2'-F-модифицированный сахар находится в положении +6. В некоторых вариантах осуществления 2'-F-модифицированный сахар находится в положении +7. В некоторых вариантах осуществления 2'-F-модифицированный сахар находится в положении +8. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар, например, в положении -8, -7, -6, -5, -4, -3, -2, -1, 0, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7 и/или +8. В некоторых вариантах осуществления конкретный тип сахара представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар, например, в положении -8, -7, -6, -5, -4, -3, -2, +2, +3, +4, +5, +6, +7 и/или +8. В некоторых вариантах осуществления 2'-OMe-модифицированный сахар находится в положении -2. В некоторых вариантах осуществления 2'-OMe-модифицированный сахар находится в положении -3. В некоторых вариантах

осуществления 2’-OMe-модифицированный сахар находится в положении -4. В некоторых вариантах осуществления 2’-OMe-модифицированный сахар находится в положении +2. В некоторых вариантах осуществления 2’-OMe-модифицированный сахар находится в положении +3. В некоторых вариантах осуществления 2’-OMe-модифицированный сахар находится в положении +4. В некоторых вариантах осуществления 2’-OMe-модифицированный сахар находится в положении +5. В некоторых вариантах осуществления 2’-OMe-модифицированный сахар находится в положении +6. В некоторых вариантах осуществления 2’-OMe-модифицированный сахар находится в положении +7. В некоторых вариантах осуществления 2’-OMe-модифицированный сахар находится в положении +8. В некоторых вариантах осуществления сахар в положении 0 не представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар в положении 0 представляет собой сахар природной ДНК (два 2’-H при 2’-атоме углерода). В некоторых вариантах осуществления сахар в положении 0 не представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар в положении -1 не представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар в положении -2 не представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар в положении -3 не представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит один или несколько 2’-F-модифицированных сахаров и необязательно 2’-OR-модифицированных сахаров (в некоторых вариантах осуществления на более низких уровнях, чем 2’-F-модифицированных сахаров), где R является таким, как описано в данном документе, и не представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 2’-OR-модифицированных сахаров (в некоторых вариантах осуществления на более низких уровнях, чем 2’-F-модифицированных сахаров), где R является таким, как описано в данном документе, и не представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит 1, 2, 3 или 4 или 1 и не более чем 1, 2 и не более чем 2, 3 и не более чем 3, или 4 и не более чем 4 2’-OR-модифицированных сахара, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления первый, второй, третий и/или четвертый сахара первого домена независимо представляют собой 2’-OR-модифицированные сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления сахара, содержащие 2’-OR, являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательных сахаров на своем 5’-конце, где каждый сахар

независимо содержит 2’-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления 2’-OR представляет собой 2’-OMe. В некоторых вариантах осуществления 2’-OR представляет собой 2’-MOE. В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит один или несколько 2’-OR-модифицированных сахаров (в некоторых вариантах осуществления на более низких уровнях), где R является таким, как описано в данном документе, и не представляет собой −H, и необязательно 2’-F-модифицированных сахаров (в некоторых вариантах осуществления на более низких уровнях). В некоторых вариантах осуществления первый субдомен содержит один или несколько 2’-OR-модифицированных сахаров (в некоторых вариантах осуществления на более низких уровнях), где R является таким, как описано в данном документе, и не представляет собой −H, и необязательно 2’-F-модифицированных сахаров (в некоторых вариантах осуществления на более низких уровнях). В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит один или несколько 2’-OR-модифицированных сахаров (в некоторых вариантах осуществления на более низких уровнях), где R является таким, как описано в данном документе, и не представляет собой −H, и необязательно 2’-F-модифицированных сахаров (в некоторых вариантах осуществления на более низких уровнях; в некоторых вариантах осуществления на более высоких уровнях). В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательных 2’-F-модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% сахаров в третьем субдомене независимо содержат модификацию 2’-F. В некоторых вариантах осуществления первый 2’-F-модифицированный сахар в третьем субдомене (от 5’ до 3’) не является первым сахаром в третьем субдомене. В некоторых вариантах осуществления первый 2’-F-модифицированный сахар в третьем домене находится в положении -3 относительно нуклеозида, противоположного аденозину-мишени. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в третьем субдомене независимо является модифицированным сахаром. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в третьем субдомене независимо представляет собой модифицированный сахар, где модификация выбрана из 2’-F и 2’-OR, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления модификация выбрана из 2’-F и 2’-OMe. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар в третьем

субдомене независимо представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар в третьем субдомене независимо представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления один или несколько модифицированных сахаров в третьем субдомене независимо представляют собой 2'-OMe-модифицированный сахар, и один или несколько модифицированный сахаров в третьем субдомене независимо представляют собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар в третьем субдомене независимо представляет собой 2'-F-модифицированный сахар, за исключением первого сахара третьего субдомена, который в некоторых вариантах осуществления представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления третий субдомен содержит один или несколько 2'-OR-модифицированных сахаров (в некоторых вариантах осуществления на более низких уровнях), где R является таким, как описано в данном документе, и не представляет собой −H, и необязательно 2'-F-модифицированных сахаров (в некоторых вариантах осуществления на более низких уровнях). В некоторых вариантах осуществления 2'-OR представляет собой 2'-OMe. В некоторых вариантах осуществления 2'-OR представляет собой 2'-MOE.

Обеспечивающий редактирование участок

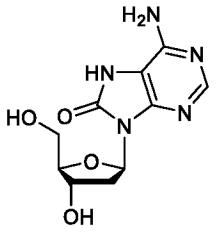
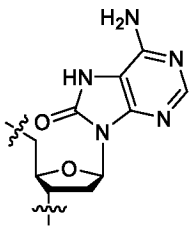
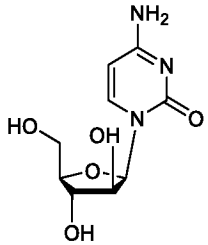
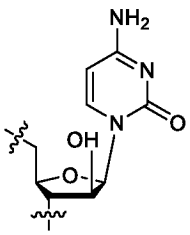
[00543] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды, содержащие обеспечивающие редактирование участки, например участки, содержащие 5'-$N_1N_0N_{-1}$−3', описанный в данном документе, или состоящие из него. В некоторых вариантах осуществления обеспечивающий редактирование участок представляет собой или содержит нуклеозид, противоположный аденозину-мишени (как правило при выравнивании последовательностей оснований олигонуклеотидов с последовательностями-мишенями с максимальной комплементарностью и/или при гибридизации олигонуклеотидов с нуклеиновыми кислотами-мишенями), и ближайшие к нему нуклеозиды. В некоторых вариантах осуществления обеспечивающий редактирование участок представляет собой или содержит три нуклеиновых основания, где нуклеиновое основание посередине представляет собой нуклеозид, противоположный аденозину-мишени. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, противоположный аденозину-мишени, представляет собой N_0, описанный в данном документе.

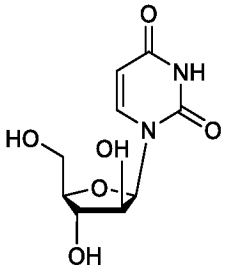
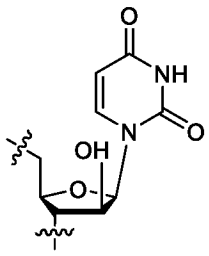
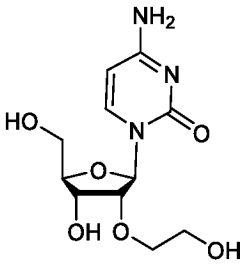
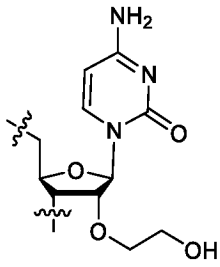
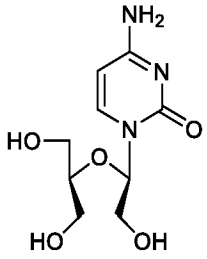
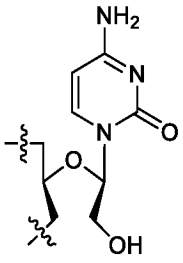
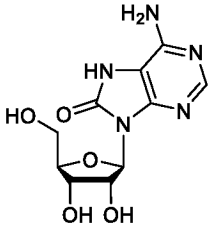
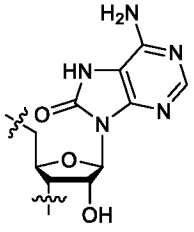
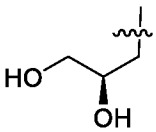
[00544] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание нуклеозида, противоположного аденозину-мишени (может называться BA_0), представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой модифицированное

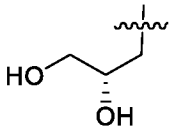
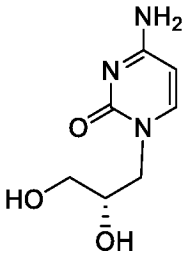
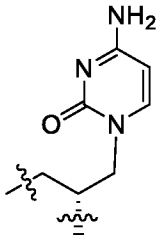
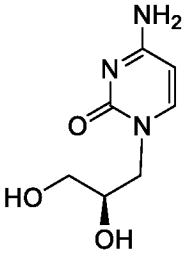
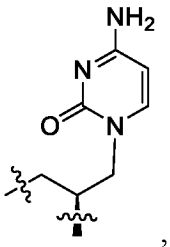
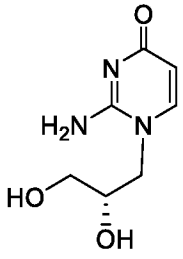
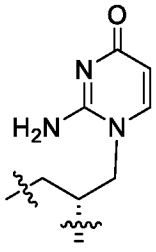
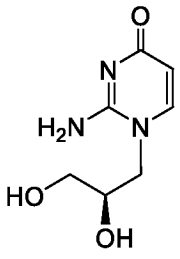
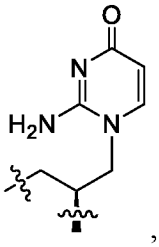
нуклеиновое основание, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание, например BA_0, представляет собой или содержит кольцо BA, которое имеет структуру BA-I, BA-I-a, BA-I-b, BA-II, BA-II-a, BA-II-b, BA-III, BA-III-a, BA-III-b, BA-IV, BA-IV-a, BA-IV-b, BA-V, BA-V-a, BA-V-b или BA-VI, или таутомер кольца BA, где нуклеиновое основание является необязательно замещенным или защищенным. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание является необязательно замещенным или защищенным или представляет собой необязательно замещенный или защищенный таутомер C, T, U, гипоксантина, b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b007U, b008U, b009U, b011U, b012U, b013U, b001A, b002A, b003A, b001G, b002G, b001C, b002C, b003C, b004C, b005C, b006C, b007C, b008C, b009C, b002I, b003I, b004I, b014I и zdnp. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание является необязательно замещенным или защищенным или представляет собой необязательно замещенный или защищенный таутомер zdnp, b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b007U, b008U, b009U, b001A, b002A, b003A, b001C, b002C, b003C, b002I, b003I или b001G. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_0 является необязательно замещенным или защищенным или представляет собой необязательно замещенный или защищенный таутомер C, zdnp, b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b007U, b008U, b009U, b001A, b002A, b003A, b001C, b002C, b003C, b002I, b003I или b001G, и сахар N_0 представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_0 является необязательно замещенным или защищенным или представляет собой необязательно замещенный или защищенный таутомер C, zdnp, b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b007U, b008U, b009U, b001A, b002A, b003A, b001C, b002C, b003C, b002I, b003I или b001G, и сахар N_0 представляет собой сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой U. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b001U. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b002U. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b003U. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b004U. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b005U. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b006U. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b007U. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b009U. В некоторых вариантах осуществления

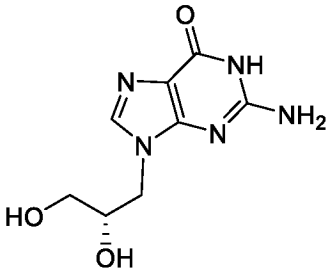
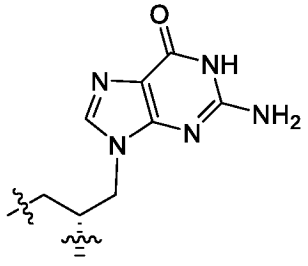
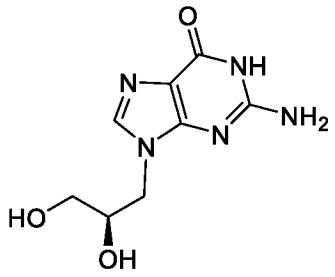
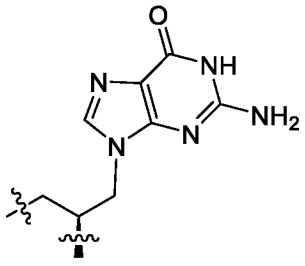
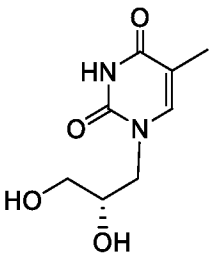
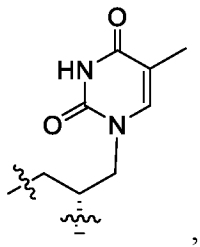
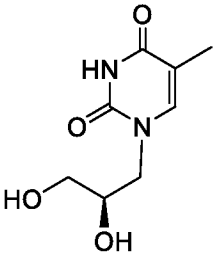
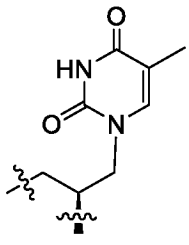
BA_0 представляет собой b011U. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b012U. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b013U. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b002A. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b003A. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b001C. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b002C. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b003C. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b004C. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b005C. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b006C. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b007C. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b008C. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b009C. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b002I. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b003I. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b004I. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b014I. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b001G. В некоторых вариантах осуществления BA_0 представляет собой b002G. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой сахар природной ДНК или замещенный сахар природной ДНК, один из 2'-H которого замещен −OH или −F, а другой 2'-H не является замещенным. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой ациклический сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой sm01. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой sm04. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой sm11. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой sm12. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой rsm13. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой rsm14. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой sm15. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой sm16. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой sm17. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой sm18. Среди прочего, в настоящем изобретении было подтверждено, что можно использовать различные модифицированные нуклеиновые основания и/или различные сахара в N_0 в олигонуклеотидах с получением форм редактирующей аденозин активности. В некоторых вариантах осуществления наблюдалось, что b001A в качестве BA_0 может

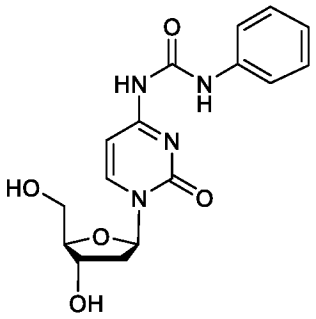
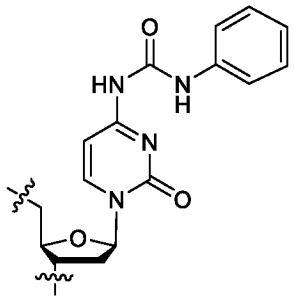
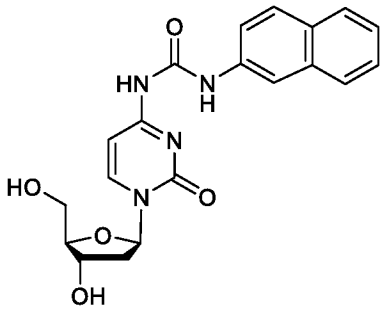
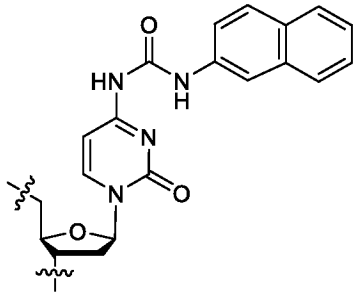
обеспечивать улучшенную эффективность редактирования аденозина по сравнению с эталонным нуклеиновым основанием (например, в сопоставимых условиях, в том числе при оценке в ином идентичных олигонуклеотидов в идентичных или сопоставимых анализах и т. д.). В некоторых вариантах осуществления наблюдалось, что b008U в качестве BA_0 может обеспечивать улучшенную эффективность редактирования аденозина. В некоторых вариантах осуществления эталонное нуклеиновое основание представляет собой U. В некоторых вариантах осуществления эталонное нуклеиновое основание представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления эталонное нуклеиновое основание представляет собой C.

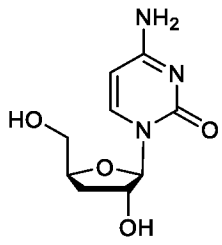
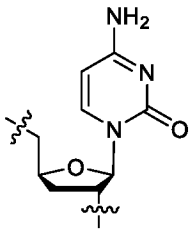
[00545] В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, противоположный аденозину-мишени, например N_0, представляет собой dC. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой rC. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой fC. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой dT. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой rT. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой fT. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой dU. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой rU. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой fU. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b001A (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой Csm15 (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой Usm15 (который при использовании в

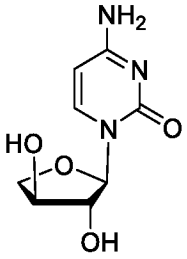
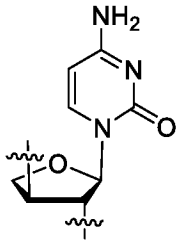
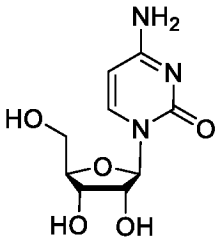
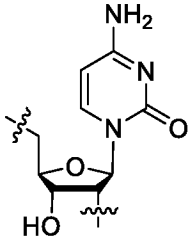
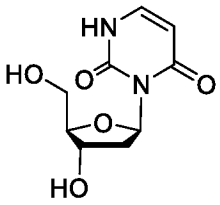
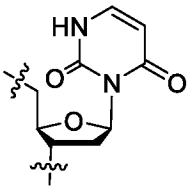
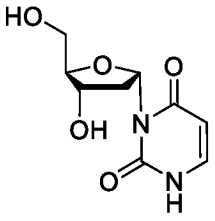
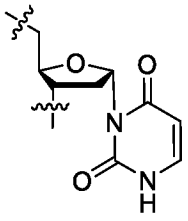
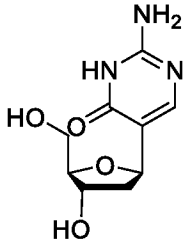
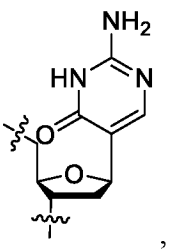
случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой rCsm13 (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой Csm04 (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b001rA (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой сахар (R)-GNA  . В некоторых вариантах осуществления сахар представляет

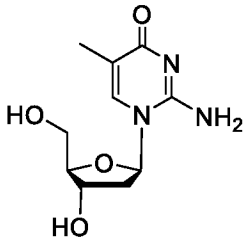
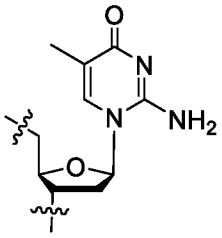
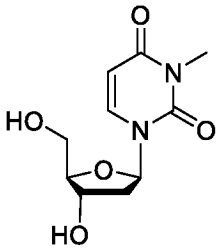
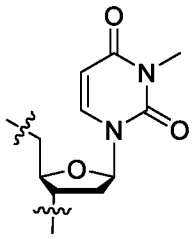
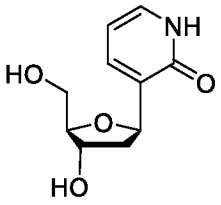
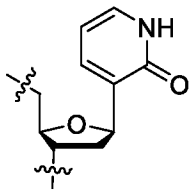
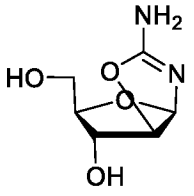
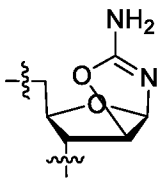
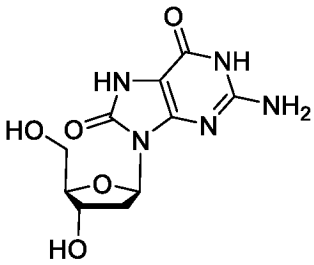
собой сахар (S)-GNA  . В некоторых вариантах осуществления он представляет собой S-GNA C, также называемый в данном документе Csm11 (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой R-GNA C, также называемый в данном документе Csm12 (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой S-GNA изо-C, также называемый в данном документе b009Csm11 (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой R-GNA изо-C, также называемый в данном документе b009Csm12 (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой S-GNA G, также называемый в данном документе Gsm11 (который при использовании в случае

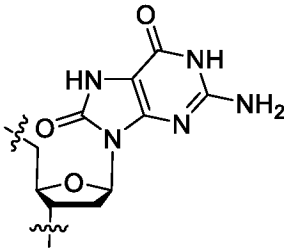
нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой R-GNA G, также называемый в данном документе Gsm12 (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой S-GNA T, также называемый в данном документе Tsm11 (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой R-GNA T, также называемый в данном документе Tsm12 (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b004C (который при использовании в

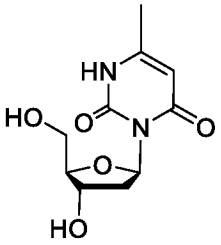
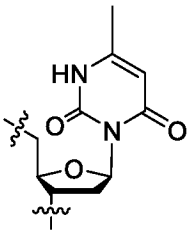
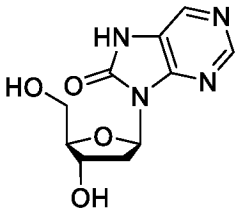
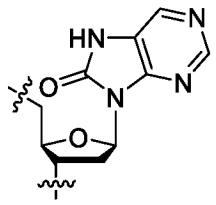
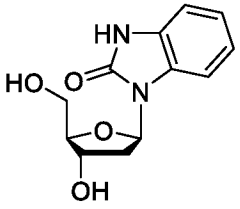
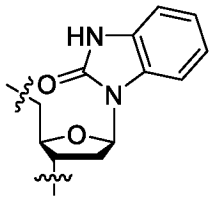
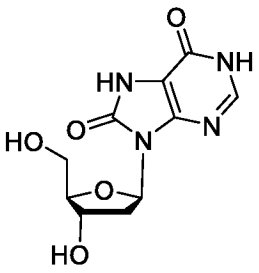
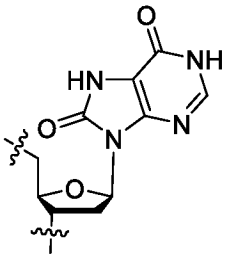
случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b007C (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное).

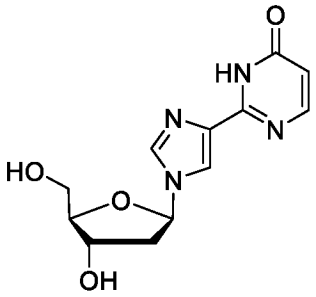
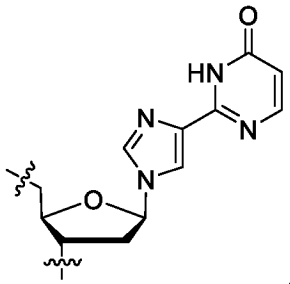
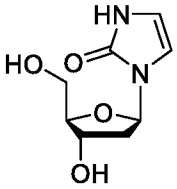
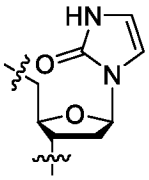
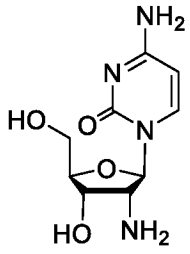
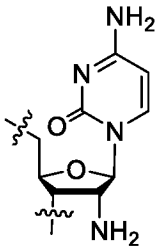
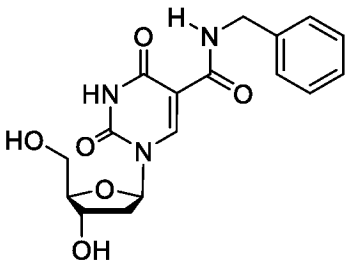
В некоторых вариантах осуществления он представляет собой Csm16 (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой Csm17 (который при использовании в случае

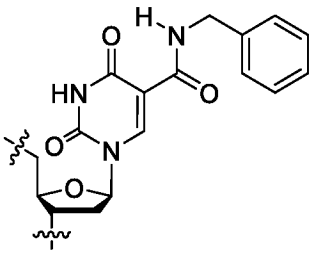
нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой rCsm14 (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b008U (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b010U (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b001C (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b008C (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи

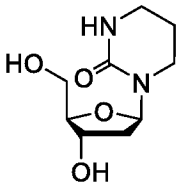
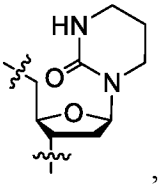
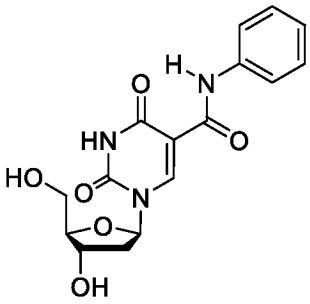
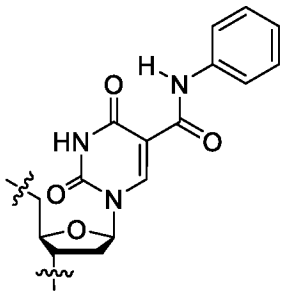
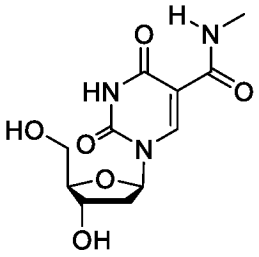
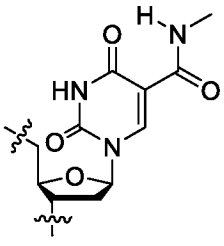
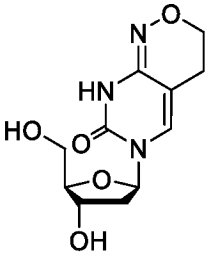
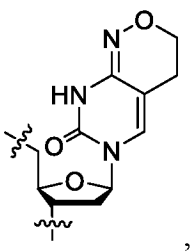
относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b011U (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b012U (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой нуклеозид с удаленным азотистым основанием. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой L010. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой L034 (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b002G (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или



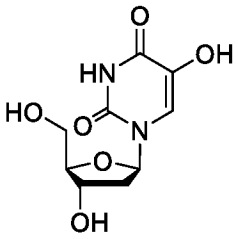
, если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b013U (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b002A (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b003A (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b004I (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b014I (который при использовании в

случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b009U (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой aC (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b001U (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или

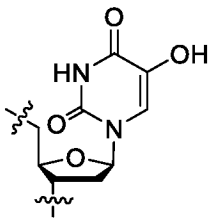


, если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b002U (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b003U (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b004U (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b005U (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано

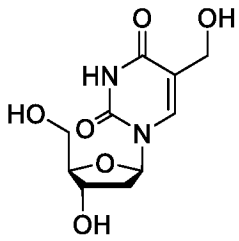
иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b006U (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к



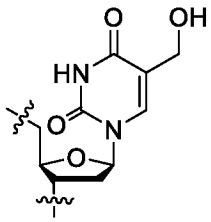
или



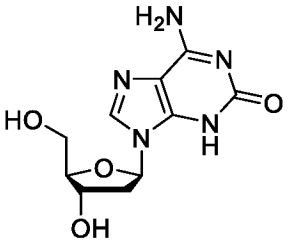
, если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b007U (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к



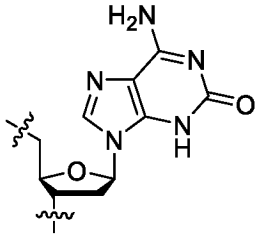
или



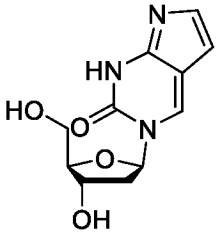
, если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b001G (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к



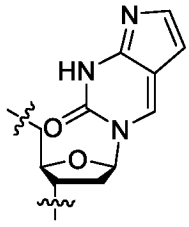
или



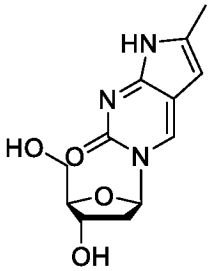
, если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b002C (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к



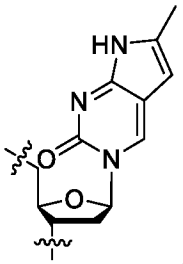
или



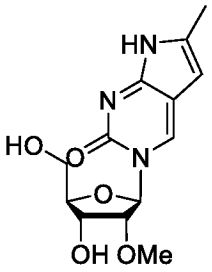
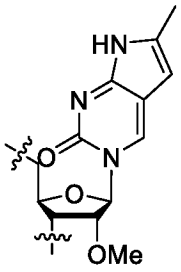
, если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b003C (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к



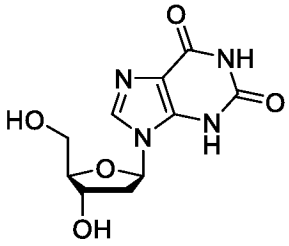
или



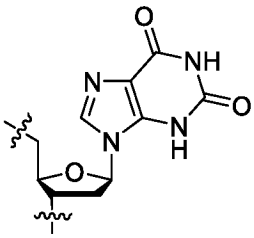
, если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b003mC (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к

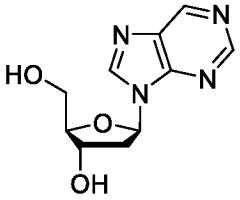
или , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b002I (который при использовании в случае



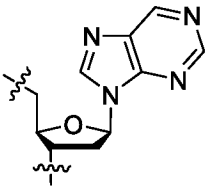
нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к или



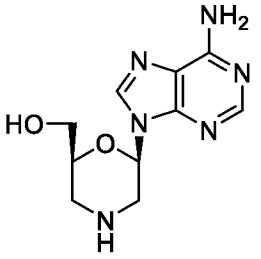
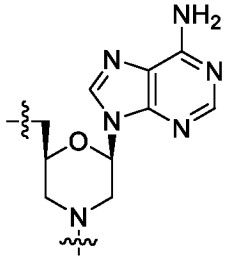
, если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой b003I (который при использовании в случае нуклеозида в



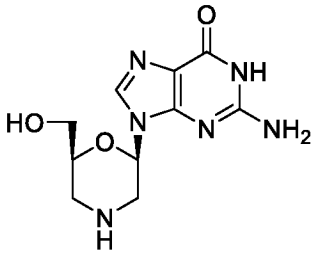
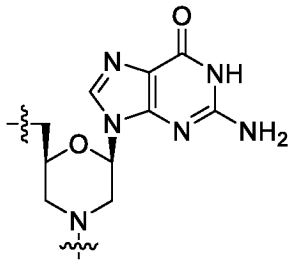
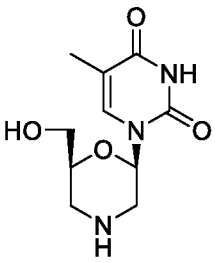
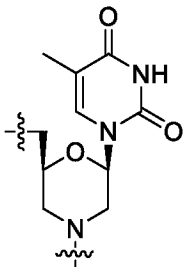
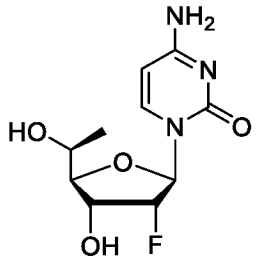
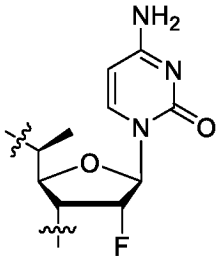
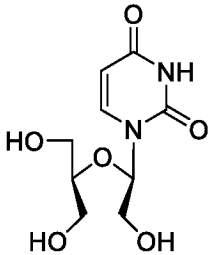
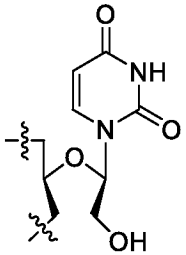
олигонуклеотидной цепи относится к или

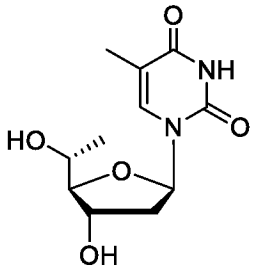
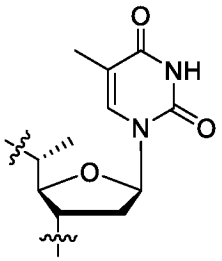
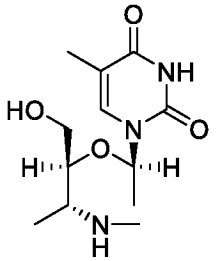
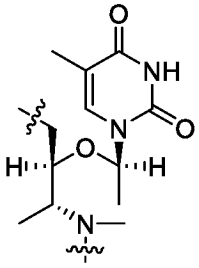


, если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой Asm01 (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к

или , если не указано иное; в некоторых вариантах осуществления атом азота связан с атомом фосфора в составе связи). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой Gsm01 (который при использовании в

случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное; в некоторых вариантах осуществления атом азота связан с атомом фосфора в составе связи). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой Tsm01 (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное; в некоторых вариантах осуществления атом азота связан с атомом фосфора в составе связи). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 5MsfC (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой Usm04 (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 5MRdT (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи

относится к  или  , если не указано иное). В некоторых вариантах осуществления он представляет собой Tsm18 (который при использовании в случае нуклеозида в олигонуклеотидной цепи относится к  или  , если не указано иное; в некоторых вариантах осуществления атом азота связан с атомом фосфора в составе связи). В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой нуклеозид с удаленным азотистым основанием. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой L010.

[00546] В некоторых вариантах осуществления, как продемонстрировано в различных примерах, некоторые модифицированные нуклеозиды или нуклеиновые основания, например b001A, b008U и т. д., могут обеспечивать улучшенное редактирование, например, по сравнению с таковым при dC в положениях, противоположных аденозинам-мишеням. В некоторых вариантах осуществления наблюдалось, что некоторые нуклеозиды, например dC, b001A, b001rA, Csm15, b001C и т. д., могут обеспечивать улучшенную эффективность редактирования аденозина при использовании в N_0 по сравнению с эталонным нуклеозидом (например, в сопоставимых условиях, в том числе при оценке в ином идентичных олигонуклеотидов в идентичных или сопоставимых анализах и т. д.). В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b002A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b003A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b004I. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b014I. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b002G. В

некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой dC. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001C. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b009U. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b010U. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b011U. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b012U. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b013U. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm04. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm11. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm12. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b009Csm11. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b009Csm12. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Gsm11. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Gsm12. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Tsm11. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Tsm12. В некоторых вариантах осуществления эталонный нуклеозид представляет собой rU. В некоторых вариантах осуществления эталонный нуклеозид представляет собой dU. В некоторых вариантах осуществления эталонный нуклеозид представляет собой dT. В некоторых вариантах осуществления в положении N_0 нуклеиновое основание отсутствует. В некоторых вариантах осуществления в положении N_0 оно представляет собой L010. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой sm15.

[00547] В некоторых вариантах осуществления замена гуанина на гипоксантин в положении -1 (например, замена dG на dI) может обеспечивать улучшенное редактирование. Определенные данные представлены на фигуре 17 и других фигурах в качестве примеров.

[00548] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 5'-$N_1N_0N_{-1}$-3', где каждый из N_1, N_0 и N_{-1} независимо представляет собой нуклеозид, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 5'-$N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}$-3', где каждый из N_2, N_1, N_0, N_{-1} и N_{-2} независимо представляет собой нуклеозид, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 5'-$N_3N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}$-3', где каждый из N_3, N_2, N_1, N_0, N_{-1}, N_{-2} и N_{-3} независимо представляет собой нуклеозид, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 5'-$N_4N_3N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}N_{-4}$-3', где каждый из N_4, N_3, N_2, N_1, N_0, N_{-1}, N_{-2}, N_{-3} и N_{-4} независимо представляет собой нуклеозид, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 5'-$N_5N_4N_3N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}N_{-4}N_{-5}$-3', где каждый из N_5, N_4, N_3,

N_2, N_1, N_0, N_{-1}, N_{-2}, N_{-3}, N_{-4} и N_{-5} независимо представляет собой нуклеозид, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 5'-$N_6N_5N_4N_3N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}N_{-4}N_{-5}N_{-6}$-3', где каждый из N_6, N_5, N_4, N_3, N_2, N_1, N_0, N_{-1}, N_{-2}, N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} независимо представляет собой нуклеозид, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления N_n, где n представляет собой положительное число, например N_1, также может называться N_{+1}. В некоторых вариантах осуществления такой олигонуклеотид может образовывать дуплекс с нуклеиновой кислотой (например, нуклеиновой кислотой РНК) и может обеспечивать редактирование аденозина-мишени, который является противоположным N_0. В некоторых вариантах осуществления N_{-6} является последним нуклеозидом олигонуклеотида (отсчитывая от 5'-конца).

[00549] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 5'-$N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}$-3', где каждый из N_2, N_1, N_0, N_{-1} и N_{-2} независимо представляет собой нуклеозид. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 5'-$N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}$-3', где каждый из N_2, N_1, N_0, N_{-1} и N_{-2} независимо представляет собой нуклеозид. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 5'-$N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}$-3', где каждый из N_2, N_1, N_0, N_{-1} и N_{-2} независимо представляет собой нуклеозид, N_0 является противоположным аденозину-мишени, и каждые два из N_2, N_1, N_0, N_{-1} и N_{-2}, которые расположены друг за другом, что поймет специалист в данной области, независимо связаны с межнуклеотидной связью, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один, или несколько, или все из N_1, N_0 и N_{-1} независимо содержат сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления один, или несколько, или все из N_1, N_0 и N_{-1} независимо содержат сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар каждого из N_1, N_0 и N_{-1} независимо представляет собой сахар природной ДНК или 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар в каждом из N_1, N_0 и N_{-1} независимо представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_1 представляет собой 2'-модифицированный сахар, а сахар каждого из N_0 и N_{-1} независимо представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_1 представляет собой 2'-F-сахар, а сахар каждого из N_0 и N_{-1} независимо представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_1 представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_1 представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_1 представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_1 представляет собой сахар природной

РНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 не представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 не представляет собой 2'-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 не представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 не представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 не представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой сахар природной ДНК или РНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-1} не представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-1} не представляет собой 2'-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-1} не представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-1} не представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-1} не представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-1} представляет собой сахар природной ДНК или РНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-1} представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-1} представляет собой сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления каждый из N_1, N_0 и N_{-1} независимо содержит сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления каждый из N_1, N_0 и N_{-1} независимо содержит сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления N_1 содержит 2'-F-модифицированный сахар, а каждый из N_0 и N_{-1} независимо содержит сахар природной ДНК или РНК. В некоторых вариантах осуществления N_1 содержит 2'-F-модифицированный сахар, а каждый из N_0 и N_{-1} независимо содержит сахар природной ДНК (например, WV-22434). В некоторых вариантах осуществления два из N_1, N_0 и N_{-1} независимо содержат сахар природной ДНК или РНК. В некоторых вариантах осуществления два из N_1, N_0 и N_{-1} независимо содержат сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления каждый из N_1 и N_0 независимо содержит 2'-F-модифицированный сахар, а N_{-1} представляет собой сахар природной ДНК.

[00550] В некоторых вариантах осуществления такие олигонуклеотиды обеспечивают высокие уровни редактирования. В некоторых вариантах осуществления каждая из двух межнуклеотидных связей, связанных с N_{-1}, независимо представляет собой *R*p. В

некоторых вариантах осуществления каждая из двух межнуклеотидных связей, связанных с N_{-1}, независимо представляет собой *R*р-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из двух межнуклеотидных связей, связанных с N_{-1}, независимо представляет собой *R*р-фосфотиоатную межнуклеотидную связь, и каждая другая фосфотиоатная межнуклеотидная связь в олигонуклеотиде, если таковая имеется, независимо представляет собой *S*р. В некоторых вариантах осуществления 5'-межнуклеотидная связь, связанная с N_1, представляет собой *R*р. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с N_1 и N_0 (т. е. 3'-межнуклеотидная связь, связанная с N_1), представляет собой *R*р. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с N_{-1} и N_0, представляет собой *R*р. В некоторых вариантах осуществления 3'-межнуклеотидная связь, связанная с N_{-1}, представляет собой *R*р. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь, связанная с N_0, независимо представляет собой *R*р. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь, связанная с N_0 или N_1, независимо представляет собой *R*р. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь, связанная с N_0 или N_{-1}, независимо представляет собой *R*р. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь, связанная с N_1, независимо представляет собой *R*р. В некоторых вариантах осуществления каждая *R*р-межнуклеотидная связь независимо представляет собой *R*р-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая другая фосфотиоатная межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью в олигонуклеотиде независимо представляет собой *S*р. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_0N_{-1} представляет собой *R*р. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_0N_{-1} представляет собой *R*р-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между $N_{-1}N_{-2}$ представляет собой *R*р. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между $N_{-1}N_{-2}$ представляет собой *R*р-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления все межнуклеотидные связи, связанные с N_1, N_0 и N_{-1}, независимо представляют собой *S*р. В некоторых вариантах осуществления все межнуклеотидные связи, связанные с N_1, N_0 и N_{-1}, независимо представляют собой *S*р-фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления все межнуклеотидные связи, связанные с N_2, N_1, N_0, N_{-1} и N_{-2}, независимо представляют собой *S*р. В некоторых вариантах осуществления все межнуклеотидные связи, связанные с N_2, N_1, N_0, N_{-1} и N_{-2}, независимо представляют собой *S*р-фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления обе межнуклеотидные связи, связанные с N_1, независимо представляют собой *S*р (например,

*S*p-фосфотиоатные межнуклеотидные связи). В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_1 и N_0 представляет собой *S*p (например, *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь). В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_0 представляет собой *S*p (например, *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь). В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления N_2 содержит модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления N_{-2} содержит модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый из N_2 и N_{-2} независимо содержит модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления 2'-модифицированный сахар представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления а 2'-модифицированный сахар представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар, например сахар LNA, сахар cEt и т. д.

[00551] В некоторых вариантах осуществления с 3'-стороны от нуклеозида, противоположного аденозину-мишени (например, N_0), имеется по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более нуклеозидов (например, 2-30, 3-30, 4-30, 5-30, 2-20, 3-20, 4-20, 5-20, 2-15, 3-15, 4-15, 5-15, 2-10, 3-10, 4-10, 5-10, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д. "нуклеозидов, расположенных с 3'-стороны"). В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 2 нуклеозида, расположенные с 3'-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 3 нуклеозида, расположенные с 3'-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей

мере 4 нуклеозида, расположенные с 3’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 5 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны (например, олигонуклеотид, содержащий 5’-$N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}N_{-4}N_{-5}$-3’, где каждый из N_0, N_{-1}, N_{-2}, N_{-3}, N_{-4} и N_{-5} независимо представляет собой нуклеозид). В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 6 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны (например, олигонуклеотид, содержащий 5’-$N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}N_{-4}N_{-5}N_{-6}$-3’, где каждый из N_0, N_{-1}, N_{-2}, N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} независимо представляет собой нуклеозид). В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 7 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 8 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 9 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 10 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 2 нуклеозида, расположенные с 3’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 3 нуклеозида, расположенные с 3’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 4 нуклеозида, расположенные с 3’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 5 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 6 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 7 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 8 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 9 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 10 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны. В некоторых вариантах осуществления с 5’-стороны от нуклеозида, противоположного аденозину-мишени (например, N_0), имеется по меньшей мере 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 или более нуклеозидов (например, 15-50, 20-50, 21-50, 22-50, 23-50, 24-50, 25-50, 26-50, 27-50, 28-50, 29-50, 30-50, 15-40, 20-40, 21-40, 22-40, 23-40, 24-40, 25-40, 26-40, 27-40, 28-40, 29-40, 30-40, 15-30, 20-30, 21-30, 22-30, 23-30, 24-30, 25-30, 26-30, 27-30, 28-30, 29-30, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 15 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 16 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 17 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 18 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 19 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны.

В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 20 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 21 нуклеозид, расположенный с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 22 нуклеозида, расположенные с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 23 нуклеозида, расположенные с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 24 нуклеозида, расположенные с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 25 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 26 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 27 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 28 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 29 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 30 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 15 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 16 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 17 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 18 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 19 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 20 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 21 нуклеозид, расположенный с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 22 нуклеозида, расположенные с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 23 нуклеозида, расположенные с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 24 нуклеозида, расположенные с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 25 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 26 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 27 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 28 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 29 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется 30 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 4 нуклеозида, расположенные с 3’-стороны, и по меньшей мере 22 нуклеозида, расположенные с 5’-стороны. В некоторых вариантах

осуществления имеется по меньшей мере 4 нуклеозида, расположенные с 3’-стороны, и по меньшей мере 23 нуклеозида, расположенные с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 4 нуклеозида, расположенные с 3’-стороны, и по меньшей мере 24 нуклеозида, расположенные с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 4 нуклеозида, расположенные с 3’-стороны, и по меньшей мере 25 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 5 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 22 нуклеозида, расположенные с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 5 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 23 нуклеозида, расположенные с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 5 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 24 нуклеозида, расположенные с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 5 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 25 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 6 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 21 нуклеозид, расположенный с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 6 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 22 нуклеозида, расположенные с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 6 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 23 нуклеозида, расположенные с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 6 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 24 нуклеозида, расположенные с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 7 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 20 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 7 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 21 нуклеозид, расположенный с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 7 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 22 нуклеозида, расположенные с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 7 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 23 нуклеозида, расположенные с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 8 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 19 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 8 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 20 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 8 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и

по меньшей мере 21 нуклеозид, расположенный с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 8 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 22 нуклеозида, расположенные с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 9 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 18 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 9 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 19 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 9 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 20 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 9 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 21 нуклеозид, расположенный с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 10 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 17 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 10 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 18 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 10 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 19 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 10 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 20 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 11 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 16 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 11 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 17 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 11 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 18 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 11 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 19 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 12 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 15 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 12 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 16 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 12 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 17 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 12 нуклеозидов, расположенных с 3’-стороны, и по меньшей мере 18 нуклеозидов, расположенных с 5’-стороны. В некоторых вариантах

осуществления имеется по меньшей мере 13 нуклеозидов, расположенных с 3'-стороны, и по меньшей мере 14 нуклеозидов, расположенных с 5'-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 13 нуклеозидов, расположенных с 3'-стороны, и по меньшей мере 15 нуклеозидов, расположенных с 5'-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 13 нуклеозидов, расположенных с 3'-стороны, и по меньшей мере 16 нуклеозидов, расположенных с 5'-стороны. В некоторых вариантах осуществления имеется по меньшей мере 13 нуклеозидов, расположенных с 3'-стороны, и по меньшей мере 17 нуклеозидов, расположенных с 5'-стороны. В некоторых вариантах осуществления определенные применимые длины 5'-сторон и/или 3'-сторон и/или расположение нуклеозидов, противоположных аденозинам-мишеням (например, C из UCI в олигонуклеотидах, описанных на фигуре 2, (a)), описаны на фигуре 2 и фигуре 3.

[00552] Как описано в данном документе, можно использовать модификации для N_1, в том числе модификации сахаров, модификации нуклеиновых оснований и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_1 содержит сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления N_1 содержит сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления N_1 содержит модифицированный сахар, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой сахар UNA. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой сахар GNA. В некоторых вариантах осуществления сахар N_1 представляет собой sm01. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой sm11. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой sm12. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой sm18. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар, например 2'-F-модифицированный сахар, или сахар ДНК при введении в систему (например, в клетку, ткань, организм и т. д.) обеспечивают более высокую эффективность редактирования по сравнению с эталонным сахаром (например, сахаром природной РНК, отличным модифицированным сахаром и т. д.). В некоторых вариантах осуществления N_1 содержит природное нуклеиновое основание, например U. В некоторых вариантах осуществления

N_1 содержит модифицированное нуклеиновое основание, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, T, C, G, U, гипоксантин, b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b007U, b008U, b009U, b011U, b012U, b013U, b001A, b002A, b003A, b001G, b002G, b001C, b002C, b003C, b004C, b005C, b006C, b007C, b008C, b009C, b002I, b003I, b004I, b014I или zdnp. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой U. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b002A. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b003A. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b010U. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b011U. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b012U. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b001C. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b004C. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b007C. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b008C. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой природный нуклеозид. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой модифицированный нуклеозид. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой fU, dU, fA, dA, fT, dT, fC, dC, fG, dG, dI, fI, aC, b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b007U, b008U, b009U, b010U, b011U, b012U, b013U, b001A, b001rA, b002A, b003A, b001G, b002G, b001C, b002C, b003C, b003mC, b004C, b005C, b006C, b007C, b008C, b002I, b003I, b004I, b014I, Asm01, Gsm01, 5MSfC, Usm04, 5MRdT, Csm04, Csm11, Gsm11, Tsm11, b009Csm11, b009Csm12, Gsm12, Tsm12, Csm12, rCsm13, rCsm14, Csm15, Csm16, Csm17, L034, zdnp и Tsm18. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой fU, dU, fA, dA, fT, dT, fC, dC, fG, dG, dI или fI. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой fU, dU, fA, dA, fT, dT, fC, dC, fG или dG. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой dT. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой b002A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой b003A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой fU. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой b001C. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой b004C. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой b007C. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой b008C. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой b001U. В некоторых вариантах

осуществления N_1 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой b010U. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой b011U. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой b012U. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой Csm11. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой Gsm11. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой Tsm11. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой b009Csm11. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой Csm12. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой Gsm12. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой Tsm12. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой b009Csm12. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой Gsm01. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой Tsm01. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой Csm17. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой Tsm18. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой b014I. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой нуклеозид с удаленным азотистым основанием. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой L010. Как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления, когда олигонуклеотид образует дуплекс с нуклеиновой кислотой (например, его транскриптом-мишенью для редактирования аденозина), в положении N_1 находится образующее соответствующую пару азотистое основание. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой ошибочно спаренное азотистое основание. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой образующее неоднозначную пару азотистое основание. В некоторых вариантах осуществления N_1 связан с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления N_1 связан с модифицированной межнуклеотидной связью, как описано в данном документе, в различных вариантах осуществления с определенными стереохимическими особенностями. В некоторых вариантах осуществления N_1 связан с а природной фосфатной связью и модифицированной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления N_1 связан с двумя природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления N_1 связан с двумя модифицированными межнуклеотидными связями, каждая из которых может являться независимо и необязательно стерически контролируемой и может представлять собой *R*p или *S*p.

[00553] Как описано в данном документе, можно использовать модификации для N_{-1}, в том числе модификации сахаров, модификации нуклеиновых оснований и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} содержит сахар природной ДНК. В некоторых

вариантах осуществления N_{-1} содержит сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} содержит модифицированный сахар, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой сахар UNA. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой сахар GNA. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-1} представляет собой sm01. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой sm11. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой sm12. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой sm18. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар, например 2'-F-модифицированный сахар, или сахар ДНК при введении в систему (например, в клетку, ткань, организм и т. д.) обеспечивают более высокую эффективность редактирования по сравнению с эталонным сахаром (например, сахаром природной РНК, отличным модифицированным сахаром и т. д.). В некоторых вариантах осуществления N_{-1} содержит природное нуклеиновое основание, например U. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} содержит модифицированное нуклеиновое основание, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A, T, C, G, U, гипоксантин, b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b007U, b008U, b009U, b011U, b012U, b013U, b001A, b002A, b003A, b001G, b002G, b001C, b002C, b003C, b004C, b005C, b006C, b007C, b008C, b009C, b002I, b003I, b004I, b014I или zdnp. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой U. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b002A. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b003A. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b011U. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b012U. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b001C. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b004C. В некоторых вариантах осуществления оно представляет

собой b007C. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b008C. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b009C. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b002G. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой b014I. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой природный нуклеозид. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой модифицированный нуклеозид. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой fU, dU, fA, dA, fT, dT, fC, dC, fG, dG, dI, fI, aC, b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b007U, b008U, b009U, b010U, b011U, b012U, b013U, b001A, b001rA, b002A, b003A, b001G, b002G, b001C, b002C, b003C, b003mC, b004C, b005C, b006C, b007C, b008C, b002I, b003I, b004I, b014I, Asm01, Gsm01, 5MSfC, Usm04, 5MRdT, Csm04, Csm11, Gsm11, Tsm11, b009Csm11, b009Csm12, Gsm12, Tsm12, Csm12, rCsm13, rCsm14, Csm15, Csm16, Csm17, L034, zdnp и Tsm18. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой fU, dU, fA, dA, fT, dT, fC, dC, fG, dG, dI или fI. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой fU, dU, fA, dA, fT, dT, fC, dC, fG или dG. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой dI. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой rI. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой dT. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой b002A. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой b003A. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой fU. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой b001C. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой b004C. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой b007C. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой b008C. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой b009Csm12. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой b001U. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой b010U. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой b011U. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой b012U. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой Csm11. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой b009Csm11. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой Gsm11. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой Tsm11. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой Csm12. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой b009Csm12. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой Gsm12. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой Tsm12. В некоторых вариантах

осуществления N_{-1} представляет собой Gsm01. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой Tsm01. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой Tsm18. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой нуклеозид с удаленным азотистым основанием. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой L010. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой Csm17. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой b002G. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой b014I. Как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления, когда олигонуклеотид образует дуплекс с нуклеиновой кислотой (например, его транскриптом-мишенью для редактирования аденозина), в положении N_{-1} находится образующее соответствующую пару азотистое основание. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой ошибочно спаренное азотистое основание. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой образующее неоднозначную пару азотистое основание. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} связан с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} связан с модифицированной межнуклеотидной связью, как описано в данном документе, в различных вариантах осуществления с определенными стереохимическими особенностями. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} связан с природной фосфатной связью и модифицированной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} связан с двумя природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} связан с двумя модифицированными межнуклеотидными связями, каждая из которых может являться независимо и необязательно стерически контролируемой и может представлять собой *R*p или *S*p.

[00554] В некоторых вариантах осуществления N_2 содержит природный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_2 представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления он является 2'-OMe-модифицированным. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

[00555] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_1 и N_2 представляет собой природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления

она представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p-n001.

[00556] В некоторых вариантах осуществления N_3 содержит природный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_3 представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления он является 2'-OMe-модифицированным. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

[00557] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_2 и N_3 представляет собой природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В

некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p-n001. В некоторых вариантах осуществления N_4 содержит природный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_4 представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления он является 2'-OMe-модифицированным. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

[00558] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_3 и N_4 представляет собой природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p-n001.

[00559] В некоторых вариантах осуществления N_5 содержит природный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_5 представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R представляет

собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления он является 2'-OMe-модифицированным. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

[00560] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_4 и N_5 представляет собой природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p-n001.

[00561] В некоторых вариантах осуществления N_6 содержит природный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_6 представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления он является 2'-OMe-модифицированным. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

[00562] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_5 и N_6 представляет собой природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В

некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p-n001.

[00563] Как описано в данном документе, олигонуклеотид или его часть, например первый домен, второй домен и т. д., могут содержать один или несколько, например 1-20, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 2-20, 3-15, 4-15, 5-15, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д., блоков, каждый из которых независимо содержит один или несколько (например, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-10, 1-5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 и т. д.) сахаров, где каждый сахар в блоке имеет одинаковую структуру, или состоять из них. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид или его часть, например первый домен, второй домен и т. д., могут содержать один или несколько, например 1-20, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 2-20, 3-15, 4-15, 5-15, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д., блоков, каждый из которых независимо содержит один или несколько (например, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-10, 1-5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 и т. д.) сахаров, где каждый сахар в блоке представляет собой одинаковый модифицированный сахар, или состоять из них. В некоторых вариантах осуществления каждый блок независимо содержит 1-10, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, сахаров. В некоторых вариантах осуществления каждый блок независимо содержит 1-5 сахаров. В некоторых вариантах осуществления каждый блок независимо содержит 1, 2 или 3 сахара. В некоторых вариантах осуществления один или несколько блоков, например 1-15, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше, независимо содержат два или три или более сахаров. В некоторых вариантах осуществления один или несколько блоков, например 1-15, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше, независимо содержать два или три сахара. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 30%, 40% или 50% блоков в олигонуклеотиде или его части независимо содержат два или более (например, два или три) сахаров. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 50% блоков в олигонуклеотиде первого домена независимо содержат два или более (например, два или три) сахаров. В некоторых вариантах осуществления блок представляет собой 2'-F-блок,

где каждый сахар в блоке представляет собой 2'-F-модифицированный блок. В некоторых вариантах осуществления блок представляет собой 2'-OR-блок, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, где каждый сахар в блоке представляет собой одинаковый 2'-OR-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления блок представляет собой 2'-OMe-блок. В некоторых вариантах осуществления блок представляет собой 2'-MOE-блок. В некоторых вариантах осуществления блок представляет собой блок, содержащий бициклические сахара, где каждый сахар в блоке представляет собой одинаковый бициклический сахар (например, сахар LNA, cEt и т. д.). В некоторых вариантах осуществления два или более блоков представляют собой 2'-F-блоки. В некоторых вариантах осуществления каждый второй блок представляет собой 2'-F-блок. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-F-блок независимо содержит не более чем 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 сахаров. В некоторых вариантах осуществления 2'-F-блок содержит не более чем 5 сахаров. В некоторых вариантах осуществления 2'-F-блок содержит не более чем 4 сахара. В некоторых вариантах осуществления 2'-F-блок содержит не более чем 3 сахара. В некоторых вариантах осуществления между каждыми двумя 2'-F-блоками в олигонуклеотиде или его части имеется по меньшей мере один 2'-OR-блок, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или один блок, содержащий бициклические сахара. В некоторых вариантах осуществления между каждыми двумя 2'-F-блоками в определенной части имеется по меньшей мере один 2'-OR-блок, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или один блок, содержащий бициклические сахара. В некоторых вариантах осуществления между каждыми двумя 2'-F-блоками в олигонуклеотиде имеется по меньшей мере один 2'-OR-блок, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления между каждыми двумя 2'-F-блоками в первом домене имеется по меньшей мере один 2'-OR-блок, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления между каждыми двумя 2'-F-блоками в первом домене имеется по меньшей мере один 2'-OMe-блок. В некоторых вариантах осуществления между двумя 2'-F-блоками в первом домене имеется 2'-OMe-блок. В некоторых вариантах осуществления между двумя 2'-F-блоками в первом домене имеется 2'-MOE-блок. В некоторых вариантах осуществления между двумя 2'-F-блоками в первом домене имеется 2'-MOE-блок и 2'-OMe-блок. В некоторых вариантах осуществления между двумя 2'-F-блоками в первом домене имеется 2'-MOE-блок и 2'-OMe-блок и не имеется 2'-F-блока. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-F-блок независимо связан с 2'-OR-блоком, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую

группу, или блоком, содержащим бициклические сахара. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-F-блок независимо связан с 2'-OR-блоком, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый блок, с которым связан 2'-F-блок, независимо представляет собой 2'-OR-блок, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или блок, содержащий бициклические сахара. В некоторых вариантах осуществления каждый блок, с которым связан 2'-F-блок, независимо представляет собой 2'-OR-блок, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый блок в первом домене, с которым связан 2'-F-блок в первом домене, независимо представляет собой 2'-OR-блок, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или блок, содержащий бициклические сахара. В некоторых вариантах осуществления каждый блок в первом домене, с которым связан 2'-F-блок в первом домене, независимо представляет собой 2'-OR-блок, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый блок в первом домене, с которым связан 2'-OR-блок, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу, или блок, содержащий бициклические сахара, независимо представляет собой 2'-F-блок другого 2'-OR-блока, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу, или блока, содержащего бициклические сахара. В некоторых вариантах осуществления каждый блок в первом домене, с которым связан 2'-OR-блок, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу, независимо представляет собой 2'-F-блок другого 2'-OR-блока, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления 2'-OR-блок представляет собой 2'-OMe-блок. В некоторых вариантах осуществления 2'-OR-блок представляет собой 2'-MOE-блок. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один блок представляет собой 2'-OMe-блок. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или приблизительно по меньшей мере 2, 3, 4 или 5 блоков независимо представляют собой 2'-OMe-блоки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один блок представляет собой 2'-MOE-блок. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или приблизительно по меньшей мере 2, 3, 4 или 5 блоков независимо представляют собой 2'-MOE-блок. В некоторых вариантах осуществления в олигонуклеотиде или его части, например в первом домене, втором домене и т. д., имеется один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше) 2'-OMe-блоков и один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше) 2'-MOE-блоков. В некоторых вариантах осуществления в олигонуклеотиде или его части, например в первом домене, втором домене и т. д., имеется один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5,

6, 7, 8, 9 или 10 или больше) 2'-OMe-блоков, и один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше) 2'-MOE-блоков, и один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) 2'-F-блоков. В некоторых вариантах осуществления в первом домене имеется один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше) 2'-OMe-блоков и один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше) 2'-MOE-блоков. В некоторых вариантах осуществления в первом домене имеется один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше) 2'-OMe-блоков и один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше) 2'-F-блоков. В некоторых вариантах осуществления в первом домене имеется один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше) 2'-F-блоков и один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше) 2'-MOE-блоков. В некоторых вариантах осуществления в первом домене имеется один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше) 2'-OMe-блоков, и один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше) 2'-MOE-блоков, и один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) 2'-F-блоков. В некоторых вариантах осуществления в олигонуклеотиде или его части, например в первом домене, втором домене и т. д., процентная доля 2'-F-модифицированных сахаров составляет приблизительно 20-80%, 30-70%, 30-60%, 30-50%, 40-60%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80%, и процентная доля 2'-OR-модифицированных сахаров, каждый из которых независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, составляет приблизительно 20-80%, 30-70%, 30-60%, 30-50%, 40-60%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80%. В некоторых вариантах осуществления в первом домене процентная доля 2'-F-модифицированных сахаров составляет приблизительно 20-80%, 30-70%, 30-60%, 30-50%, 40-60%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80%, и процентная доля 2'-OR-модифицированных сахаров, каждый из которых независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, составляет приблизительно 20-80%, 30-70%, 30-60%, 30-50%, 40-60%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80%. В некоторых вариантах осуществления разница между процентной долей 2'-F-модифицированных сахаров и процентной долей 2'-OR-модифицированных сахаров, каждый из которых независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, составляет менее чем приблизительно 50%, 40%, 30%, 20% или 10% (рассчитана путем вычитания меньшей из двух процентных долей из большей из двух процентных долей). В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо

представляет собой 2’-OMe- или 2’-MOE-модифицированный сахар.

[00564] Например, в некоторых вариантах осуществления сахар каждого из N_2, N_5 и N_6 независимо представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, а сахар каждого из N_3 и N_4 независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой $C_{1\text{-}6}$алифатическую группу, или бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар каждого из N_2, N_5 и N_6 независимо представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, а сахар каждого из N_3 и N_4 независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар каждого из N_2, N_5 и N_6 независимо представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, а сахар каждого из N_3 и N_4 независимо представляет собой 2’-OMe- или 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар каждого из N_2, N_5 и N_6 независимо представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, а сахар каждого из N_3 и N_4 независимо представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один сахар представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_3 представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_3 представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_4 представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахара как N_3, так и N_4 представлены 2’-MOE-модифицированным сахаром. В некоторых вариантах осуществления N_2 образует 2’-F-блок. В некоторых вариантах осуществления N_3 и N_4 образуют 2’-OMe-блок. В некоторых вариантах осуществления N_3 и N_4 образуют 2’-MOE-блок. В некоторых вариантах осуществления N_5, N_6 и/или N_7 образуют 2’-F-блок. Как продемонстрировано в данном документе, олигонуклеотиды, содержащие модифицированные сахара, например 2’-F-модифицированные сахара, 2’-OMe-модифицированные сахара, 2’-MOE-модифицированные сахара и т. д., в различных положениях могут обеспечивать, среди прочего, высокие уровни редактирования аденозина. Например, для обеспечения получения олигонуклеотидов, способных к редактированию аденозина, в различных положениях могут быть включены 2’-MOE-модифицированные сахара; в некоторых вариантах осуществления сахар N_1 представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар; в некоторых вариантах осуществления сахар N_2 представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар; в некоторых вариантах осуществления сахар N_3 представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар; в некоторых вариантах осуществления сахар N_4 представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар; в некоторых вариантах осуществления сахар N_5 представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар; в

некоторых вариантах осуществления сахар N_6 представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар; в некоторых вариантах осуществления сахар N_7 представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар; в некоторых вариантах осуществления сахар N_8 представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар; в некоторых вариантах осуществления сахар N_{-1} представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар; в некоторых вариантах осуществления сахар N_{-2} представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар; в некоторых вариантах осуществления сахар N_{-3} представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар; в некоторых вариантах осуществления сахар N_{-4} представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар; в некоторых вариантах осуществления сахар N_{-5} представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар; в некоторых вариантах осуществления сахар N_{-6} представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

[00565] Как описано в данном документе, в олигонуклеотидах или их частях, например в первых доменах, вторых доменах и т. д., можно использовать различные межнуклеотидные связи. Например, различные связи можно использовать в первых доменах. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит одну или несколько, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше, природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит одну или несколько, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше, модифицированных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит одну или несколько природных фосфатных связей и одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько модифицированных межнуклеотидных связей представляют собой фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь в олигонуклеотиде или его части, например в первом домене, втором домене и т. д., представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь в олигонуклеотиде представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько модифицированных межнуклеотидных связей независимо представлены не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько модифицированных межнуклеотидных связей независимо представлены не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько модифицированных

межнуклеотидных связей независимо представляют собой фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфорилгуанидиновая межнуклеотидная связь независимо представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит приблизительно 1-5, например 1, 2, 3, 4 или 5, не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления каждая из таких не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей независимо представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из них независимо представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько из них независимо характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая из них характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая из них представляет собой *R*p-n001. В некоторых вариантах осуществления один или несколько сахаров, которые представляют собой 2'-OR-модифицированные сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, связаны с природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления один или несколько 2'-OMe-сахаров связаны с природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления один или несколько 2'-MOE-сахаров связаны с природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления один или несколько 2'-F-модифицированных сахаров связаны с природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, в олигонуклеотиде или его части, например в первом домене, втором домене и т. д., независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% 2'-OMe-модифицированных сахаров в олигонуклеотиде или его части, например в первом домене, втором домене и т. д., независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% 2'-MOE-модифицированных сахаров в олигонуклеотиде или его части, например в первом домене, втором домене и т. д., независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу,

в первом домене, втором домене независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% 2'-OMe-модифицированных сахаров в первом домене независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% 2'-MOE-модифицированных сахаров в первом домене независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1-10, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, в первом домене, втором домене независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1-10, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, 2'-OMe-модифицированных сахаров в первом домене независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1-10, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, 2'-MOE-модифицированных сахаров в первом домене независимо связаны с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше, природных фосфатных связей, связанных с 2'-F-модифицированным сахаром, независимо связаны с 2'-OR-модифицированным сахаром, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклическим сахаром. В некоторых вариантах осуществления каждая природная фосфатная связь, связанная с 2'-F-модифицированным сахаром, независимо связана с 2'-OR-модифицированным сахаром, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклическим сахаром. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше, природных фосфатных связей, связанных с 2'-F-модифицированным сахаром, независимо связаны с 2'-MOE-модифицированным сахаром. В некоторых вариантах осуществления каждая природная фосфатная связь, связанная с 2'-F-модифицированным сахаром, независимо связана с 2'-MOE-модифицированным сахаром.

[00566] Среди прочего, в настоящем изобретении продемонстрировано, что олигонуклеотиды, содержащие различные блоки и паттерны, описанные в данном документе, например 2'-F-блоки, 2'-OMe-блоки, 2'-MOE-блоки и т. д., и/или различные межнуклеотидные связи и их паттерны, описанные в данном документе, могут обеспечивать улучшенные фармакодинамические свойства, фармакокинетические

свойства и/или уровни редактирования аденозина и т. д. по сравнению с сопоставимыми эталонными олигонуклеотидами, например, ранее описанными в WO 2016/097212, WO 2017/220751, WO 2018/041973, WO 2018/134301A1, WO 2019/158475, WO 2019/219581, WO 2020/157008, WO 2020/165077, WO 2020/201406 или WO 2020/252376. В некоторых вариантах осуществления эталонный олигонуклеотид представляет собой олигонуклеотид, описанный в WO 2021071858.

[00567] В некоторых вариантах осуществления N_{-2} содержит природный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-2} представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления он является 2'-OMe-модифицированным. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

[00568] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p-n001. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой dI, и связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой *S*p-фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} представляет собой dI, и связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой *S*p-n001.

[00569] В некоторых вариантах осуществления N_{-3} содержит природный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-3} представляет собой сахар природной ДНК.

В некоторых вариантах осуществления он представляет собой сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления он является 2'-OMe-модифицированным. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

[00570] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_{-2} и N_{-3} представляет собой природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p-n001.

[00571] В некоторых вариантах осуществления N_{-4} содержит природный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-4} представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления он является 2'-OMe-модифицированным. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

[00572] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_{-3} и N_{-4}

представляет собой природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p-n001.

[00573] В некоторых вариантах осуществления N_{-5} содержит природный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-5} представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления он является 2'-OMe-модифицированным. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

[00574] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_{-4} и N_{-5} представляет собой природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p. В некоторых вариантах

осуществления она представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p-n001.

[00575] В некоторых вариантах осуществления N_{-6} содержит природный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-6} представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления он является 2'-OMe-модифицированным. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

[00576] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_{-5} и N_{-6} представляет собой природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p-n001.

[00577] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один сахар N_{-1}, N_{-2}, N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один сахар N_{-2}, N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один сахар N_{-2}, N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один сахар N_{-2}, N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6}

представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один сахар N_{-2}, N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один сахар N_{-2}, N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} представляет собой бициклический сахар, например сахар LNA, сахар cEt и т. д. В некоторых вариантах осуществления один сахар N_{-2}, N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, а каждый из остальных сахаров независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу (например, 2’-OMe-модифицированный сахар, 2’-MOE-модифицированный сахар и т. д.), или бициклический сахар, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один сахар N_{-2}, N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, а каждый из остальных сахаров независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления один сахар N_{-2}, N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, а каждый из остальных сахаров независимо представляет собой 2’-OMe- или 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления один сахар N_{-2}, N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, а каждый из остальных сахаров независимо представляет собой а 2’-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-3} представляет собой 2’-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-1} представляет собой сахар ДНК, сахар N_{-3} представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, а сахар каждого из N_{-2}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар (например, сахар LNA, сахар ENA и т. д.), описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-1} представляет собой сахар ДНК, сахар N_{-3} представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, а сахар каждого из N_{-2}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-1} представляет собой сахар ДНК, сахар N_{-3} представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, а сахар каждого из N_{-2}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} независимо представляет собой 2’-OMe- или 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-1} представляет собой сахар ДНК, сахар N_{-3} представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, а сахар каждого из N_{-2}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} независимо представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления N_{-2} образует 2’-OMe-блок. В некоторых вариантах осуществления N_{-3}

образует 2'-F-блок. В некоторых вариантах осуществления N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} образуют 2'-OMe-блок.

[00578] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из N_{-2}, N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} связан с природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления связь между N_{-2} и N_{-3} представляет собой природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления N_{-2} связан с не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} связан с не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления связь между N_{-5} и N_{-6} представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} связан с фосфотиоатной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления каждый из N_{-3}, N_{-4} и N_{-5} независимо связан с фосфотиоатной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления фосфотиоатная межнуклеотидная связь представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления фосфотиоатная межнуклеотидная связь представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления связь между N_{-2} и v-3 представляет собой природную фосфатную связь, связь между N_{-3} и N_{-4} представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь, связь между N_{-4} и N_{-5} представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь, и связь между N_{-5} и N_{-6} представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной *R*p-межнуклеотидную связь (например, *R*p-фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь, такую как *R*p-n001). В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь связана с по меньшей мере одним модифицированным сахаром. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь связана с по меньшей мере одним 2'-OR-модифицированным сахаром, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу, или бициклическим сахаром. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь связана с 2'-OMe-

модифицированным сахаром. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь связана с 2'-MOE-модифицированным сахаром. В некоторых вариантах осуществления оба сахара, связанные с природной фосфатной связью, независимо представляют собой модифицированные сахара, описанные в данном документе.

[00579] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит первый домен, описанный в данном документе (например, первый домен, в котором несколько, или большинство, или все из сахаров представляют собой 2'-F-модифицированные сахара), и второй домен, описанный в данном документе (например, второй домен, в котором несколько, или большинство, или все из сахаров представляют собой отличные от 2'-F-модифицированных сахара (например, 2'-OMe-модифицированные сахара)). В некоторых вариантах осуществления первый домен находится на 5'-стороне второго домена (например, различные олигонуклеотиды на фигуре 2, (a)). В некоторых вариантах осуществления первый домен находится на 3'-стороне второго домена (например, различные олигонуклеотиды на фигуре 2, (b)). В некоторых вариантах осуществления, если первый домен находится на 3'-стороне второго домена (например, различные олигонуклеотиды на фигуре 2, (b)), имеется по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или более (например, 1-20, 2-20, 3-20, 4-20, 5-20, 6-20, 7-20, 7-11 и т. д.) нуклеозидов, расположенных с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного аденозину-мишени. В некоторых вариантах осуществления их имеется по меньшей мере 3. В некоторых вариантах осуществления их имеется по меньшей мере 4. В некоторых вариантах осуществления их имеется по меньшей мере 5. В некоторых вариантах осуществления их имеется по меньшей мере 6. В некоторых вариантах осуществления их имеется по меньшей мере 7. В некоторых вариантах осуществления их имеется по меньшей мере 8. В некоторых вариантах осуществления их имеется по меньшей мере 9. В некоторых вариантах осуществления их имеется по меньшей мере 10. В некоторых вариантах осуществления их имеется 3. В некоторых вариантах осуществления их имеется 4. В некоторых вариантах осуществления их имеется 5. В некоторых вариантах осуществления их имеется 6. В некоторых вариантах осуществления их имеется 7. В некоторых вариантах осуществления их имеется 8. В некоторых вариантах осуществления их имеется 9. В некоторых вариантах осуществления их имеется 10. В некоторых вариантах осуществления их имеется 11. В некоторых вариантах осуществления их имеется 7-11. В некоторых вариантах осуществления их имеется 9-11. В некоторых вариантах осуществления их имеется 10 или 11. В некоторых вариантах осуществления в качестве дополнения или альтернативы имеется по меньшей мере 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более (например, 15-30, 16-30, 17-30, 18-30, 18-25, 18-22 и т. д.)

нуклеозидов, расположенных с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного аденозину-мишени. В некоторых вариантах осуществления их имеется по меньшей мере 15. В некоторых вариантах осуществления их имеется по меньшей мере 16. В некоторых вариантах осуществления их имеется по меньшей мере 17. В некоторых вариантах осуществления их имеется по меньшей мере 18. В некоторых вариантах осуществления, как описано выше, имеется по меньшей мере приблизительно 5 (например, 5-50, 5-40, 5-30, 5-20, 5-10, 5-9, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) нуклеозидов, расположенных с 3'-стороны, и по меньшей мере приблизительно 15 (например, 15-50, 15-40, 15-30, 15-20, 20-30, 20-25, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 и т. д.) нуклеозидов, расположенных с 5'-стороны. В некоторых вариантах осуществления независимо приблизительно 1-10 (например, 2-10, 3-10, 3-5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) бициклических или 2'-OR-модифицированных сахаров независимо находятся с 5'- или 3'-стороны обеспечивающего редактирование участка (например, $N_1N_0N_{-1}$) или с обеих сторон, при этом R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления независимо приблизительно 1-10 (например, 2-10, 3-10, 3-5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) 2'-OR-модифицированных сахаров независимо находятся с 5'- или 3'-стороны обеспечивающего редактирование участка или с обеих сторон, при этом R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления независимо приблизительно 1-10 (например, 2-10, 3-10, 3-5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) 2'-OMe-модифицированных сахаров независимо находятся с 5'- или 3'-стороны обеспечивающего редактирование участка или с обеих сторон. В некоторых вариантах осуществления они находятся с 5'-стороны. В некоторых вариантах осуществления они находятся с 3'-стороны. В некоторых вариантах осуществления они они находятся с обеих сторон. В некоторых вариантах осуществления будет преимуществом, если вокруг обеспечивающего редактирование участка, например $N_1N_0N_{-1}$, будут иметься бициклические или 2'-OR-модифицированные сахара, например независимо приблизительно 1-10 (например, 2-10, 3-10, 3-5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10), с обеих сторон, при этом R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления будет преимуществом, если вокруг обеспечивающего редактирование участка, например $N_1N_0N_{-1}$, будут иметься 2'-OR-модифицированные сахара, например независимо приблизительно 1-10 (например, 2-10, 3-10, 3-5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10), с обеих сторон, при этом R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления с каждой стороны их имеется по меньшей мере 2. В некоторых вариантах

осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар. Некоторые примеры описаны на фигуре 2 ((a) и/или (b)) и фигуре 3.

[00580] Одним из многих преимуществ представленных технологий является то, что намного более короткие олигонуклеотиды по сравнению с таковыми в традиционных технологиях могут обеспечивать сопоставимые или более высокие уровни редактирования аденозина. Специалисты в данной области техники при прочтении настоящего изобретения поймут, что более длинные олигонуклеотиды (например, простирающиеся с 5'-стороны, 3'-стороны или обеих сторон от аденозина-мишени), включающие один или несколько структурных элементов (например, модификации сахаров, модификации нуклеиновых оснований, модификации межнуклеотидных связей, стереохимические особенности и/или их паттерны) олигонуклеотидов по настоящему изобретению (например, описанных на фигуре 2), также могут быть применимы, например, для различных вариантов применения, описанных в данном документе, в том числе для редактирования аденина и предупреждения и/или лечения состояний, нарушений или заболеваний, при которых редактирование аденозинов-мишеней может обеспечивать пользу.

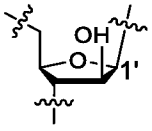
[00581] В некоторых вариантах осуществления в случае ADAR1 p150 могут допускаться большие вариации длины 5'-сторон и/или 3'-сторон и/или расположения нуклеозидов, противоположных аденозинам-мишеням, чем в случае ADAR1 p110. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены особенно применимые значения длины 5'-сторон и/или 3'-сторон и/или расположения нуклеозидов, противоположных аденозинам-мишеням, для редактирования (например, с помощью ADAR1 p110 и/или ADAR1 p150). В некоторых вариантах осуществления определенные применимые значения длины 5'-сторон, и/или 3'-сторон, и/или расположения нуклеозидов (например, в тех олигонуклеотидах, которые обеспечивают редактирование, таких как WV-12027, WV-42028, WV-42029, WV-42030, WV-42032 и WV-420333; в некоторых вариантах осуществления в WV-42027; в некоторых вариантах осуществления в WV-42028; в некоторых вариантах осуществления в WV-42029; в некоторых вариантах осуществления в WV-42030; в некоторых вариантах осуществления в WV-42031) применимы для редактирования в клетках, экспрессирующих ADAR1, например ADAR1 p110 и/или p150.

[00582] В некоторых вариантах осуществления каждый фосфотиоат, связанный с нуклеозидом, противоположным аденозину-мишени, независимо представляет собой

фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_0 и N_{-1} представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

[00583] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды, содержащие обеспечивающие редактирование участки, которые могут обеспечивать высокую эффективность редактирования. В некоторых вариантах осуществления представленный обеспечивающий редактирование участок представляет собой или содержит 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3', описанный в данном документе.

[00584] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды, содержащие 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3', описанный в данном документе.

[00585] В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления N_0 содержит сахар и нуклеиновое основание, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления N_0 содержит сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления N_0 содержит сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления N_0 содержит модифицированный сахар, например 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар нуклеинового основания, противоположного аденозину-мишени, или N_0, представляет собой арабинофуранозу. В некоторых вариантах осуществления сахар нуклеинового основания, противоположного аденозину-мишени, или N_0, представляет собой 

, где C1' связан с нуклеиновым основанием, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления N_0 содержит природное нуклеиновое основание. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_0 представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой цитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой 2'-F-C (где 2'-OH цитидина заменен на -F). В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_0 не представляет собой T или U. В некоторых вариантах осуществления

нуклеиновое основание N_0 не представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_0 не представляет собой U. В некоторых вариантах осуществления N_0 не представляет собой образующее пару с A основание.

[00586] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как цитозин, b001A, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-C*A*A-3', для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00587] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой T, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой тимидин, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как цитозин, b001A, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-C*A*A-3', для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00588] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_0

является таким, как описано в данном документе, таким как цитозин, b001A, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-C*A*A-3', для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00589] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гуанин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой дезоксигуанозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как цитозин, b001A, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-C*A*A-3', для редактирования аденозина *A*-мишени. В некоторых вариантах осуществления имеется 6 или по меньшей мере 6 нуклеозидов с 3'-стороны от N_0 (например, когда их имеется 6 от N_{-1} до N_{-6}).

[00590] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гуанин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой дезоксигуанозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как цитозин, b001A, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой

b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-C*A*A-3', для редактирования аденозина *A*-мишени. В некоторых вариантах осуществления имеется 6 или по меньшей мере 6 нуклеозидов с 3'-стороны от N_0 (например, когда их имеется 6 от N_{-1} до N_{-6}).

[00591] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как цитозин, b001A, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-C*A*A-3', для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00592] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой dT. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое

основание N_{-1} представляет собой тимин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой dT. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-A*A*A-3', для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00593] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-A, и N_{-1} представляет собой dT. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой dT. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-A, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-A, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-A, и N_{-1} представляет собой dC. В некоторых вариантах

осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-A*A*U-3', для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00594] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой dT. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой dT. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой dC. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах

осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-A*A*G-3', для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00595] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой dT. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой dC. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-A*A*C-3', для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00596] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое

основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-A, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-U*A*A-3', для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00597] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-A, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах

осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-A, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-U*A*U-3', для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00598] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой dT. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-A, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой dC. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления

N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-U*A*G-3', для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00599] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой dT. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-A, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой dC. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое

основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-U*A*C-3', для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00600] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой dC. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В

некоторых вариантах осуществления такой 5’-$N_1N_0N_{-1}$–3’ является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5’-G*A*A-3’, для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00601] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2’-F-A, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2’-F-G, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2’-F-A, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2’-F-G, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2’-F-A, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5’-$N_1N_0N_{-1}$–3’ является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5’-G*A*U-3’, для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00602] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2’-F-C, и N_{-1} представляет собой dT. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2’-F-C, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления N_1

представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой dC. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-G*A*G-3', для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00603] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой dT. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой dC. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как

дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-G*A*C-3', для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00604] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-A, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-A, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-C*A*U-3', для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00605] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой

дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-A, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-C*A*G-3', для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00606] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-A, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G. В некоторых

вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой dG. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления N_0 является таким, как описано в данном документе, таким как дезоксицитидин, b001A, Csm15, b001rA, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой дезоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001A. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой Csm15. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-C*A*C-3', для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00607] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой G, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-G, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-C, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой U, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-U, и N_{-1} представляет собой дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, и нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой 2'-F-A, и N_{-1} представляет собой dA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b001rA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой b008U. В некоторых вариантах осуществления такой 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3' является особенно применимым для нацеливания на РНК, содержащую 5'-U*A*G-3', для редактирования аденозина *A*-мишени.

[00608] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание U может быть заменено на T без снижения уровней редактирования. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание U может быть заменено на T с повышением уровней редактирования. В некоторых вариантах осуществления 2'-F-U может быть заменен на тимидин. См., например, фигуру 19. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой тимидин. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой тимидин, N_0 является таким, как описано в данном документе, например представляет собой b001A, b008U и т. д. В некоторых вариантах осуществления N_1 представляет собой тимидин, N_0 является таким, как описано в данном документе, например представляет собой b001A, b008U и т. д., и N_{-1} представляет собой I.

[00609] В некоторых вариантах осуществления при выравнивании с последовательностью-мишенью и/или при гибридизации с нуклеиновой кислотой-мишенью N_0 образует неоднозначную пару оснований или ошибочно спаренную пару оснований с A. В некоторых вариантах осуществления N_1 не образует соответствующую пару оснований с противоположным ему нуклеиновым основанием. В некоторых вариантах осуществления N_{-1} не образует соответствующую пару оснований с противоположным ему нуклеиновым основанием. В некоторых вариантах осуществления два из N_{-1}, N_0 и N_1 независимо не образуют соответствующую пару с противоположным им нуклеиновым основанием. В некоторых вариантах осуществления N_0 и N_1 независимо не образуют соответствующую пару оснований с противоположным им нуклеиновым основанием. В некоторых вариантах осуществления N_0 и N_{-1} независимо не образуют соответствующую пару оснований с противоположным им нуклеиновым основанием. В некоторых вариантах осуществления, когда он не образует соответствующую пару оснований, он образует неоднозначную пару оснований. В некоторых вариантах осуществления, когда он не образует соответствующую пару оснований, он образует ошибочно спаренную пару оснований. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание N_1 представляет собой C, и противоположное ему нуклеиновое основание представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления для большего количества нуклеозидов с 3'-стороны от N_0 (например, 6 или больше) может допускаться больше ошибочных спариваний оснований/неоднозначных пар оснований в 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3'.

[00610] В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь, связанная с N_0, независимо представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь, связанная с N_1, независимо представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с N_{-1},

представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с N_{-1}, представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с N_{-1}, представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с N_{-1}, представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления фосфорилгуанидиновая межнуклеотидная связь, например n001, связанная с N_{-1} (например, с его положением 3'), характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления фосфорилгуанидиновая межнуклеотидная связь, например n001, связанная с N_{-1} (например, с его положением 3'), характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p (например, в некоторых вариантах осуществления, если N_{-1} представляет собой dI).

Последовательности оснований

[00611] Как понятно специалистам в данной области, структурные признаки по настоящему изобретению, такие как модификация нуклеинового основания, модификации сахаров, модификации межнуклеотидных связей, стереохимические особенности атома фосфора в составе связи и т. д., и их комбинации можно использовать с различными подходящими последовательностями оснований для получения олигонуклеотидов и композиций с желаемыми свойствами и/или формами активности. Например, олигонуклеотиды для модификации аденозина (например, превращения в I в присутствии белков ADAR), как правило, имеют последовательности, которые в достаточной степени комплементарны последовательностям нуклеиновых кислот-мишеней, содержащим аденозины-мишени. Нуклеозиды, противоположные аденозинам-мишеням, могут присутствовать в различных положениях олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления один или несколько противоположных нуклеозидов находятся в первых доменах. В некоторых вариантах осуществления один или несколько противоположных нуклеозидов находятся во вторых доменах. В некоторых вариантах осуществления один или несколько противоположных нуклеозидов находятся в первых субдоменах. В некоторых вариантах осуществления один или несколько противоположных нуклеозидов находятся во вторых субдоменах. В некоторых вариантах осуществления один или несколько противоположных нуклеозидов находятся в третьих субдоменах. Олигонуклеотид по настоящему изобретению может нацеливаться на один или несколько аденозинов-мишеней. В некоторых вариантах осуществления каждый из одного или нескольких противоположных нуклеозидов независимо находится в части, которая обладает структурными признаками второго субдомена, и каждый из них независимо

обладает одним, или несколькими, или всеми структурными признаками противоположных нуклеозидов, как описано в данном документе. Во многих вариантах осуществления, например, при нацеливании на мутации по типу замены G на A олигонуклеотиды могут селективно нацеливаться на один и только один аденозин-мишень для модификации, например, с помощью ADAR для превращения в I. В некоторых вариантах осуществления противоположный нуклеозид расположен ближе к 3'-концу, чем к 5'-концу олигонуклеотида.

[00612] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид имеет последовательность оснований, описанную в данном документе (например, в таблицах), или ее часть (например, участок из 10-50, 10-40, 10-30, 10-20, или 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, или по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25 смежных нуклеиновых оснований) с 0-5 (например, 0, 1, 2, 3, 4 или 5) ошибочными спариваниями оснований, где каждый T может быть независимо замещен на U и наоборот. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит последовательность оснований, описанную в данном документе, или ее часть, где часть представляет собой участок из по меньшей мере 10 смежных нуклеиновых оснований или участок из по меньшей мере 15 смежных нуклеиновых оснований с 0-5 ошибочными спариваниями оснований. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды имеют последовательность оснований, описанную в данном документе, или ее часть, где часть представляет собой участок из по меньшей мере 10 смежных нуклеиновых оснований или участок из по меньшей мере 10 смежных нуклеиновых оснований с 1-5 ошибочными спариваниями оснований, где каждый T может быть независимо замещен на U и наоборот.

[00613] В некоторых вариантах осуществления последовательности оснований олигонуклеотидов содержат 10-60 (например, приблизительно или по меньшей мере 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, 45, 50, 55, 60; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 15; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 16; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 17; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 18; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 19; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 20; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 21; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 22; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 23; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 24; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 25; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 26; в некоторых

вариантах осуществления по меньшей мере 27; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 28; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 29; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 30; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 31; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 32; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 33; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 34; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 35) оснований, необязательно смежных, из последовательности оснований, которая идентична или комплементарна последовательности оснований нуклеиновой кислоты, например гена или его транскрипта (например, мРНК), или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит последовательность, которая комплементарна последовательности-мишени в гене или его транскрипте. В некоторых вариантах осуществления длина последовательности составляет 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, 45, 50, 55, 60 или более нуклеиновых оснований.

[00614] В некоторых вариантах осуществления последовательность-мишень представляет собой или содержит характерную последовательность последовательности нуклеиновой кислоты (например, гена или его транскрипта) в том смысле, что она определяет последовательность нуклеиновой кислоты относительно других в соответствующем организме; например, характерная последовательность отсутствует или имеет по меньшей мере различные ошибочные спаривания оснований по сравнению с другими геномными последовательностями нуклеиновой кислоты (например, генами) или их транскриптами в соответствующем организме. В некоторых вариантах осуществления характерная последовательность транскрипта определяет этот транскрипт относительно других транскриптов в соответствующем организме; например, в некоторых вариантах осуществления характерная последовательность отсутствует в транскриптах, которые транскрибируются из другой последовательности нуклеиновой кислоты (например, другого гена). В некоторых вариантах осуществления варианты транскрипта из последовательности нуклеиновой кислоты (например, варианты мРНК гена) могут иметь общую характерную последовательность, которая определяет их относительно, например, транскриптов других генов. В некоторых вариантах осуществления характерная последовательность содержит аденозин-мишень. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид селективно образует дуплекс с нуклеиновой кислотой, содержащей аденозин-мишень, где аденозин-мишень находится в области дуплекса и может быть модифицирован белком, таким как ADAR1 или ADAR2.

[00615] Последовательности оснований представленных олигонуклеотидов, как понятно специалистам в данной области, как правило, имеют достаточную длину и комплементарность в отношении своих нуклеиновых кислот-мишеней, например, РНК-транскриптов (например, пре-мРНК, зрелой мРНК и т. д.), для, например, сайт-направленного редактирования аденозинов-мишеней. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид комплементарен части последовательности РНК-мишени, содержащей аденозин-мишень (как понятно специалистам в данной области, во многих случаях нуклеиновые кислоты-мишени длиннее олигонуклеотидов по настоящему изобретению, и комплементарность может быть надлежащим образом оценена по более короткому из двух олигонуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований олигонуклеотида характеризуется 90% или большей идентичностью с последовательностью оснований олигонуклеотида, раскрытого в таблице, где каждый T может быть независимо замещен на U и наоборот. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований олигонуклеотида характеризуется 95% или большей идентичностью с последовательностью оснований олигонуклеотида, раскрытого в таблице, где каждый T может быть независимо замещен на U и наоборот. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований олигонуклеотида содержит непрерывный участок из 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 или более оснований олигонуклеотида, раскрытого в таблице, где каждый T может быть независимо замещен на U и наоборот, за исключением того, что одно или несколько оснований в пределах участка являются удаленными (например, в нуклеотиде отсутствует нуклеиновое основание).

[00616] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к олигонуклеотиду, имеющему последовательность оснований, которая содержит последовательность оснований любого олигонуклеотида, раскрытого в данном документе, где каждый T может быть независимо заменен на U и наоборот.

[00617] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к олигонуклеотиду, имеющему последовательность оснований, которая представляет собой последовательность оснований любого олигонуклеотида, раскрытого в данном документе, где каждый T может быть независимо заменен на U и наоборот.

[00618] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к олигонуклеотиду, имеющему последовательность оснований, которая содержит по меньшей мере 15 смежных оснований из последовательности оснований любого олигонуклеотида, раскрытого в данном документе, где каждый T может быть независимо

заменен на U и наоборот.

[00619] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к олигонуклеотиду, имеющему последовательность оснований, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности оснований любого олигонуклеотида, раскрытого в данном документе, где каждый T может быть независимо заменен на U и наоборот.

[00620] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к олигонуклеотиду, имеющему последовательность оснований, которая на по меньшей мере 95% идентична последовательности оснований любого олигонуклеотида, раскрытого в данном документе, где каждый T может быть независимо заменен на U и наоборот.

[00621] В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит 10-40, например 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, смежных оснований из последовательности оснований любого олигонуклеотида, описанного в данном документе, где каждый T может быть независимо заменен на U и наоборот.

[00622] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид представляет собой олигонуклеотид, представленный в таблице в данном документе.

[00623] В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований олигонуклеотида комплементарна последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени, например, части, содержащей аденозин-мишень.

[00624] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид имеет последовательность оснований, которая содержит по меньшей мере 15 смежных оснований (например, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) из олигонуклеотида в таблице, где каждый T может быть независимо замещен на U и наоборот.

[00625] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит последовательность оснований или ее часть (например, часть, содержащую 10-40, например 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, нуклеиновых оснований), описанные в любой из таблиц, где каждый T может быть независимо заменен на U и наоборот, и/или модификацию сахара, нуклеинового основания и/или межнуклеотидной связи, и/или стереохимические особенности, и/или их паттерн, описанные в любой из таблиц, и/или дополнительный химический фрагмент (в дополнение к олигонуклеотидной цепи, например нацеливающий фрагмент, липидный фрагмент, углеводный фрагмент и т. д.), описанный в любой из таблиц.

[00626] В некоторых вариантах осуществления термины “комплементарный”, “полностью комплементарный” и “по сути комплементарный” можно использовать в отношении соответствия оснований между олигонуклеотидом и последовательностью-

мишенью, как будет понятно специалистам в данной области из контекста их вариантов применения. Следует отметить, что замещение T на U или наоборот обычно не изменяет величину комплементарности. Как используется в данном документе, олигонуклеотид, который является “по сути комплементарным” последовательности-мишени, является в значительной степени или главным образом комплементарным, но не обязательно комплементарным на 100%. В некоторых вариантах осуществления последовательность (например, олигонуклеотид), которая является по сути комплементарной, имеет одно или несколько, например, 1, 2, 3, 4 или 5, ошибочных спариваний оснований при максимальном выравнивании с ее последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид имеет последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности-мишени нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид имеет последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности, комплементарной последовательности олигонуклеотида, раскрытого в данном документе. Как понятно специалистам в данной области, в некоторых вариантах осуществления последовательности олигонуклеотидов не должны быть на 100% комплементарны своим мишеням для выполнения олигонуклеотидами своих функций (например, превращения A в I в нуклеиновой кислоте). В некоторых вариантах осуществления ошибочное спаривание оснований вполне допускается на 5’- и/или 3’-конце или в середине олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько ошибочных спариваний оснований предпочтительны для модификации аденозина, как показано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат части для комплементарности с нуклеиновыми кислотами-мишенями и необязательно части, которые не являются основными для комплементарности по отношению к нуклеиновым кислотам-мишеням; например, в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды могут содержать части для связывания с белком. В некоторых вариантах осуществления последовательности оснований представленных олигонуклеотидов являются полностью комплементарными их последовательностям-мишеням (спаривание оснований A-T/U и C-G). В некоторых вариантах осуществления последовательности оснований представленных олигонуклеотидов являются полностью комплементарными их последовательностям-мишеням (спаривание оснований A-T/U и C-G), за исключением нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину).

[00627] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, содержащий последовательность, которая встречается в

олигонуклеотиде, описанном в таблице, где один или несколько U независимо и необязательно заменены на T или наоборот. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может содержать по меньшей мере один T и/или по меньшей мере один U. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, содержащий последовательность, которая встречается в олигонуклеотиде, описанном в таблице в данном документе, где указанная последовательность характеризуется более чем 50% идентичностью с последовательностью олигонуклеотида, описанного в таблице. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, последовательность оснований которого представляет собой последовательность олигонуклеотида, раскрытого в таблице, где каждый T может быть независимо заменен на U и наоборот. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, содержащий последовательность, которая встречается в олигонуклеотиде, указанном в таблице, где олигонуклеотиды имеют паттерн связей в остове, паттерн хиральных центров остова и/или паттерн модификаций по атому фосфора в остове из того же олигонуклеотида или другого олигонуклеотида, указанного в таблице в данном документе.

[00628] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, имеющий последовательность оснований, которая представляет собой, включает или содержит часть последовательности оснований олигонуклеотида, раскрытого в данном документе, например, в таблице, где каждый T может быть независимо заменен на U и наоборот, где олигонуклеотид необязательно дополнительно содержит химическую модификацию, стереохимические особенности, формат, дополнительный химический фрагмент, описанный в данном документе (например, нацеливающий фрагмент, липидный фрагмент, углеводный фрагмент и т. д.), и/или другой структурный признак.

[00629] В некоторых вариантах осуществления “часть” (например, последовательности оснований, или паттерна модификаций, или другого структурного элемента) имеет длину по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мономерных звеньев.

[00630] Специалистам в данной области при прочтении настоящего раскрытия будет понятно, что технологии в данном документе можно использовать при редактировании для нацеливания на различные нуклеиновые кислоты-мишени, содержащие аденозин-мишень. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень представляет собой транскрипт аллеля PiZZ. В некоторых вариантах осуществления

аденозин-мишень представляет собой …atcgac**A**agaaagggactgaagc... В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды по настоящему изобретению имеют подходящие последовательности оснований, так что они обладают достаточной комплементарностью для селективного образования дуплексов с частью транскрипта, содержащей аденозин-мишень, для редактирования.

[00631] Как описано в данном документе, нуклеозиды, противоположные нуклеозидам-мишеням (например, А), могут быть расположены в различных местоположениях. В некоторых вариантах осуществления противоположный нуклеозид находится в положении 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 или 30 или дальше от 5'-конца олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления он находится в положении 3 или дальше от 5'-конца олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления он находится в положении 4 или дальше от 5'-конца олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления он находится в положении 5 или дальше от 5'-конца олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления он находится в положении 6 или дальше от 5'-конца олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления он находится в положении 7 или дальше от 5'-конца олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления он находится в положении 8 или дальше от 5'-конца олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления он находится в положении 9 или дальше от 5'-конца олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления он находится в положении 10 или дальше от 5'-конца олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления противоположный нуклеозид находится в положении 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 или 30 или дальше от 3'-конца олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления он находится в положении 3 или дальше от 3'-конца олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления он находится в положении 4 или дальше от 3'-конца олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления он находится в положении 5 или дальше от 3'-конца олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления он находится в положении 6 или дальше от 3'-конца олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления он находится в положении 7 или дальше от 3'-конца олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления он находится в положении 8 или дальше от 3'-конца олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления он находится в положении 9 или дальше от 3'-конца олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления он находится в положении 10 или дальше от 3'-конца олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновые основания в положении 1 от 5'-конца и/или 3'-конца комплементарны

соответствующим нуклеиновым основаниям в последовательностях-мишенях при выравнивании для максимальной комплементарности. В некоторых вариантах осуществления определенные положения, например, положения 6, 7 или 8, могут обеспечивать более высокую эффективность редактирования.

[00632] В качестве примеров определенные олигонуклеотиды, содержащие определенные иллюстративные последовательности оснований, модификации нуклеиновых оснований и их паттерны, модификации сахаров и их паттерны, межнуклеотидные связи и их паттерны, стереохимические особенности атома фосфора в составе связи и их паттерны, линкеры и/или дополнительные химические фрагменты и т. д., представлены в таблице 1 ниже. Среди прочего, эти олигонуклеотиды можно использовать для коррекции мутации по типу замены G на A в гене или продукте гена (например, путем превращения A в I). В некоторых вариантах осуществления в таблицах перечислены композиции на основе стерически неупорядоченных олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью.

[00633] В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований представляет собой или содержит конкретную последовательность. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований комплементарна последовательности оснований, которая представляет собой или содержит последовательность оснований, которая комплементарна конкретной последовательности. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований представляет собой или содержит последовательность, которая отличается от конкретной последовательности по не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 положениям. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований представляет собой или содержит последовательность, которая отличается от приблизительно 15-30 (например, 15-25, 15-20, 20-30, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30) последовательных нуклеиновых оснований конкретной последовательности по не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 положениям. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований представляет собой или содержит последовательность, которая отличается от конкретной последовательности по не более чем 1 положению. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований представляет собой или содержит последовательность, которая отличается от конкретной последовательности по не более чем 2 положениям. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований представляет собой или содержит последовательность, которая отличается от конкретной последовательности по не более чем 3 положениям. В некоторых вариантах осуществления последовательность

оснований представляет собой или содержит последовательность, которая отличается от конкретной последовательности по не более чем 4 положениям. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований представляет собой или содержит последовательность, которая отличается от конкретной последовательности по не более чем 5 положениям. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит последовательность оснований, выбранную из таблицы 1 (например, любой таблицы от таблицы 1A до таблицы 1I, от 1J до 1O и т. д.). В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 5-30, 10-30, 15-30, 20-30 или 25-30 (например, 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 или 30) последовательных оснований из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 10 последовательных оснований из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 11 последовательных оснований из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 12 последовательных оснований из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 13 последовательных оснований из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 14 последовательных оснований из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 15 последовательных оснований из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 16 последовательных оснований из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 17 последовательных оснований из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 18 последовательных оснований из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 19 последовательных оснований из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная

последовательность представляет собой или содержит 20 последовательных оснований из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 21 последовательное основание из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 22 последовательных основания из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 23 последовательных основания из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 24 последовательных основания из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 25 последовательных оснований из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 26 последовательных оснований из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 27 последовательных оснований из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 28 последовательных оснований из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 29 последовательных оснований из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит 30 последовательных оснований из последовательности оснований, выбранной из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований, выбранная из таблицы 1, представляет собой последовательность оснований, выбранную из таблицы 1A. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований, выбранная из таблицы 1, представляет собой последовательность оснований, выбранную из таблицы 1B. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований, выбранная из таблицы 1, представляет собой последовательность оснований, выбранную из таблицы 1C. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований, выбранная из таблицы 1, представляет собой последовательность оснований, выбранную из таблицы 1D. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований, выбранная из таблицы 1, представляет собой последовательность оснований, выбранную из таблицы 1E.

В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований, выбранная из таблицы 1, представляет собой последовательность оснований, выбранную из таблицы 1F. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований, выбранная из таблицы 1, представляет собой последовательность оснований, выбранную из таблицы 1G. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований, выбранная из таблицы 1, представляет собой последовательность оснований, выбранную из таблицы 1H. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований, выбранная из таблицы 1, представляет собой последовательность оснований, выбранную из таблицы 1I. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований, выбранная из таблицы 1, представляет собой последовательность оснований, выбранную из таблицы 1J. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований, выбранная из таблицы 1, представляет собой последовательность оснований, выбранную из таблицы 1K. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований, выбранная из таблицы 1, представляет собой последовательность оснований, выбранную из таблицы 1L. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований, выбранная из таблицы 1, представляет собой последовательность оснований, выбранную из таблицы 1M. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований, выбранная из таблицы 1, представляет собой последовательность оснований, выбранную из таблицы 1N. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований, выбранная из таблицы 1, представляет собой последовательность оснований, выбранную из таблицы 1O. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований выбрана из таблицы 1 (например, 1A, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1G, 1H и/или 1I) в WO 2021/071858, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит UCCCUUUCTCIUCGA, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит UCCCUUUCTCIUCGA. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит UCCCUUUCTCGUCGA, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит UCCCUUUCTCGUCGA. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит UUCAGUCCCUUUCTCIUCGA, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит UUCAGUCCCUUUCTCIUCGA. В некоторых

вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит UUCAGUCCCUUUCTCGUCGA, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит UUCAGUCCCUUUCTCGUCGA. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGA, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGA. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCGUCGA, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCGUCGA. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU. В некоторых вариантах осуществления конкретная последовательность представляет собой или содержит CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU.

[00634] Определенные олигонуклеотиды и/или композиции описаны в таблице 1, приведенной ниже, которая содержит несколько разделов, например, 1A, 1B, 1C и т. д.,

которые по отдельности могут называться таблицами 1A, 1B, 1C и т. д. Определенные олигонуклеотиды и/или композиции, упоминаемые в настоящем изобретении, описаны в WO 2021/071858, например, в таблице 1 в WO 2021/071858. Все олигонуклеотиды и/или композиции из WO 2021/071858 включены в данный документ посредством ссылки.

Таблица 1. Примеры олигонуклеотидов и/или композиций

Таблица 1A. Примеры олигонуклеотидов и/или композиций, которые нацеливаются на UGP2

ID	Описание	Последовательность оснований	Стереохимические особенности/связь
WV-40590	fAn001RfU*SfC*SfC*SfA*SfC*SfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfCn001RfC*SmCn001RmA*SmG*SmA*SmU*SmU*SmA*SmU*SfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnRSSnR
WV-42488	L022*RfAn001RfU*SfC*SfC*SfA*SfC*SfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfCn001RfC*SmCn001RmA*SmG*SmA*SmU*SmU*SmA*SmU*SfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	RnRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnRSSnR
WV-42489	L022*RfA*SfU*SfC*SfC*SfA*SfC*SfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfCn001RfC*SmCn001RmA*SmG*SmA*SmU*SmU*SmA*SmU*SfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	RSSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnRSSnR
WV-42490	fA*SfU*SfC*SfC*SfA*SfC*SfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfCn001RfC*SmCn001RmA*SmG*SmA*SmU*SmU*SmA*SmU*SfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	SSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnRSSnR

Таблица 1B. Иллюстративные олигонуклеотиды и/или композиции, которые нацеливаются на ACTB

ID	Описание	Последовательность оснований	Стереохимические особенности/связь
WV-39306	Mod001L001fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*S5MSfC*Sm5C*SAn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC	OnRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnRSSnR

WV-39305	Mod001L001fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*Sm5C*SAn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC	OnRSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSnRSSnR
WV-39294	Mod001L001fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SAn001R5MRdT*SfC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCATCAC	OnRSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSnRSSnR
WV-39293	Mod001L001fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SAn001R5MSdT*SfC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCATCAC	OnRSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSnRSSnR
WV-39289	Mod001L001fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SAn001RT*SfC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCATCAC	OnRSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSnRSSnR
WV-39267	Mod001L001fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*S5MSfC*SC*SAn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC	OnRSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSnRSSnR
WV-39266	Mod001L001fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S5MRm5dC*SAn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC	OnRSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSnRSSnR
WV-39265	Mod001L001fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S5MSm5dC*SAn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC	OnRSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSnRSSnR
WV-	L023L010n001RL010n001RL010n001RfAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA	ACAUAAUUUACACGAA	OnRnRnRnRSSSSSSSSSS

39202	*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG*SfA*SmA*SmA*SmG*SmC*SmAn001RmA*SmU*SmG*SfC*SC*SAn001RmU*SmC*SmAn001RmC	AGCAAUGCCAUCAC	SSSSSSSSnRSSSSSnRSSnR
WV-39203	L023L010n001RL010n001RL010n001RfA*SfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG*SfA*SmA*SmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SAn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC	OnRnRnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-40805	Mod001L001fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SAsm01n001mU*SmC*SAsm01n001mC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC	OnRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnXSSnX
WV-40804	Mod001L001Asm01n001fC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SGsm01n001fA*SAsm01n001mA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SAsm01n001mU*SmC*SAsm01n001mC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC	OnXSSSSSSSSSSSSnXSnXSSSSSSSSSnXSSnX
WV-40803	Mod001L001fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SAsm01n001mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC	OnRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnXSSnR
WV-40802	Mod001L001fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SAsm01*n001mU*SmC*SAsm01*n001mC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC	OnRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSn*XSSn*X
WV-40801	Mod001L001Asm01*n001fC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SGsm01*n001fA*SAsm01*n001mA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SAsm01*n001mU*SmC*SAsm01*n001mC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC	On*XSSSSSSSSSSSSn*XSn*XSSSSSSSSSn*XSSn*X
WV-	Mod001L001fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*	ACAUAAUUUACACGAA	OnRSSSSSSSSSSSSnRSn

40800	SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SAsm01*n001mU*SmC*SmAn001RmC	AGCAAUGCCAUCAC	RSSSSSSSSSn*XSSnR
WV-40583	Mod001L001fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SA*n001mU*SmC*SmA*n001mC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGCCAUCAC	OnRSSSSSSSSSSSSnRSn RSSSSSSSSSn*XSSn*X
WV-40582	Mod001L001fA*n001fC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG*n001fA*SmA*n001mA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SA*n001mU*SmC*SmA*n001mC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGCCAUCAC	On*XSSSSSSSSSSSSn*XSn*XSSSSSSSSSn*XSSn*X
WV-40581	Mod001L001fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SA*n001mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGCCAUCAC	OnRSSSSSSSSSSSSnRSn RSSSSSSSSSn*XSSnR
WV-42331	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfU*SC*STn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGUCTUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnRSSnR
WV-42332	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfA*SC*STn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGACTUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnRSSnR
WV-42333	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*STn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGCCTUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnRSSnR
WV-42334	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfG*SC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGGCTUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnRSSnR

	*STn001RmU*SmC*SmAn001RmC		
WV-42335	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG n001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfU*SC *SAn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGUCAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRS SSSSSSSSnRSSnR
WV-42336	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG n001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfA*SC *SAn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGACAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRS SSSSSSSSnRSSnR
WV-42337	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG n001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfG*SC *SAn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGGCAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRS SSSSSSSSnRSSnR
WV-42338	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG n001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfU*SC *SCn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGUCCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRS SSSSSSSSnRSSnR
WV-42339	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG n001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfA*SC *SCn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGACCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRS SSSSSSSSnRSSnR
WV-42340	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG n001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC *SCn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGCCCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRS SSSSSSSSnRSSnR
WV-42341	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG n001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfG*SC *SCn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGGCCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRS SSSSSSSSnRSSnR

WV-42342	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG n001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfU*SC *SIn001SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGUCIUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRS SSSSSSSSnSSSnR
WV-42343	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG n001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfA*SC *SIn001SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGACIUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRS SSSSSSSSnSSSnR
WV-42344	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG n001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC *SIn001SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGCCIUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRS SSSSSSSSnSSSnR
WV-42345	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG n001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfG*SC *SIn001SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGGCIUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRS SSSSSSSSnSSSnR
WV-42346	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG n001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfU*SC *SGn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGUCGUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRS SSSSSSSSnRSSnR
WV-42347	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG n001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfA*SC *SGn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGACGUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRS SSSSSSSSnRSSnR
WV-42348	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG n001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC *SGn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAA AGCAAUGCCGUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRS SSSSSSSSnRSSnR
WV-	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG	ACAUAAUUUACACGAA	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRS

42349	n001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfG*SC*SGn001RmU*SmC*SmAn001RmC	AGCAAUGGCGUCAC	SSSSSSSSnRSSnR
WV-37317	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SAn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnRSSnR
WV-42715	mA*mC*fA*fUfAfAfUfUfUfAfCfAfCfGfAfAmGmGmUmUmCmUmAmAmACCAmU*mC*mC*mU	ACAUAAUUUACACGAAGGUUCUAAACCAUCCU	XXXOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOXXX
WV-42716	mA*mC*fA*fU*fA*fA*fU*fU*fU*fA*fC*fA*fC*fG*fA*fA*mG*mG*mU*mU*mC*mU*mA*mA*mA*C*C*A*mU*mC*mC*mU	ACAUAAUUUACACGAAGGUUCUAAACCAUCCU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-42717	mA*SmC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG*SfA*SfA*SmG*SmG*SmU*SmU*SmC*SmU*SmA*SmA*SmA*SC*SC*SA*SmU*SmC*SmC*SmU	ACAUAAUUUACACGAAGGUUCUAAACCAUCCU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSS
WV-42718	mA*SmC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG*SfA*SfA*SmG*SmG*SmU*SmU*SmC*SmU*SmA*SmA*SmA*SC*SC*SAn001RmU*SmC*SmCn001RmU	ACAUAAUUUACACGAAGGUUCUAAACCAUCCU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSS
WV-42719	mC*mU*mUmUmCmGmUmGmUmAmAmAmUmU*mA*mU*mG*mU	CUUUCGUGUAAAUUAUGU	XXOOOOOOOOOOOXXXXX
WV-42720	fC*fU*fUfUfCfGfUfGfUfAfAfAfUfUfA*fU*fG*fU	CUUUCGUGUAAAUUAUGU	XXOOOOOOOOOOOXXXX
WV-	mC*mU*mU*mU*mC*mG*mU*mG*mU*mA*mA*mA*mU*mU*mA*	CUUUCGUGUAAAUUAU	XXXXXXXXXXXXXXX

42721	mU*mG*mU	GU	XX
WV-42722	fC*fU*fU*fU*fC*fG*fU*fG*fU*fA*fA*fA*fU*fU*fA*fU*fG*fU	CUUUCGUGUAAAUUAUGU	XXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-42723	mC*SmU*SmU*SmU*SmC*SmG*SmU*SmG*SmU*SmA*SmA*SmA*SmU*SmU*SmA*SmU*SmG*SmU	CUUUCGUGUAAAUUAUGU	SSSSSSSSSSSSSSSSS
WV-42724	fC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfG*SfU*SfG*SfU*SfA*SfA*SfA*SfU*SfU*SfA*SfU*SfG*SfU	CUUUCGUGUAAAUUAUGU	SSSSSSSSSSSSSSSSS
WV-42725	mU*mU*mCmGmUmGmUmAmAmAmUmUmA*mU*mG*mU	UUCGUGUAAAUUAUGU	XXOOOOOOOOOOXXX
WV-42726	fU*fU*fCfGfUfGfUfAfAfAfUfUfA*fU*fG*fU	UUCGUGUAAAUUAUGU	XXOOOOOOOOOOXXX
WV-42727	mU*mU*mC*mG*mU*mG*mU*mA*mA*mA*mU*mU*mA*mU*mG*mU	UUCGUGUAAAUUAUGU	XXXXXXXXXXXXXXX
WV-42728	fU*fU*fC*fG*fU*fG*fU*fA*fA*fA*fU*fU*fA*fU*fG*fU	UUCGUGUAAAUUAUGU	XXXXXXXXXXXXXXX
WV-42729	mU*SmU*SmC*SmG*SmU*SmG*SmU*SmA*SmA*SmA*SmU*SmU*SmA*SmU*SmG*SmU	UUCGUGUAAAUUAUGU	SSSSSSSSSSSSSSS
WV-42730	fU*SfU*SfC*SfG*SfU*SfG*SfU*SfA*SfA*SfA*SfU*SfU*SfA*SfU*SfG*SfU	UUCGUGUAAAUUAUGU	SSSSSSSSSSSSSSS
WV-42738	fC*fU*fCfCfUfCfUfUfCfUfCfGfAfCfAmAmAmGmGmUmUmCmUmAmAmACCAmU*mC*mC*mU	CUCCUCUUCUCGACAAAGGUUCUAAACCAUCCU	XXOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOXXX

WV-42739	fC*fU*fC*fC*fU*fC*fU*fU*fC*fU*fC*fG*fA*fC*fA*mA*mA*mG*mG*mU*mU*mC*mU*mA*mA*mA*C*C*A*mU*mC*mC*mU	CUCCUCUUCUCGACAAAGGUUCUAAACCAUCCU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-42740	fC*SfU*SfC*SfC*SfU*SfC*SfU*SfU*SfC*SfU*SfC*SfG*SfA*SfC*SfA*SmA*SmA*SmG*SmG*SmU*SmU*SmC*SmU*SmA*SmA*SmA*SC*SC*SA*SmU*SmC*SmC*SmU	CUCCUCUUCUCGACAAAGGUUCUAAACCAUCCU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSS
WV-42741	fC*SfU*SfC*SfC*SfU*SfC*SfU*SfU*SfC*SfU*SfC*SfG*SfA*SfC*SfA*SmA*SmA*SmG*SmG*SmU*SmU*SmC*SmU*SmA*SmA*SmA*SC*SC*SAn001RmU*SmC*SmCn001RmU	CUCCUCUUCUCGACAAAGGUUCUAAACCAUCCU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-42746	fC*fU*fCfCfUfCfUfUfCfUfCfGfAfCfAmGmGmUmUmCmUmAmAmACCAmU*mC*mC*mU	CUCCUCUUCUCGACAGGUUCUAAACCAUCCU	XXOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOXXX
WV-42747	fC*fU*fC*fC*fU*fC*fU*fU*fC*fU*fC*fG*fA*fC*fA*mG*mG*mU*mU*mC*mU*mA*mA*mA*C*C*A*mU*mC*mC*mU	CUCCUCUUCUCGACAGGUUCUAAACCAUCCU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-42748	fC*SfU*SfC*SfC*SfU*SfC*SfU*SfU*SfC*SfU*SfC*SfG*SfA*SfC*SfA*SmG*SmG*SmU*SmU*SmC*SmU*SmA*SmA*SmA*SC*SC*SA*SmU*SmC*SmC*SmU	CUCCUCUUCUCGACAGGUUCUAAACCAUCCU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSS
WV-42749	fC*SfU*SfC*SfC*SfU*SfC*SfU*SfU*SfC*SfU*SfC*SfG*SfA*SfC*SfA*SmG*SmG*SmU*SmU*SmC*SmU*SmA*SmA*SmA*SC*SC*SAn001RmU*SmC*SmCn001RmU	CUCCUCUUCUCGACAGGUUCUAAACCAUCCU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-42731	fU*fG*fUfCfGfAfGfAfAfGfAfGfGfAfGfAmAmCmAmAmUmAmUmGmCmUmAmAfAfUfGfUfU*fG*fU*fU	UGUCGAGAAGAGGAGAACAAUAUGCUAAAUGUUGUU	XXOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOXXX

WV-42732	fU*fG*fU*fC*fG*fA*fG*fA*fA*fG*fA*fG*fG*fA*fG*fA*mA*mC*mA*mA*mU*mA*mU*mG*mC*mU*mA*mA*fA*fU*fG*fU*fU*fG*fU*fU	UGUCGAGAAGAGGAGAACAAUAUGCUAAAUGUUGUU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-42733	fU*SfG*SfU*SfC*SfG*SfA*SfG*SfA*SfA*SfG*SfA*SfG*SfG*SfA*SfG*SfA*SmA*SmC*SmA*SmA*SmU*SmA*SmU*SmG*SmC*SmU*SmA*SmA*SfA*SfU*SfG*SfU*SfU*SfG*SfU*SfU	UGUCGAGAAGAGGAGAACAAUAUGCUAAAUGUUGUU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSS

Таблица 1C. Примеры олигонуклеотидов и/или композиций, которые нацеливаются на LUC

ID	Описание	Последовательность оснований	Стереохимические особенности/связь
WV-42707	mA*mC*mA*fUfAfAfUfUfUfAfCfAfCfGfAfAfAfGmAmAmGmGmUmUmCmUmAmAmACCAmU*mC*mC*mU	ACAUAAUUUACACGAAAGAAGGUUCUAAACCAUCCU	XXXOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOXXX
WV-42708	mA*mC*mA*fU*fA*fA*fU*fU*fU*fA*fC*fA*fC*fG*fA*fA*fA*fG*mA*mA*mG*mG*mU*mU*mC*mU*mA*mA*mA*C*C*A*mU*mC*mC*mU	ACAUAAUUUACACGAAAGAAGGUUCUAAACCAUCCU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-42709	mA*SmC*SmA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG*SfA*SfA*SfA*SfG*SmA*SmA*SmG*SmG*SmU*SmU*SmC*SmU*SmA*SmA*SmA*SC*SC*SA*SmU*SmC*SmC*SmU	ACAUAAUUUACACGAAAGAAGGUUCUAAACCAUCCU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSS
WV-42710	mA*SmC*SmA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG*SfA*SfA*SfA*SfG*SmA*SmA*SmG*SmG*SmU*SmU*SmC*SmU*SmA*SmA*SmA*SC*SC*SAn001RmU*SmC*SmCn001RmU	ACAUAAUUUACACGAAAGAAGGUUCUAAACCAUCCU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSS

Таблица 1D. Примеры олигонуклеотидов и/или композиций, которые нацеливаются на SERPINA1

ID	Описание	Последовательность оснований	Стереохимические особенности/связь
WV-42060	mCn001RmA*SmG*SmC*SmU*SmU*SmC*SmA*SmG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfG*SfA*SfU*SfG*SfG*SfU*SfCn001RfA	CAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAUGGUCA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSnR
WV-42059	mGn001RmC*SmA*SmG*SmC*SmU*SmU*SmC*SmA*SmG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfG*SfA*SfU*SfG*SfG*SfUn001RfC	GCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAUGGUC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSSSnR
WV-42058	mAn001RmG*SmC*SmA*SmG*SmC*SmU*SmU*SmC*SmA*SmG*SmU*SmC*SmC*SmC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfG*SfA*SfU*SfG*SfGn001RfU	AGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAUGGU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSSnR
WV-42057	mCn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmG*SmC*SmU*SmU*SmC*SmA*SmG*SmU*SmC*SmC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfG*SfA*SfU*SfGn001RfG	CAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAUGG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSnR
WV-42056	mCn001RmC*SmA*SmG*SmC*SmA*SmG*SmC*SmU*SmU*SmC*SmA*SmG*SmU*SmC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfG*SfA*SfUn001RfG	CCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAUG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSnR
WV-42055	mCn001RmC*SmC*SmA*SmG*SmC*SmA*SmG*SmC*SmU*SmU*SmC*SmA*SmG*SmU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfG*SfAn001RfU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-	mCn001RmC*SmC*SmC*SmA*SmG*SmC*SmA*SmG*SmC*SmU*S	CCCCAGCAGCUUCAGUC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSS

42054	mU*SmC*SmA*SmG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfGn001RfA	CCUUUCUCIUCGA	SSSSSSnSSSnR
WV-42053	mGn001RmC*SmC*SmC*SmC*SmA*SmG*SmC*SmA*SmG*SmC*SmU*SmU*SmC*SmA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SfU*SfCn001RfG	GCCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSnR
WV-42052	mGn001RmG*SmC*SmC*SmC*SmC*SmA*SmG*SmC*SmA*SmG*SmC*SmU*SmU*SmC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SfUn001RfC	GGCCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSnR
WV-42051	mUn001RmG*SmG*SmC*SmC*SmC*SmC*SmA*SmG*SmC*SmA*SmG*SmC*SmU*SmU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SfU	UGGCCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnS
WV-42050	fUn001RC*SIn001SfU*SfC*SfG*SfA*SfU*SfG*SfG*SfU*SfC*SfA*SfG*SfC*SmA*SmC*SmA*SmG*SmC*SmC*SmU*SmU*SmA*SmU*SmG*SmC*SmA*SmCn001RmG	UCIUCGAUGGUCAGCACAGCCUUAUGCACG	nRSnSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42049	fCn001RfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfG*SfA*SfU*SfG*SfG*SfU*SfC*SfA*SfG*SmC*SmA*SmC*SmA*SmG*SmC*SmC*SmU*SmU*SmA*SmU*SmG*SmC*SmAn001RmC	CUCIUCGAUGGUCAGCACAGCCUUAUGCAC	nRSSnSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42048	fUn001RfC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfG*SfA*SfU*SfG*SfG*SfU*SfC*SfA*SmG*SmC*SmA*SmC*SmA*SmG*SmC*SmC*SmU*SmU*SmA*SmU*SmG*SmCn001RmA	UCUCIUCGAUGGUCAGCACAGCCUUAUGCA	nRSSSnSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42047	fUn001RfU*SfC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfG*SfA*SfU*SfG*SfG*SfU*SfC*SmA*SmG*SmC*SmA*SmC*SmA*SmG*SmC*SmC*SmU*SmU*SmC*SmA*SmG*SmC*SmA*SmC*SmA*SmG*SmC*SmC*SmU*SmU*SmA*SmU*SmG*SmCn001RmA	UUCUCIUCGAUGGUCAGCACAGCCUUAUGC	nRSSSSnSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnR

	U*SmA*SmU*SmGn001RmC		
WV-42046	fUn001RfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfG*SfA*SfU*SfG*SfG*SfU*SmC*SmA*SmG*SmC*SmA*SmC*SmA*SmG*SmC*SmC*SmU*SmU*SmA*SmUn001RmG	UUUCUCIUCGAUGGUCAGCACAGCCUUAUG	nRSSSSSnSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42045	fCn001RfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfG*SfA*SfU*SfG*SfG*SmU*SmC*SmA*SmG*SmC*SmA*SmC*SmA*SmG*SmC*SmC*SmU*SmU*SmAn001RmU	CUUUCUCIUCGAUGGUCAGCACAGCCUUAU	nRSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42044	fCn001RfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfG*SfA*SfU*SfG*SmG*SmU*SmC*SmA*SmG*SmC*SmA*SmC*SmA*SmG*SmC*SmC*SmU*SmUn001RmA	CCUUUCUCIUCGAUGGUCAGCACAGCCUUA	nRSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42043	fCn001RfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfG*SfA*SfU*SmG*SmG*SmU*SmC*SmA*SmG*SmC*SmA*SmC*SmA*SmG*SmC*SmC*SmUn001RmU	CCCUUUCUCIUCGAUGGUCAGCACAGCCUU	nRSSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42042	fUn001RfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfG*SfA*SmU*SmG*SmG*SmU*SmC*SmA*SmG*SmC*SmA*SmC*SmA*SmG*SmC*SmCn001RmU	UCCCUUUCUCIUCGAUGGUCAGCACAGCCU	nRSSSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42041	fGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmU*SmC*SmA*SmG*SmC*SmA*SmC*SmA*SmG*SmCn001RmC	GUCCCUUUCUCIUCGAUGGUCAGCACAGCC	nRSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42040	fAn001RfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmU*SmC*SmA*SmG*SmC*SmA*SmC*SmA*SmGn001RmC	AGUCCCUUUCUCIUCGAUGGUCAGCACAGC	nRSSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSSnR

WV-42039	fCn001RfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SfU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmU*SmC*SmA*SmG*SmC*SmA*SmC*SmAn001RmG	CAGUCCCUUUCUCIUCGAUGGUCAGCACAG	nRSSSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42038	fUn001RfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmU*SmC*SmA*SmG*SmC*SmA*SmCn001RmA	UCAGUCCCUUUCUCIUCGAUGGUCAGCACA	nRSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42037	fUn001RfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmU*SmC*SmA*SmG*SmC*SmAn001RmC	UUCAGUCCCUUUCUCIUCGAUGGUCAGCAC	nRSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42036	fCn001RfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmU*SmC*SmA*SmG*SmCn001RmA	CUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAUGGUCAGCA	nRSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42035	fGn001RfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmU*SmC*SmA*SmGn001RmC	GCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAUGGUCAGC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42034	fAn001RfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmU*SmC*SmAn001RmG	AGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAUGGUCAG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42033	fCn001RfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmU*SmCn001RmA	CAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAUGGUCA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSnR
WV-	fGn001RfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC	GCAGCUUCAGUCCCUU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSS

42032	*SfU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmUn001RmC	UCUCIUCGAUGGUC	SnSSSSSSSnR
WV-42031	fAn001RfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmGn001RmU	AGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAUGGU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSnR
WV-42030	fCn001RfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmGn001RmG	CAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAUGG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSnR
WV-42029	fCn001RfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmUn001RmG	CCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAUG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42028	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-42027	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSnR
WV-42026	fGn001RfC*SfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SmG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmCn001RmG	GCCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSnR
WV-42025	fGn001RfG*SfC*SfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SmA*SmG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU	GGCCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnR

	*SC*SIn001SmUn001RmC		
WV-42024	fUn001RfG*SfG*SfC*SfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SmC*SmA*SmG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU	UGGCCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnS
WV-42076	mCn001RfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmU*SmC*SmA*SmG*SfC*SfA*SfC*SfA*SfG*SfC*SfC*SfU*SfU*SfA*SfU*SfG*SfC*SfAn001RfC	CUCIUCGAUGGUCAGCACAGCCUUAUGCAC	nRSSnSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42075	mUn001RmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmU*SmC*SmA*SfG*SfC*SfA*SfC*SfA*SfG*SfC*SfC*SfU*SfU*SfA*SfU*SfG*SfCn001RfA	UCUCIUCGAUGGUCAGCACAGCCUUAUGCA	nRSSSnSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42074	mUn001RmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmU*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfC*SfA*SfG*SfC*SfC*SfU*SfU*SfA*SfU*SfGn001RfC	UUCUCIUCGAUGGUCAGCACAGCCUUAUGC	nRSSSSnSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42073	mUn001RmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmU*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfC*SfA*SfG*SfC*SfC*SfU*SfU*SfA*SfUn001RfG	UUUCUCIUCGAUGGUCAGCACAGCCUUAUG	nRSSSSSnSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42072	mCn001RmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SfU*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfC*SfA*SfG*SfC*SfC*SfU*SfU*SfAn001RfU	CUUUCUCIUCGAUGGUCAGCACAGCCUUAU	nRSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42071	mCn001RmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SfG*SfU*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfC*SfA*SfG*SfC*SfC*SfU*SfUn001RfA	CCUUUCUCIUCGAUGGUCAGCACAGCCUUA	nRSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnR

WV-42070	mCn001RmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SfG*SfG*SfU*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfC*SfA*SfG*SfC*SfC*SfUn001RfU	CCCUUUCUCIUCGAUGGUCAGCACAGCCUU	nRSSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42069	mUn001RmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SfU*SfG*SfG*SfU*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfC*SfA*SfG*SfC*SfCn001RfU	UCCCUUUCUCIUCGAUGGUCAGCACAGCCU	nRSSSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42068	mGn001RmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SfA*SfU*SfG*SfG*SfU*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfC*SfA*SfG*SfCn001RfC	GUCCCUUUCUCIUCGAUGGUCAGCACAGCC	nRSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42067	mAn001RmG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SfG*SfA*SfU*SfG*SfG*SfU*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfC*SfA*SfGn001RfC	AGUCCCUUUCUCIUCGAUGGUCAGCACAGC	nRSSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42065	mUn001RmC*SmA*SmG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfG*SfA*SfU*SfG*SfG*SfU*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfCn001RfA	UCAGUCCCUUUCUCIUCGAUGGUCAGCACA	nRSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42064	mUn001RmU*SmC*SmA*SmG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfG*SfA*SfU*SfG*SfG*SfU*SfC*SfA*SfG*SfC*SfAn001RfC	UUCAGUCCCUUUCUCIUCGAUGGUCAGCAC	nRSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSnR
WV-42063	mCn001RmU*SmU*SmC*SmA*SmG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfG*SfA*SfU*SfG*SfG*SfU*SfC*SfA*SfG*SfCn001RfA	CUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAUGGUCAGCA	nRSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSSSSSnR
WV-	mGn001RmC*SmU*SmU*SmC*SmA*SmG*SmU*SmC*SmC*SmC*S	GCUUCAGUCCCUUUCU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSnS

42062	mU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SfU*SfC*SfG*SfA*SfU*SfG*SfG*SfU*SfC*SfA*SfGn001RfC	CIUCGAUGGUCAGC	SSSSSSSSSnR
WV-42688	fCn001RfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmU*SmC*SmA*SmG*SmCn001RmA	CUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAUGGUCAGCA	nRSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSSnR
WV-42687	fGn001RfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmU*SmC*SmA*SmGn001RmC	GCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAUGGUCAGC	nRSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSSnR
WV-42686	fAn001RfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmU*SmC*SmAn001RmG	AGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAUGGUCAG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSnR
WV-42685	fCn001RfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmU*SmCn001RmA	CAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAUGGUCA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSnR
WV-42684	fGn001RfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmUn001RmC	GCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAUGGUC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSSSSnR
WV-42683	fAn001RfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmG*SmGn001RmU	AGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAUGGU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSSnR
WV-42682	fCn001RfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*S	CAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAUGG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSSnR

	mG*SmA*SmU*SmGn001RmG		
WV-42681	fCn001RfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmUn001RmG	CCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAUG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42680	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42679	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-42678	fGn001RfC*SfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SmG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmCn001RmG	GCCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSnR
WV-42677	fGn001RfG*SfC*SfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SmA*SmG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmUn001RmC	GGCCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSnR
WV-42676	fUn001RfG*SfG*SfC*SfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SmC*SmA*SmG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU	UGGCCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnS
WV-42327	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*ST*Sb008U*SIn001mU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnXSSnR

WV-38630	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*ST*Sb001A*SIn001mU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnXSSnR
WV-38629	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*ST*SrC*SIn001mU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnXSSnR
WV-42328	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfAn001RfG*SmUn001RmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*ST*Sb008U*SIn001mU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSSnXSSnR
WV-38923	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfAn001RfG*SmUn001RmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*ST*Sb008U*Gn001mU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUGUCGA	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSXnXSSnR
WV-38622	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfAn001RfG*SmUn001RmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*ST*Sb001A*SIn001mU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnXSSnR
WV-38621	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfAn001RfG*SmUn001RmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*ST*SrC*SIn001mU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnXSSnR
WV-38620	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfAn001RfG*SmUn001RmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*ST*SC*SIn001mU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnXSSnR
WV-	Mod001L001fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*	CCCCAGCAGCUUCAGUC	OnRSSSSSSSSSSSnRSn

42600	SfU*SfC*SfAn001RfG*SmUn001RmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*ST*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCUUUCTAIUCGA	RSSSSSSSSSnSSSnR
WV-42960	Mod001L001fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfGn001RfU*SmCn001RmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	OnRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42962	Mod001L001fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfGn001RfU*SfCn001RfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SfG*SfAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	OnRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42958	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfGn001RfU*SmCn001RmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSnSSSSnR
WV-42680	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42028	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42328	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfAn001RfG*SmUn001RmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*ST*Sb008U*SIn001mU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSnXSSnR
WV-42327	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*ST*Sb008U*SIn	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnXSSnR

	001mU*SmC*SmGn001RmA		
WV-42939	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SrCsm14*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42938	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001rA*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42937	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SCsm17*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42936	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SCsm16*In001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSXnSSSSnR
WV-42935	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SCsm15*In001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSXnSSSSnR
WV-42933	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb007C*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42932	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb004C*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR

WV-42680	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42028	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42030	fCn001RfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmGn001RmG	CAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAUGG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSnR
WV-42029	fCn001RfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmUn001RmG	CCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAUG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSnR
WV-42028	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42027	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-42682	fCn001RfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmGn001RmG	CAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAUGG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSnR
WV-	fCn001RfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU	CCAGCAGCUUCAGUCCC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSS

42681	*SfC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmUn001RmG	UUUCUAIUCGAUG	SSSSnSSSSSnR
WV-42680	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42679	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-43117	mCn001RmC*SmCn001RfA*SfG*SfCn001RfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfGn001RfU*SfCn001RfC*SfC*SfU*SfUn001RfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSnRSSnRSSSSSSSnRSnRSSSnRSSSSnSSSSnR
WV-43116	fCn001RfC*SfCn001RfA*SfG*SfCn001RfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfGn001RfU*SfCn001RfC*SfC*SfU*SfUn001RfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSnRSSnRSSSSSSSnRSnRSSSnRSSSSnSSSSnR
WV-43115	fCn001RfC*SfCn001RfA*SfG*SfCn001RfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfGn001RfU*SfCn001RfC*SfC*SfU*SfUn001RfU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SfG*SfAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSnRSSnRSSSSSSSnRSnRSSSnRSSSSnSSSSnR
WV-43114	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43113	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*Sf	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR

	C*SmG*SmAn001RmU		
WV-43112	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SfG*SfAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42680	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42986	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmCn001RmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSnRSnR
WV-42985	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmUn001RmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSnRSSnR
WV-42984	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001An001RIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRnSSSnR
WV-42983	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfUn001Rb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSnSSSnR
WV-42982	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmCn001RfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnSSSnR

WV-42981	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmUn001RmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnSSSSnR
WV-42980	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmUn001RmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSSnSSSSnR
WV-42979	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmUn001RmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSSSnSSSSnR
WV-42978	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmCn001RmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSSSnSSSSnR
WV-42977	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmCn001RmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSSSSnSSSSnR
WV-42976	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmCn001RmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSnRSSSSSSnSSSSnR
WV-42975	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfUn001RmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSnRSSSSSSSnSSSSnR
WV-	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSSSSSSSSnRSSSS

42974	n001RfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCUAIUCGAU	SSSSSSnSSSSnR
WV-42973	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfAn001RfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSnRSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42972	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfCn001RfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSnRSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42971	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSnRSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42970	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfUn001RfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSnRSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42969	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfCn001RfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSnRSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42968	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfGn001RfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSnRSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42967	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfAn001RfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn0	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSnRSSSSSSSSSSSnSSSSnR

	01SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU		
WV-42966	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfCn001RfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSnRSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42965	fCn001RfC*SfC*SfA*SfGn001RfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSnRSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42964	fCn001RfC*SfC*SfAn001RfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSnRSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42963	fCn001RfC*SfCn001RfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSnRSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42680	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43081	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*RmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSRSnR
WV-43080	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*RmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSRSSnR

WV-43078	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Rb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSRSnSSSSnR
WV-43077	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*RfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSRSSnSSSSnR
WV-43076	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*RmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSRSSSnSSSSnR
WV-43075	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*RmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSRSSSSnSSSSnR
WV-43074	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*RmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSRSSSSSnSSSSnR
WV-43073	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*RmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSRSSSSSSnSSSSnR
WV-43072	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*RmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSRSSSSSSSnSSSSnR
WV-	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSSSSSSSSSSSRSSS

43071	*SfU*SmC*RmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCUAIUCGAU	SSSSSnSSSSnR
WV-43070	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*RmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSRSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43069	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*RfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSRSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43068	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*RfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSRSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43067	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*RfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSRSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43066	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*RfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSRSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43065	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*RfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSRSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43064	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*RfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001S	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSRSSSSSSSSSSnSSSSnR

	mU*SmC*SmG*SmAn001RmU		
WV-43063	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*RfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSRSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43062	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*RfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSRSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43061	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*RfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSRSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43060	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*RfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSRSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43059	fCn001RfC*SfC*SfA*RfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43058	fCn001RfC*SfC*RfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42680	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR

WV-43022	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RfU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43021	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SfAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43020	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SfG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43019	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43018	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SfU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43017	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43016	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SfU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSS

43015	*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SfU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCUAIUCGAU	SSSSSnSSSSnR
WV-43014	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SfU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43013	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SfC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43012	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SfC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43011	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42680	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43037	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43036	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SmG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR

	SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU		
WV-43035	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SmA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43034	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SmC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43033	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SmU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43032	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SmU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43031	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SmC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43030	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SmG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43029	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SmA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR

WV-43028	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SmC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43027	fCn001RfC*SfC*SfA*SmG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43026	fCn001RfC*SfC*SmA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43025	fCn001RfC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43024	fCn001RmC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43023	mCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42680	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-	fCn001RfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC	CAGCAGCUUCAGUCCC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSS

43057	*SfC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	UUUCUAIUCGAU	SSSnSSSSnR
WV-43056	fCn001RfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSnR
WV-43055	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmCn001RmG	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSnR
WV-43054	fCn001RfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-43053	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-43052	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43051	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmUn001RmG	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAUG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43050	fGn001RfC*SfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SmG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb00	GCCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR

	1A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU		
WV-43049	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmUn001RmG	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAUG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSnR
WV-43048	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmA*SmU*SmGn001RmG	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAUGG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSSnR
WV-42680	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43047	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmCmCn001RmCmUn001RmUmUn001RmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSOnROnROnRSSSnSSSSnR
WV-43046	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmUmUn001RmUmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSOnROSSSnSSSSnR
WV-43045	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmCmCn001RmUmUn001RmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSOnROnRSSSnSSSSnR
WV-43044	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmCmUn001RmUmUn001RmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSOnROnRSSSnSSSSnR

WV-43043	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmUmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSOSSSnSSSSnR
WV-43042	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmUmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSOSSSSnSSSSnR
WV-43041	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmUmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSOSSSSSnSSSSnR
WV-43040	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmCmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSOSSSSSSnSSSSnR
WV-43039	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmCmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSOSSSSSSSnSSSSnR
WV-43038	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmCmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSOSSSSSSSSnSSSSnR
WV-42680	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-	Mod001L001fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSSSSSSSSSSSSSSS

43118	SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SfG*SfAn001RmU	CUUUCUAIUCGAU	SSSSSSnSSSSnR
WV-43119	Mod001L001fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43120	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43121	Mod001L001fCn001RfC*SfCn001RfA*SfG*SfCn001RfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfGn001RfU*SfCn001RfC*SfC*SfU*SfUn001RfU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SfG*SfAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	OnRSnRSSnRSSSSSSSnRSnRSSSnRSSSSnSSSSnR
WV-43122	Mod001L001fCn001RfC*SfCn001RfA*SfG*SfCn001RfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfGn001RfU*SfCn001RfC*SfC*SfU*SfUn001RfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	OnRSnRSSnRSSSSSSSnRSnRSSSnRSSSSnSSSSnR
WV-43123	Mod001L001mCn001RmC*SmCn001RfA*SfG*SfCn001RfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfGn001RfU*SfCn001RfC*SfC*SfU*SfUn001RfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	OnRSnRSSnRSSSSSSSnRSnRSSSnRSSSSnSSSSnR
WV-43745	Mod001L001fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGA	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-43746	Mod001L001fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*Sf	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGA	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR

	U*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA		
WV-43747	Mod001L001fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb008U*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGA	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-43748	Mod001L001fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfC*SC*SGn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCCGUCGA	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-43749	Mod001L001fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SfC*SfGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGA	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-43750	Mod001L001fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SfGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGA	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-43751	Mod001L001fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SmC*SfU*Sb008U*SIn001SmU*SfC*SfGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGA	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-43752	Mod001L001fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SmC*SfC*SC*SGn001RmU*SfC*SfGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCCGUCGA	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-43753	Mod001L001fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SfG*SfAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR

WV-43118	Mod001L001fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SfG*SfAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43754	Mod001L001fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SmC*SfU*Sb008U*SIn001SmU*SmC*SfG*SfAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43755	Mod001L001fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SmC*SfC*SC*SGn001RmU*SmC*SfG*SfAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCCGUCGAU	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR
WV-43698	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfG*SC*SGn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCGCGUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-43697	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfC*SC*SGn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCCGUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-43696	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfA*SC*SGn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCACGUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-43695	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SGn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCGUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA	CCCCAGCAGCUUCAGUC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSS

43694	*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfG*SC*SIn001 SmU*SmC*SmGn001RmA	CCUUUCGCIUCGA	SSSSSSnSSSnR
WV-43693	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA *SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfC*SC*SIn001 SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUC CCUUUCCCIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSS SSSSSSnSSSnR
WV-43692	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA *SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfA*SC*SIn001 SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUC CCUUUCACIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSS SSSSSSnSSSnR
WV-42027	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA *SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001 SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUC CCUUUCUCIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSS SSSSSSnSSSnR
WV-43691	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA *SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfG*SC*SCn001 RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUC CCUUUCGCCUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSS SSSSSSnRSSnR
WV-43690	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA *SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfC*SC*SCn001 RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUC CCUUUCCCCUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSS SSSSSSnRSSnR
WV-43689	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA *SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfA*SC*SCn001 RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUC CCUUUCACCUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSS SSSSSSnRSSnR
WV-43688	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA *SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SCn001	CCCCAGCAGCUUCAGUC CCUUUCUCCUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSS SSSSSSnRSSnR

	RmU*SmC*SmGn001RmA		
WV-43687	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfG*SC*SAn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCGCAUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-43686	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfC*SC*SAn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCCAUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-43685	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfA*SC*SAn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCACAUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-43683	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfG*SC*STn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCGCTUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-43682	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfC*SC*STn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCCTUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-43681	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfA*SC*STn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCACTUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-43680	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*STn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCTUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR

WV-43725	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfG*Sb001A*SGn001RmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCGAGUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR
WV-43724	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfC*Sb001A*SGn001RmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCAGUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR
WV-43722	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SGn001RmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAGUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR
WV-43721	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfG*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCGAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-43720	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfC*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-43719	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfA*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCAAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-42680	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA	CCCCAGCAGCUUCAGUC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSS

43705	*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfG*Sb001A*SGn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCUUUCGAGUCGA	SSSSSSnRSSnR
WV-43704	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfC*Sb001A*SGn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCAGUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-43703	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfA*Sb001A*SGn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCAAGUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-43702	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SGn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAGUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-43699	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfA*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCAAIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSnR
WV-42679	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSnR
WV-43733	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfG*Sb008U*SGn001RmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCGUGUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-43732	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfC*Sb008U*SGn001	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCUGUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR

	RmU*SmC*SmG*SmAn001RmU		
WV-43731	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfA*Sb008U*SGn001RmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCAUGUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR
WV-43730	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb008U*SGn001RmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUGUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR
WV-43729	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfG*Sb008U*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCGUIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43728	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfC*Sb008U*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCUIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43727	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfA*Sb008U*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCAUIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43726	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb008U*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43713	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfG*Sb008U*SGn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCGUGUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR

WV-43712	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfC*Sb008U*SGn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCUGUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-43711	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfA*Sb008U*SGn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCAUGUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-43710	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb008U*SGn001RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUGUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-43709	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfG*Sb008U*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCGUIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSnR
WV-43708	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfC*Sb008U*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCUIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSnR
WV-43707	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfA*Sb008U*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCAUIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSnR
WV-43706	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb008U*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSnR
WV-	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA	CCCCAGCAGCUUCAGUC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSS

42679	*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCUUUCUAIUCGA	SSSSSSnSSSnR
WV-43714	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*ST*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-43706	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb008U*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-43715	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*ST*Sb008U*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-42679	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-43718	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SfGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-44275	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RfU*SmUfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-44274	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SmA*SfG*SfC*SmU*SfUn001RmC*SfA*SfGn001RfU*SmC*SfC*SfC*SfUn001RfU*SmU*SfC*SfU*Sb00	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSnRSSnRSSSSnRSSSSSnSSSSnR

	1A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU		
WV-44273	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SfU*SmUfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSSOSSSnSOSSnR
WV-44272	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SmA*SfG*SfC*SmU*SfUn001RmC*SfA*SfGn001RfU*SmC*SfC*SfC*SfU*SfU*SmU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSnRSSnRSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44271	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfU*SmCfA*SfG*SfUmC*SfC*SfC*SfU*SfU*SmUfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSOSSOSSOSSOSSSSSOSSSnSOSSnR
WV-44270	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfU*SmCfA*SfG*SfU*SmCfC*SfC*SfU*SfU*SmUfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSOSSOSSOSSSOSSSSOSSSnSOSSnR
WV-44269	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SmA*SfG*SfC*SmU*SfU*SmC*SfA*SfG*SfU*SmC*SfC*SfC*SfU*SfU*SmU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44226	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SmU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44227	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfCfCn001RfUfUn001RfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSOnROnRSSSSnSSSSnR

WV-44191	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfCmC*SfC*SfU*SmUfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSOSSSSnRSOnRSOSSSOSSSSnSOSSnR
WV-44190	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SmUfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSOSSSSnSOSSnR
WV-44189	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfCmC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSOSSSSnRSOnRSOSSSSSSSnSOSSnR
WV-44187	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfA*SfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSOSSSSnRSSnRSSSSSSSSSnSOSSnR
WV-44186	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfA*SfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSOSSSSnRSSnRSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44184	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAn001RfGfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSOSSSSnRSnROSSSSSSSSSnSOSSnR
WV-44183	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAn001RfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSOSSSSnRSnRSSSSSSSSSSnSOSSnR
WV-	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfA	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSOSSSSnRSnRSSS

44182	n001RfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCUAIUCGAU	SSSSSSSSnSSSSnR
WV-43114	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44224	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*RfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfA*SfGn001RfU*SfC*SfC*RfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSRSSSSnRSSnRSSRSSSSSSSnSSSSnR
WV-44223	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*RfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfA*SfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*RfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSRSSSSnRSSnRSSSSSSSSSSnSRSSnR
WV-44222	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfA*SfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*RfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSnRSSnRSSSSSSSSSSnSRSSnR
WV-44219	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*RfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAn001RfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*RfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSRSSSSnRSnRSSSSSSSSSSnSRSSnR
WV-44218	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAn001RfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*RfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSSnSRSSnR
WV-44217	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*RfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAn001RfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn0	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSRSSSSnRSnRSSSSSSSSSSnSSSSnR

	01SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU		
WV-44216	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*RfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*RfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSRSSSSSSSSSSRSSSSSSSnSSSSnR
WV-44215	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*RfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*RfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSRSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSRSSnR
WV-44214	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*RfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSRSSnR
WV-44213	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*RfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSRSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44199	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SI*RmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSRSSSnR
WV-43114	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-44200	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmA*SmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSS

WV-44198	mC*SmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44203	mCn001RmC*SmC*SmA*SmG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44202	mCn001RmC*SmC*SmA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44201	mCn001RmC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44225	mCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43114	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44268	Cn001RC*SC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-	mCn001RmC*SC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*Sf	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSS

44267	G*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCUAIUCGAU	SSSSSnSSSSnR
WV-44266	mCn001RC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44265	Cn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44264	m5Ceon001Rm5Ceo*Sm5Ceo*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43114	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44179	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SCsm15*In001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSSSSSXnSOSSnR
WV-44178	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001rA*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSSSSSnSOSSnR
WV-44188	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001Sm	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSSSSSnSOSSnR

	UfC*SmG*SmAn001RmU		
WV-44210	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfA*SfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001rA*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSnRSSnRSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44185	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfA*SfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSnRSSnRSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44175	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001rA*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43114	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44209	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfU*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUUAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44208	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfU*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGUUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44207	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfU*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGUAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR

WV-44206	mCn001RmC*SmU*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCUAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44205	mCn001RmU*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CUCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44204	mUn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SteoRmU	UCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43114	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44464	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SmUfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	OnRSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSOSSSSnSOSSnR
WV-44465	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RfU*SmUfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR

Таблица 1E. Примеры олигонуклеотидов и/или композиций, которые нацеливаются на SERPINA1

ID	Описание	Последовательность оснований	Стереохимические особенности/связь
WV-	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSS

42680	*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCUAIUCGAU	SSSSSnSSSSnR
WV-44285	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*STsm01n001b001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnXSnSSSSnR
WV-44286	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SGsm01n001mU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAGUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnXSSSnR
WV-44287	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*STsm01n013b001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSOSnSSSSnR
WV-44288	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001A*SGsm01n013mU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAGUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSOSSSnR
WV-44327	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*STsm18n001b001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnXSnSSSSnR
WV-42028	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44278	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*STsm01n001C*SIn001	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnXSnSSSSnR

	SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU		
WV-44279	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SCsm01n001In001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnXnSSSSnR
WV-44280	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*STsm01n001In001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUTIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnXnSSSSnR
WV-44281	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SGsm01n001mU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCGUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnXSSSnR
WV-44282	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*STsm01n013C*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSOSnSSSnR
WV-44283	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SCsm01n013In001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSOnSSSnR
WV-44284	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SGsm01n013mU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCGUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSOSSSnR
WV-44328	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*STsm18n001C*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnXSnSSSSnR

Таблица 1F. Примеры олигонуклеотидов и/или композиций, которые нацеливаются на SERPINA1

ID	Описание	Последовательность оснований	Стереохимические особенности/связь
WV-44275	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RfU*SmUfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-44464	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SmUfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	OnRSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSOSSSSnSOSSnR
WV-44466	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SmUfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	OnRSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSOSSSSnSOSSnR
WV-44515	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46313	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-46314	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SfU*SfUn	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSSSOOSSSnRSOnR

46315	001RfC*SfAfGn001RfUmCmC*SfC*SfU*SmUmU*SfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	OOSSSOSSSSnSOSSnR
WV-46316	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SmUmU*SfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSSnRSOnRSSSSSOSSSSnSOSSnR
WV-46317	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSSnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-44464	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SmUfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	OnRSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSOSSSSnSOSSnR
WV-46406	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46407	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmCmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46408	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmCmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46409	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SmCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmCmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR

	SmG*SmAn001RmU		
WV-46410	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfCmU*SmUn001RmCfA*SfGn001RfUmCmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46411	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RmUmCmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46412	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SmCmU*SmUn001RmCfA*SfGn001RfUmCmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46413	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SmCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RmUmCmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46414	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfCmU*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUmCmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46415	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SmCmU*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUmCmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46468	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*SfU*Sb008U*SIn001SrUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR

WV-46469	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*SfU*Sb008U*SIn001SUsm15fC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-46470	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*SfU*Sb008U*SIn001SrUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-44464	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SmUfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	OnRSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSOSSSSnSOSSnR
WV-44487	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-44482	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-47029	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SmUn001RfCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47030	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUmUn001RfCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SmUn001RfCfA*	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSOSSOSnROSnROS

47031	SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	SSnRSOSSSnSOSSnR
WV-47032	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SmUn001RfUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-47033	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SmUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-47034	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUmUn001RfCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SmUn001RfUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-47035	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SmUn001RfCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SmUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-47036	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47037	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-47038	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn00	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR

	1SmUfC*SmG*SmAn001RmU		
WV-47039	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SmUn001RfCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47040	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUmUn001RfCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SmUn001RfUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-47041	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SmUn001RfCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SmUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-47042	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmU*STeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-47141	mU*fG*mUmUmAfAmAmCmAmUmGmCmCfUmAfAmAmCmGmCmU*mU*mU	UGUUAAACAUGCCUAAACGCUUU	XXOOOOOOOOOOOOOOOOOXX
WV-47142	Mod001L001mA*mGmCmGmUmUfUmAfGfGfCmAmUmGmUmUmUmAmAmC*mA	AGCGUUUAGGCAUGUUUAACA	OXOOOOOOOOOOOOOOOOOX
WV-47143	L001mA*mGmCmGmUmUfUmAfGfGfCmAmUmGmUmUmUmAmAmC*mA	AGCGUUUAGGCAUGUUUAACA	OXOOOOOOOOOOOOOOOOOX
WV-47339	mCn051RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR

WV-47340	mCn057RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47341	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn051RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47342	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn057RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47343	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*SC*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47344	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*SC*Sb008U*SGn001RmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCUGUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnROSSnR
WV-47345	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb012U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47346	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb013U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSOSSOSnROSnROS

47347	SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTAIUCGAU	SSSOOSSSnSOSSnR
WV-47348	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb002A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47349	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb003A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47350	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb004I*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTIIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47351	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb002G*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTGIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47352	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb009U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47353	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb001A*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCAUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47354	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb002A*Sb008U*SIn001S	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCAUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR

	mUfC*SmG*SmAn001RmU		
WV-47355	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb003A*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCAUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47356	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb008U*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47357	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb001C*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47358	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb008C*b008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSXSnSOSSnR
WV-47359	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*STsm11*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47360	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*STsm12*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47361	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb004C*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR

WV-47362	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb007C*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47363	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*SCsm17*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47364	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47365	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb001A*SC*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCACIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47366	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb002A*SC*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCACIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47367	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb003A*SC*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCACIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47368	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb008U*SC*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSOSSOSnROSnROS

47369	SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb001C*SC*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCCCIUCGAU	SSSOOSSSnSOSSnR
WV-47370	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb008C*C*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCCIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSXSnSOSSnR
WV-47371	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*STsm11*SC*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47372	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*STsm12*SC*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47373	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb004C*SC*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCCIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47374	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb007C*SC*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCCIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47375	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*SCsm17*SC*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCCIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46461	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001RmUf	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnROSSnR

	C*SmG*SmAn001RmU		
WV-47376	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SI*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-47377	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sb001An001RmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUAUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnROSSnR
WV-47378	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sb002An001RmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUAUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnROSSnR
WV-47379	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sb003A*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUAUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-47380	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sb008Un001RmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUUUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnROSSnR
WV-47381	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sb001Cn001RmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUCUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnROSSnR
WV-47382	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sb008Cn001mUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUCUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnXOSSnR

WV-47383	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*STsm11*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUTUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-47384	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*STsm12*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUTUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-47385	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sb004C*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUCUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-47386	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sb007C*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUCUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-47387	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SCsm17*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUCUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-47388	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*SIn001RmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnROSSnR
WV-47389	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*SI*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSOSSOSnROSnROS

47390	SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*Sb001An001RmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTCAUCGAU	SSSOOSSSnROSSnR
WV-47391	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*Sb002An001RmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCAUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnROSSnR
WV-47392	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*Sb003A*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCAUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-47393	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*Sb008Un001RmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCUUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnROSSnR
WV-47394	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*Sb001Cn001RmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCCUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnROSSnR
WV-47395	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*Sb008Cn001mUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCCUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnXOSSnR
WV-47396	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*STsm11*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCTUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-47397	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*STsm12*SmUfC*	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCTUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR

	SmG*SmAn001RmU		
WV-47398	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*Sb004C*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCCUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-47399	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*Sb007C*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCCUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-47400	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*SCsm17*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCCUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-47401	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SCsm11*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUCUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-47402	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SCsm12*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUCUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-47403	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sb009Csm11*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUCUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-47404	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sb009Csm12*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUCUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR

WV-47405	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*SCsm11*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCCUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-47406	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*SCsm12*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCCUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-47407	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*Sb009Csm11*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCCUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-47408	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*Sb009Csm12*SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCCUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSOSSnR
WV-47483	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb002G*In001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTGIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSOOSSXnSOSSnR
WV-46313	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-47595	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCf	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSSSOOSSOnROSnR

47596	A*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	OSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-47597	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmCmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47598	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SmCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RmUmCmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47599	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SmCmU*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUmCmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47600	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SmCmU*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-47601	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SmCmUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-47602	Mod001L001m5Ceon001Rm5Ceo*Sm5Ceo*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SAeon001RTeo	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAT	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47603	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUTeofC*ST*Sb00	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR

	8U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU		
WV-47604	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47605	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomAfG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-47606	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-47607	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47608	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-47609	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmU*STeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-46407	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmCmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR

WV-47610	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SmGn001RfUmCmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47611	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SmUn001RfCfA*SmGn001RfUmCmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47612	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUm5CeomC*SfC*SfU*SmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47613	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUm5CeomC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47614	m5Ceon001Rm5Ceo*Sm5Ceo*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUm5CeomC*SfC*SfU*SmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SAeon001RTeo	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAT	nRSSSSOSSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47615	m5Ceon001Rm5Ceo*Sm5Ceo*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUm5CeomC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SAeon001RTeo	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUTTCTUIUCGAT	nRSSSSOSSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47616	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SmGn001RfUm5CeomC*SfC*SfU*SmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCmU*SfUn001RmC	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSOSSOSnROSnRO

47617	fA*SmGn001RfUm5CeomC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUTTCTUIUCGAU	OSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47618	m5Ceon001Rm5Ceo*Sm5Ceo*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SmGn001RfUm5CeomC*SfC*SfU*SmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SAeon001RTeo	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAT	nRSSSSOSSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47619	m5Ceon001Rm5Ceo*Sm5Ceo*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SmGn001RfUm5CeomC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SAeon001RTeo	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUTTCTUIUCGAT	nRSSSSOSSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46452	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47620	m5Ceon001Rm5Ceo*Sm5Ceo*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SAeon001RTeo	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUTCTUIUCGAT	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47621	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47622	m5Ceon001Rm5Ceo*Sm5Ceo*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SAeon001RTeo	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUTCTUIUCGAT	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46453	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001S	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR

	mUfC*SmG*SmAn001RmU		
WV-47623	m5Ceon001Rm5Ceo*Sm5Ceo*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SAeon001RTeo	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAT	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47624	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47625	m5Ceon001Rm5Ceo*Sm5Ceo*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SAeon001RTeo	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAT	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46457	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomAfG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-47626	m5Ceon001Rm5Ceo*Sm5Ceo*SfA*SfG*Sm5CeomAfG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SAeon001RTeo	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUTCTUIUCGAT	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-47627	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomAfG*SfC*STeofUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-47628	m5Ceon001Rm5Ceo*Sm5Ceo*SfA*SfG*Sm5CeomAfG*SfC*STeofUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SAeon001RTeo	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUTCTUIUCGAT	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR

WV-47629	m5Ceon001Rm5Ceo*Sm5Ceo*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmU*STeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SAeon001RTeo	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUTCTUIUCGAT	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-47630	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmU*STeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-47631	m5Ceon001Rm5Ceo*Sm5Ceo*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmU*STeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SAeon001RTeo	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUTCTUIUCGAT	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-47641	Mod012L030*mCmCmCfAfGmCfAfGfCfUfUfCfAfGfUfCfCfCfUmUfUfCfUb001AImUfCmGmAmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	XOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-47642	Mod012L030*mC*mC*mC*fA*fG*mC*fA*fG*fC*fU*fU*fC*fA*fG*fU*fC*fC*fC*fU*mU*fU*fC*fU*b001A*I*mU*fC*mG*mA*mU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-47643	Mod012L030*mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SmUfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	XnRSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSOSSSSnSOSSnR
WV-47644	Mod012L030*mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	XnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47645	Mod012L030*mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	XnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR

WV-47646	Mod012L030*mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmCmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	XnRSSSSOSSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47647	Mod012L030*mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SmCmU*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUmCmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	XnRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47648	Mod012L030*mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	XnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-48453	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUm5CeomC*SfC*SfU*SmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-48454	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SmGn001RfUm5CeomC*SfC*SfU*SmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-48455	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn003SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-48456	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn004SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSOSSOSnROSnROS

48457	SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn008SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	SSSOOSSSnSOSSnR
WV-48458	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn025SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-48459	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn026SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-49085	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-49086	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SmGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-49087	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SmCTeo*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUmCmC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-49088	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SmCTeo*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUm5CeomC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-49089	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*Sm5CeoTeo*SmUn001Rm5CeofA*SfGn001RmUm5Ceom5Ceo*SfC*SfU*STeoTe	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR

	ofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU		
WV-49090	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-49092	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-49093	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47606	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-46460	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-49094	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-49095	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sb014In001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR

WV-49096	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb014I*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTIIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-44230	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb010U*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44231	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb001C*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44232	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SL034*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44233	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb008C*In001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSXnSSSSnR
WV-44234	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb011U*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44235	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb002G*In001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUGIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSXnSSSSnR
WV-	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSS

44236	*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*Sb012U*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCUUIUCGAU	SSSSSnSSSSnR
WV-44237	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SUsm04*C*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSXSnSSSSnR
WV-44238	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SCsm04*In001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSXnSSSSnR
WV-44239	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SUsm04*In001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSXnSSSSnR
WV-44240	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SUsm04*Csm04*In001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSXXnSSSSnR
WV-44241	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SUsm04*Usm04*In001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSXXnSSSSnR
WV-42934	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SrCsm13*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44242	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*Sb008U*Sb001A*SIn0	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR

	01SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU		
WV-44243	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*Sb010U*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44244	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*Sb001C*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44362	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*Sb008C*b001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44246	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*Sb011U*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44247	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*Sb012U*Sb001A*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44248	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*Sb008U*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44249	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*Sb010U*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR

WV-44250	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*Sb001C*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44363	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*Sb008C*b001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSXSnSSSSnR
WV-44251	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*Sb008C*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44252	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*Sb011U*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44253	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*Sb012U*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44377	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*STsm11*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44378	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SCsm11*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSS

44379	SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SGsm11*SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCUAGUCGAU	SSSSSSSSSnR
WV-44380	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*STsm11*SCsm11*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44381	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*STsm12*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44382	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SCsm12*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44383	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SGsm12*SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAGUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnR
WV-44384	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*STsm12*SCsm12*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44385	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb009Csm11*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44386	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb009Csm12*SIn001	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR

	SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU		
WV-44387	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SL010*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCAIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44388	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SL010*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44389	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SL010n001RmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR
WV-44390	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SC*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44276	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfAfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RfUmUfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROOnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-44277	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmUfUn001RmCfAfGn001RfUmCfC*SfC*SfUn001RfUmUfC*SfU*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSOSSOOnROOnROOSSnROOSSSnSOSSnR
WV-42028	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR

WV-44349	fCn002RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnRSSSSnSSSSnR
WV-44350	fCn006RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnRSSSSnSSSSnR
WV-44351	fCn020RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnRSSSSnSSSSnR
WV-44352	fCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SmC*SmC*SmC*SmU*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn006SmU*SmC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnRSSSSnSSSSnR
WV-46312	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46318	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-46319	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SmCfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSOSnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SmCmU*SfU	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSSSOSSOSnROSnR

46320	n001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	OSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-46321	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SmCfC*SfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSOSnRSOSSSnSOSSnR
WV-46322	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfUmCmCfC*SfU*SmUmU*SfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSSnRSOnROOOSSOSSSSnSOSSn
WV-46323	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSSOSSSnSOSSnR

Таблица 1G. Примеры олигонуклеотидов и/или композиций, которые нацеливаются на KEAP1

ID	Описание	Последовательность оснований	Стереохимические особенности/связь
WV-47580	fGn001RfG*SfU*SfG*SfA*SfC*SfA*SfG*SfC*SfC*SfA*SfC*SfG*SfC*SfC*SmC*SmA*SmC*SmC*SmC*SmC*SmA*SC*Sb008U*SCn001RmC*SfG*SmG*SmCn001RmC	GGUGACAGCCACGCCCACCCCACUCCGGCC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR
WV-47567	fCn001RfU*SfG*SfU*SfC*SfC*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfC*SfG*SfU*SfG*SmU*SmG*SmA*SmC*SmC*SmA*SmU*SmC*SA*Sb008U*SAn001RmG*SfC*SmCn001RmU	CUGUCCAGGAACGUGUGACCAUCAUAGCCU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-47579	fUn001RfG*SfU*SfC*SfC*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfC*SfG*SfU*SfG*SfU*SmG*SmA*SmC*SmC*SmA*SmU*SmC*SA*Sb008U*SAn001R	UGUCCAGGAACGUGUGACCAUCAUAGCCUC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR

	mG*SfC*SmC*SmUn001RmC		
WV-47565	fCn001RfU*SfG*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfG*SfG*SfU*SfC*SfC*SmU*SmG*SmA*SmC*SmC*SmA*SmU*SmC*SA*Sb008U*SAn001RmG*SfC*SmCn001RmC	CUGUUCAGCUGGUCCUGACCAUCAUAGCCC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-47577	fUn001RfG*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfG*SfG*SfU*SfC*SfC*SfU*SmG*SmA*SmC*SmC*SmA*SmU*SmC*SA*Sb008U*SAn001RmG*SfC*SmC*SmCn001RmC	UGUUCAGCUGGUCCUGACCAUCAUAGCCCC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-47576	fCn001RfA*SfG*SfG*SfA*SfC*SfG*SfC*SfA*SfG*SfA*SfC*SfG*SfC*SfC*SmU*SmG*SmC*SmC*SmC*SmC*SmG*SC*Sb008U*STn001RmC*SfG*SmG*SmAn001RmU	CAGGACGCAGACGCCUGCCCCGCUTCGGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-47575	fCn001RfA*SfU*SfA*SfC*SfC*SfU*SfC*SfU*SfC*SfC*SfA*SfC*SfA*SfC*SmU*SmG*SmU*SmU*SmG*SmU*SmG*SG*Sb008U*SIn001SmG*SfA*SmU*SmGn001RmC	CAUACCUCUCCACACUGUUGUGGUIGAUGC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-47570	fAn001RfC*SfU*SfC*SfA*SfC*SfC*SfU*SfC*SfU*SfC*SfC*SfA*SfC*SfA*SmC*SmU*SmG*SmU*SmU*SmG*SmU*SmG*SG*Sb008U*SIn001SmG*SfA*SmUn001RmG	ACUCACCUCUCCACACUGUUGUGGUIGAUG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-47562	fGn001RfA*SfG*SfU*SfC*SfG*SfG*SfU*SfG*SfU*SfU*SfG*SfC*SfC*SfG*SmU*SmC*SmG*SmG*SmG*SmC*SmG*SmA*SG*Sb008U*STn001RmG*SfU*SmUn001RmC	GAGUCGGUGUUGCCGUCGGGCGAGUTGUUC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-47561	fAn001RfG*SfU*SfC*SfG*SfG*SfU*SfG*SfU*SfU*SfG*SfC*SfC*SfG*SfU*SmC*SmG*SmG*SmG*SmC*SmG*SmA*SmG*ST*Sb008U*SIn001SmU*SfU*SmCn001RmC	AGUCGGUGUUGCCGUCGGGCGAGTUIUUCC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR

WV-47574	fAn001RfG*SfU*SfC*SfG*SfG*SfU*SfG*SfU*SfU*SfG*SfC*SfC*SfG*SfU*SmC*SmG*SmG*SmG*SmC*SmG*SmA*SG*Sb008U*STn001RmG*SfU*SmU*SmCn001RmC	AGUCGGUGUUGCCGUCGGGCGAGUTGUUCC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR
WV-47573	fGn001RfU*SfC*SfG*SfG*SfU*SfG*SfU*SfU*SfG*SfC*SfC*SfG*SfU*SfC*SmG*SmG*SmG*SmC*SmG*SmA*SmG*ST*Sb008U*SIn001SmU*SfU*SmC*SmCn001RmU	GUCGGUGUUGCCGUCGGGCGAGTUIUUCCU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-47560	fUn001RfG*SfU*SfU*SfG*SfC*SfC*SfG*SfU*SfC*SfG*SfG*SfG*SfC*SfG*SmA*SmG*SmU*SmU*SmG*SmU*SmU*SmC*SC*Sb008U*SIn001SmC*SfC*SmGn001RmC	UGUUGCCGUCGGGCGAGUUGUUCCUICCGC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-47559	fAn001RfG*SfG*SfU*SfA*SfG*SfC*SfU*SfG*SfA*SfG*SfC*SfG*SfA*SfC*SmU*SmG*SmU*SmC*SmG*SmG*SmA*SmA*SG*Sb008U*SAn001RmG*SfC*SmCn001RmG	AGGUAGCUGAGCGACUGUCGGAAGUAGCCG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR

Таблица 1H. Примеры олигонуклеотидов и/или композиций, которые нацеливаются на NRF2

ID	Описание	Последовательность оснований	Стереохимические особенности/связь
WV-47558	fGn001RfG*SfG*SfC*SfU*SfG*SfG*SfC*SfU*SfG*SfA*SfA*SfU*SfU*SfG*SmG*SmG*SmA*SmG*SmA*SmA*SmA*ST*Sb008U*SCn001RmA*SfC*SmC*SmUn001RmG	GGGCUGGCUGAAUUGGGAGAAATUCACCUG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR
WV-47548	fGn001RfC*SfU*SfG*SfA*SfA*SfU*SfU*SfG*SfG*SfG*SfA*SfG*SfA*SfA*SmA*SmU*SmU*SmC*SmA*SmC*SmC*SmU*SG*Sb008U*SCn001RmU*SfC*SmUn001RmU	GCUGAAUUGGGAGAAAUUCACCUGUCUCUU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-	fUn001RfG*SfA*SfA*SfU*SfU*SfG*SfG*SfG*SfA*SfG*SfA*SfA*Sf	UGAAUUGGGAGAAAUU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSS

47547	A*SfU*SmU*SmC*SmA*SmC*SmC*SmU*SmG*SmU*SC*Sb008U*SCn001RmU*SfU*SmCn001RmA	CACCUGUCUCUUCA	SSSSSSnRSSnR
WV-47556	fGn001RfA*SfA*SfU*SfU*SfG*SfG*SfG*SfA*SfG*SfA*SfA*SfA*SfU*SfU*SmC*SmA*SmC*SmC*SmU*SmG*SmU*SC*Sb008U*SCn001RmU*SfU*SmC*SmAn001RmU	GAAUUGGGAGAAAUUCACCUGUCUCUUCAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR
WV-47546	fAn001RfU*SfU*SfG*SfG*SfG*SfA*SfG*SfA*SfA*SfA*SfU*SfU*SfC*SfA*SmC*SmC*SmU*SmG*SmU*SmC*SmU*SmC*ST*Sb008U*SCn001RmA*SfU*SmCn001RmU	AUUGGGAGAAAUUCACCUGUCUCTUCAUCU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR
WV-47554	fGn001RfG*SfA*SfG*SfA*SfA*SfA*SfU*SfU*SfC*SfA*SfC*SfC*SfU*SfG*SmU*SmC*SmU*SmC*SmU*SmU*SmC*SA*Sb008U*SCn001RmU*SfA*SmG*SmUn001RmU	GGAGAAAUUCACCUGUCUCUUCAUCUAGUU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR
WV-47545	fGn001RfG*SfG*SfA*SfG*SfA*SfA*SfA*SfU*SfU*SfC*SfA*SfC*SfC*SfU*SmG*SmU*SmC*SmU*SmC*SmU*SmU*SmC*SA*Sb008U*SCn001RmU*SfA*SmGn001RmU	GGGAGAAAUUCACCUGUCUCUUCAUCUAGU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR
WV-47553	fAn001RfU*SfA*SfC*SfU*SfU*SfC*SfU*SfC*SfG*SfA*SfC*SfU*SfU*SfA*SmC*SmU*SmC*SmC*SmA*SmA*SmG*SA*Sb008U*SCn001RmU*SfA*SmU*SmAn001RmU	AUACUUCUCGACUUACUCCAAGAUCUAUAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR
WV-47543	fCn001RfU*SfU*SfC*SfU*SfC*SfG*SfA*SfC*SfU*SfU*SfA*SfC*SfU*SfC*SmC*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmC*SmU*SA*Sb008U*SAn001RmU*SfC*SmUn001RmU	CUUCUCGACUUACUCCAAGAUCUAUAUCUU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR
WV-47551	fCn001RfU*SfC*SfG*SfA*SfC*SfU*SfU*SfA*SfC*SfU*SfC*SfC*SfA*SfA*SmG*SmA*SmU*SmC*SmU*SmA*SmU*SA*Sb008U*SCn001R	CUCGACUUACUCCAAGAUCUAUAUCUUGCC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR

	mU*SfU*SmG*SmCn001RmC		
WV-47542	fUn001RfC*SfU*SfC*SfG*SfA*SfC*SfU*SfU*SfA*SfC*SfU*SfC*SfC*SfA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmC*SmU*SmA*SmU*SA*Sb008U*SCn001RmU*SfU*SmGn001RmC	UCUCGACUUACUCCAAGAUCUAUAUCUUGC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-47550	fGn001RfA*SfC*SfU*SfU*SfA*SfC*SfU*SfC*SfC*SfA*SfA*SfG*SfA*SfU*SmC*SmU*SmA*SmU*SmA*SmU*SmC*ST*Sb008U*SGn001RmC*SfC*SmU*SmCn001RmC	GACUUACUCCAAGAUCUAUAUCTUGCCUCC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR
WV-47541	fCn001RfG*SfA*SfC*SfU*SfU*SfA*SfC*SfU*SfC*SfC*SfA*SfA*SfG*SfA*SmU*SmC*SmU*SmA*SmU*SmA*SmU*SmC*ST*Sb008U*SGn001RmC*SfC*SmUn001RmC	CGACUUACUCCAAGAUCUAUAUCTUGCCUC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR

Таблица 1I. Примеры олигонуклеотидов и/или композиций, которые нацеливаются на UGP2

ID	Описание	Последовательность оснований	Стереохимические особенности/связь
WV-48161	Mod001L001mAn001RmU*SmC*SfC*SfA*SfC*SmUfG*SfU*SfG*SfG*SfCn001RfA*SfCfCn001RfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SmUfA*SfU*SfC*SC*SAn001RmUfG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	OnRSSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSOSSSSnROSnR
WV-48162	Mod001L001mAn001RmU*SmC*SfC*SfA*SfC*SfUmG*SfU*SfGmG*SfCn001RmAfC*SfCn001RfCmA*SfG*SfA*SfUn001RfU*SmAfU*SfC*SC*SAn001RmUfG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	OnRSSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnROSnR
WV-48164	Mod001L001mAn001RmU*SmC*SfC*SfA*SmCmU*SfG*SfUmG*SfGn001RmCfA*SfCn001RfCmC*SfA*SfG*SfA*SmUmUfA*SfU*SC*SC*	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSSnROSnR

	SAn001RmUfG*SmUn001RmU		
WV-47046	mAn001RmU*SmC*SfC*SfA*SfC*SmUfG*SfU*SfG*SfG*SfCn001RfA*SfCfCn001RfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SmUfA*SfU*SfC*SC*SAn001RmUfG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	nRSSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSOSSSSnROSnR
WV-47053	mAn001RmU*SmC*SfC*SfA*SmCmUfG*SfU*SmGfGn001RmCfA*SfCn001RfCmC*SfA*SfG*SfAn001RmUmUfA*SfU*SC*SC*SAn001RmUfG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSSnROSnR
WV-47049	mAn001RmU*SmC*SfC*SfA*SfCmU*SfG*SfUmG*SfGn001RmCfA*SfCn001RfCmC*SfA*SfG*SfAn001RfU*SmUfA*SfU*SfC*SC*SAn001RmUfG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSSnROSnR
WV-47044	mAn001RmU*SmC*SfC*SfA*SfC*SfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SfU*SfA*SfU*SfC*SC*SAn001RmU*SfG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-47043	fAn001RfU*SfC*SfC*SfA*SfC*SfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfC*SfC*SmC*SmA*SmG*SmA*SmU*SmU*SmA*SmU*SfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-47044	mAn001RmU*SmC*SfC*SfA*SfC*SfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SfU*SfA*SfU*SfC*SC*SAn001RmU*SfG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-47045	mAn001RmU*SmC*SfC*SfA*SfC*SfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SfU*SfA*SfU*SfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR

WV-47046	mAn001RmU*SmC*SfC*SfA*SfC*SmUfG*SfU*SfG*SfG*SfCn001RfA*SfCfCn001RfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SmUfA*SfU*SfC*SC*SAn001RmUfG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	nRSSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSOSSSSnROSnR
WV-47047	mAn001RmU*SmC*SfC*SfA*SfC*SfUmG*SfU*SfGmG*SfCn001RmAfC*SfCn001RfCmA*SfG*SfA*SfUn001RfU*SmAfU*SfC*SC*SAn001RmUfG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	nRSSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnROSnR
WV-47048	mAn001RmU*SmC*SfC*SfA*SmCfU*SfG*SfU*SfG*SfGn001RfC*SfAfCn001RfC*SfC*SfA*SfG*SfA*SmUfU*SfA*SfU*SfC*SC*SAn001RmUfG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	nRSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSOSSSSnROSnR
WV-47049	mAn001RmU*SmC*SfC*SfA*SfCmU*SfG*SfUmG*SfGn001RmCfA*SfCn001RfCmC*SfA*SfG*SfAn001RfU*SmUfA*SfU*SfC*SC*SAn001RmUfG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSSnROSnR
WV-47050	mAn001RmU*SmC*SfC*SfA*SfC*SmUmG*SfU*SfGmG*SfCn001RmAfC*SfCn001RfCmA*SfG*SfA*SfU*SmUmAfU*SC*SC*SAn001RmUfG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	nRSSSSSOSSOSnROSnROSSSOOSSSnROSnR
WV-47051	mAn001RmU*SmC*SfC*SfA*SfC*SmUmGfU*SfG*SmGfCn001RmAfC*SfCn001RfCmA*SfG*SfA*SfUn001RmUmAfU*SC*SC*SAn001RmUfG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	nRSSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnROSnR
WV-47052	mAn001RmU*SmC*SfC*SfA*SmCmU*SfG*SfUmG*SfGn001RmCfA*SfCn001RfCmC*SfA*SfG*SfA*SmUmUfA*SfU*SC*SC*SAn001RmUfG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSOOSSSSnROSnR
WV-	mAn001RmU*SmC*SfC*SfA*SmCmUfG*SfU*SmGfGn001RmCfA*Sf	AUCCACUGUGGCACCC	nRSSSSOOSSOnROSnRO

47053	Cn001RfCmC*SfA*SfG*SfAn001RmUmUfA*SfU*SC*SC*SAn001RmUfG*SmUn001RmU	AGAUUAUCCAUGUU	SSSnROOSSSSnROSnR
WV-44560	fUn001RfC*SfC*SfA*SfC*SfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfC*SfC*SfC*SmA*SmG*SmA*SmU*SmU*SmA*SmU*SfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmU*SmUn001RmA	UCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUUA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnRSSSnR
WV-44561	mUn001RmC*SmC*SfA*SfC*SfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SfU*SfA*SfU*SfC*SC*SAn001RmU*SfG*SmU*SmUn001RmA	UCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUUA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnRSSSnR
WV-44562	mUn001RmC*SmC*SfA*SfC*SfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SfU*SfA*SfU*SfC*Sb008U*SAn001RmU*SfG*SmU*SmUn001RmA	UCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCUAUGUUA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnRSSSnR
WV-44562	mUn001RmC*SmC*SfA*SfC*SfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SfU*SfA*SfU*SfC*Sb008U*SAn001RmU*SfG*SmU*SmUn001RmA	UCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCUAUGUUA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnRSSSnR
WV-44563	mUn001RmC*SmC*SfA*SfC*SmUfG*SfU*SfG*SfG*SfCn001RfA*SfCfCn001RfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SmUfA*SfU*SfC*SC*SAn001RmUfG*SmU*SmUn001RmA	UCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUUA	nRSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSOSSSSnROSSnR
WV-44564	mUn001RmC*SmC*SfA*SfC*SfUmG*SfU*SfGmG*SfCn001RmAfC*SfCn001RfCmA*SfG*SfA*SfUn001RfU*SmAfU*SfC*Sb008U*SAn001RmUfG*SmU*SmUn001RmA	UCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCUAUGUUA	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnROSSnR
WV-44565	mUn001RmC*SmC*SfA*SfC*SfUmG*SfU*SfGmG*SfC*SmAfC*SfC*SfC*SmAfG*SfA*SfU*SfU*SmAfU*SfC*Sb008U*SAn001RmUfG*Sm	UCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCUAUGUUA	nRSSSSOSSOSSOSSSOSSSSOSSSnROSSnR

	U*SmUn001RmA		

Таблица 1J. Иллюстративные олигонуклеотиды и/или композиции, которые нацеливаются на ACTB

ID	Описание	Последовательность оснований	Стереохимические особенности/связь
WV-47054	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG*SfA*SmA*SmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SAn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-47055	mAn001RmC*SmA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG*SfA*SfA*SfA*SfG*SfC*SfA*SfA*SfU*SfG*SfC*SC*SAn001RmU*SfC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-47056	mAn001RmC*SmA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG*SfA*SfA*SfA*SfG*SfC*SfA*SfA*SfU*SfG*SfC*SC*SAn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-47057	mAn001RmC*SmA*SfU*SfA*SfA*SmUfU*SfU*SfA*SfC*SfAn001RfC*SfGfAn001RfA*SfA*SfG*SfC*SfA*SmAfU*SfG*SfC*SC*SAn001RmUfC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC	nRSSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSOSSSSnROSnR
WV-47058	mAn001RmC*SmA*SfU*SfA*SfA*SfUmU*SfU*SfAmC*SfAn001RmCfG*SfAn001RfAmA*SfG*SfC*SfAn001RfA*SmUfG*SfC*SC*SAn001RmUfC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC	nRSSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnROSnR
WV-44554	fCn001RfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG*SfA*SfA*SmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SAn001RmU*SmC*SmA*SmCn001RmC	CAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCACC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR

WV-44555	mCn001RmA*SmU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG*SfA*SfA*SfA*SfG*SfC*SfA*SfA*SfU*SfG*SfC*SC*SAn001RmU*SfC*SmA*SmCn001RmC	CAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCACC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnRSSSnR
WV-44556	mCn001RmA*SmU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfG*SfA*SfA*SfA*SfG*SfC*SfA*SfA*SfU*SfG*SfC*Sb008U*SAn001RmU*SfC*SmA*SmCn001RmC	CAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCUAUCACC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnRSSSnR
WV-44557	mCn001RmA*SmU*SfA*SfA*SmUfU*SfU*SfA*SfC*SfAn001RfC*SfGfAn001RfA*SfA*SfG*SfC*SfA*SmAfU*SfG*SfC*SC*SAn001RmUfC*SmA*SmCn001RmC	CAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCACC	nRSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSOSSSSnROSSnR
WV-44558	mCn001RmA*SmU*SfA*SfA*SfUmU*SfU*SfAmC*SfAn001RmCfG*SfAn001RfAmA*SfG*SfC*SfAn001RfA*SmUfG*SfC*SC*SAn001RmUfC*SmA*SmCn001RmC	CAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCACC	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnROSSnR
WV-44559	mCn001RmA*SmU*SfA*SfA*SfUmU*SfU*SfAmC*SfA*SmCfG*SfA*SfA*SmAfG*SfC*SfA*SfA*SmUfG*SfC*SC*SAn001RmUfC*SmA*SmCn001RmC	CAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCACC	nRSSSSOSSOSSOSSSOSSSSOSSSnROSSnR

Таблица 1K. Иллюстративные олигонуклеотиды и/или композиции, которые нацеливаются на EEEF

ID	Описание	Последовательность оснований	Стереохимические особенности/связь
WV-47059	fCn001RfC*SfA*SfA*SfC*SfC*SfA*SfG*SfA*SfA*SfA*SfU*SfU*SfG*SfG*SmC*SmA*SmC*SmA*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SAn001RmC*SmU*SmGn001RmU	CCAACCAGAAAUUGGCACAAAUGCCACUGU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnRSSnR
WV-	mCn001RmC*SmA*SfA*SfC*SfC*SfA*SfG*SfA*SfA*SfA*SfU*SfU*	CCAACCAGAAAUUGGC	nRSSSSSSSSSSSSSSSSS

47060	SfG*SfG*SfC*SfA*SfC*SfA*SfA*SfA*SfU*SfG*SfC*SC*SAn001RmC*SfU*SmGn001RmU	ACAAAUGCCACUGU	SSSSSSnRSSnR
WV-47061	mCn001RmC*SmA*SfA*SfC*SfC*SfA*SfG*SfA*SfA*SfA*SfU*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfC*SfA*SfA*SfA*SfU*SfG*SfC*SC*SAn001RmC*SmU*SmGn001RmU	CCAACCAGAAAUUGGCACAAAUGCCACUGU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR

Таблица 1L. Иллюстративные олигонуклеотиды и/или композиции, которые нацеливаются на SRSF

ID	Описание	Последовательность оснований	Стереохимические особенности/связь
WV-44551	fUn001RfA*SfA*SfU*SfC*SfC*SfA*SfU*SfC*SfU*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SmG*SmA*SmU*SmA*SmU*SmG*SmU*SfC*SC*SAn001RmC*SmA*SmG*SmAn001RmA	UAAUCCAUCUCUUCAGAUAUGUCCACAGAA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-44552	mUn001RmA*SmA*SfU*SfC*SfC*SfA*SfU*SfC*SfU*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SfA*SfU*SfG*SfU*SfC*SC*SAn001RmC*SfA*SmG*SmAn001RmA	UAAUCCAUCUCUUCAGAUAUGUCCACAGAA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-44553	mUn001RmA*SmA*SfU*SfC*SfC*SfA*SfU*SfC*SfU*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SfA*SfU*SfG*SfU*SfC*Sb008U*SAn001RmC*SfA*SmG*SmAn001RmA	UAAUCCAUCUCUUCAGAUAUGUCUACAGAA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-47062	fUn001RfU*SfA*SfA*SfU*SfC*SfC*SfA*SfU*SfC*SfU*SfC*SfU*SfU*SfC*SmA*SmG*SmA*SmU*SmA*SmU*SmG*SmU*SfC*SC*SAn001RmC*SmA*SmGn001RmA	UUAAUCCAUCUCUUCAGAUAUGUCCACAGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-47063	mUn001RmU*SmA*SfA*SfU*SfC*SfC*SfA*SfU*SfC*SfU*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SfA*SfU*SfG*SfU*SfC*SC*SAn001Rm	UUAAUCCAUCUCUUCAGAUAUGUCCACAGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR

	C*SfA*SmGn001RmA		
WV-47064	mUn001RmU*SmA*SfA*SfU*SfC*SfC*SfA*SfU*SfC*SfU*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SfA*SfU*SfG*SfU*SfC*SC*SAn001RmC*SmA*SmGn001RmA	UUAAUCCAUCUCUUCAGAUAUGUCCACAGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-48183	mUn001RmU*SmA*SfA*SfU*SfC*SfC*SfA*SfU*SfC*SfU*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SfA*SfU*SfG*SfU*SfC*Sb001A*SAn001RmC*SfA*SmGn001RmA	UUAAUCCAUCUCUUCAGAUAUGUCAACAGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-48184	mUn001RmU*SmA*SfA*SfU*SfC*SfC*SfA*SfU*SfC*SfU*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SfA*SfU*SfG*SfU*SfC*Sb008U*SAn001RmC*SfA*SmGn001RmA	UUAAUCCAUCUCUUCAGAUAUGUCUACAGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-48185	mUn001RmU*SmA*SfA*SfU*SfC*SfC*SfA*SfU*SfC*SfU*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SfA*SfU*SfG*SfU*SC*SC*SAn001RmC*SfA*SmGn001RmA	UUAAUCCAUCUCUUCAGAUAUGUCCACAGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR

Таблица 1M. Примеры олигонуклеотидов и/или композиций, которые нацеливаются на EEF1A1

ID	Описание	Последовательность оснований	Стереохимические особенности/связь
WV-44548	fCn001RfA*SfA*SfC*SfC*SfA*SfG*SfA*SfA*SfA*SfU*SfU*SfG*SfG*SfC*SmA*SmC*SmA*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SAn001RmC*SmU*SmG*SmUn001RmG	CAACCAGAAAUUGGCACAAAUGCCACUGUG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR
WV-44549	mCn001RmA*SmA*SfC*SfC*SfA*SfG*SfA*SfA*SfA*SfU*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfC*SfA*SfA*SfA*SfU*SfG*SfC*SC*SAn001RmC*SfU*SmG*SmUn001RmG	CAACCAGAAAUUGGCACAAAUGCCACUGUG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR

WV-44550	mCn001RmA*SmA*SfC*SfC*SfA*SfG*SfA*SfA*SfA*SfU*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfC*SfA*SfA*SfA*SfU*SfG*SfC*Sb008U*SAn001RmC*SfU*SmG*SmUn001RmG	CAACCAGAAAUUGGCACAAAUGCUACUGUG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSnR

Таблица 1N. Примеры олигонуклеотидов и/или композиций, которые нацеливаются на UGP2

ID	Описание	Последовательность оснований	Стереохимические особенности/связь
WV-44002	Mod001L001fA*SfU*SfCn001RfC*SfA*SfCn001RfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfCn001RfCmC*SmAmG*SmA*SmU*SmU*SmA*SmU*SfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	OSSnRSSnRSSSSSSSnROSOSSSSSSSnRSSnR
WV-44003	Mod001L001fA*SfU*SfCn001RfC*SfA*SfCn001RfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfCn001RfCmC*SmAmG*SmAmU*SmU*SmA*SmU*SfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	OSSnRSSnRSSSSSSSnROSOSOSSSSSnRSSnR
WV-44004	Mod001L001fA*SfU*SfCn001RfC*SfA*SfCn001RfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfCn001RfCmC*SmAmG*SmAmU*SmUmA*SmU*SfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	OSSnRSSnRSSSSSSSnROSOSOSOSSSSnRSSnR
WV-44005	Mod001L001fA*SfU*SfCn001RfC*SfA*SfCn001RfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfCn001RfCmC*SmAmG*SmAmU*SmUmA*SmUfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	OSSnRSSnRSSSSSSSnROSOSOSOSOSSnRSSnR
WV-44006	Mod001L001fA*SfU*SfCn001RfC*SfA*SfCn001RfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfCn001RfC*SmC*SmA*SmGmA*SmUmU*SmA*SmU*SfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	OSSnRSSnRSSSSSSSnRSSSOSOSSSSSnRSSnR
WV-	Mod001L001fA*SfU*SfCn001RfC*SfA*SfCn001RfU*SfG*SfU*SfG*S	AUCCACUGUGGCACCC	OSSnRSSnRSSSSSSSnRS

44007	fG*SfC*SfA*SfCn001RfC*SmC*SmA*SmGmA*SmUmU*SmAmU*SfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AGAUUAUCCAUGUU	SSOSOSOSSSnRSSnR
WV-44008	Mod001L001fA*SfU*SfCn001RfC*SfA*SfCn001RfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfCn001RfCmC*SmA*SmGmA*SmUmU*SmA*SmUfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	OSSnRSSnRSSSSSSSnROSSOSOSSOSSnRSSnR
WV-44009	Mod001L001fA*SfU*SfCn001RfC*SfA*SfCn001RfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfCn001RfCmC*SmA*SmGmA*SmUmU*SmAmUfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	OSSnRSSnRSSSSSSSnROSSOSOSOOSSnRSSnR
WV-44012	Mod001L001fA*SfU*SfCn001RfC*SfA*SfCn001RfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfCn001RfCmCmAmGmAmUmUmAmU*SfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	OSSnRSSnRSSSSSSSnROOOOOOOOSSSnRSSnR
WV-44060	Mod001L001fA*SfU*SfCn001RfC*SfA*SfCn001RfUfGfUfGfGfCfAfCn001RfCmCmAmGmAmUmUmAmU*SfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	OSSnRSSnROOOOOOOnROOOOOOOOSSSnRSSnR
WV-43980	Mod001L001fAn001RfU*SfC*SfC*SfA*SfC*SfU*SfG*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfCn001RfC*SmCmAmGmAmUmUmA*SmU*SfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	OnRSSSSSSSSSSSSnRSOOOOOSSSSnRSSnR
WV-43983	Mod001L001fAn001RfU*SfC*SfC*SfAfC*SfU*SfG*SfU*SfGfG*SfC*SfA*SfCn001RfC*SmCn001RmA*SmGmA*SmU*SmU*SmAmU*SfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	OnRSSSOSSSSOSSSnRSnRSOSSSOSSSnRSSnR
WV-43984	Mod001L001fAn001RfU*SfC*SfC*SfA*SfC*SmU*SfG*SfU*SmG*SfG*SmC*SmA*SfCn001RfC*SmCn001RmA*SmG*SmA*SmU*SmU*S	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	OnRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnRSSnR

	mA*SmU*SfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU		
WV-43985	Mod001L001fAn001RfU*SfC*SfC*SfA*SfCn001RmU*SfG*SfU*SmGfG*SmCmA*SfCn001RfC*SmCn001RmA*SmG*SmA*SmU*SmU*SmA*SmU*SfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	OnRSSSSnRSSSOSOSnRSnRSSSSSSSSSnRSSnR
WV-43986	Mod001L001fAn001RfU*SfC*SfC*SfA*SfCn001RmU*SfG*SfU*SmGfG*SmCmA*SfCn001RfC*SmCn001RmA*SmG*SmAmU*SmU*SmAmU*SfC*SC*SAn001RmU*SmG*SmUn001RmU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU	OnRSSSSnRSSSOSOSnRSnRSSOSSOSSSnRSSnR

Таблица 1O. Примеры олигонуклеотидов и/или композиций, которые нацеливаются на SERPINA1

ID	Описание	Последовательность оснований	Стереохимические особенности/связь
WV-47595	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-44176	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SCsm15*In001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSXnSSSSnR
WV-44177	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb008U*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44180	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	nRSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSSSSSSnSOSSnR

WV-44211	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfA*SfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SCsm15*In001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSSSSSSnRSSnRSSSSSSSSSXnSSSSnR
WV-44212	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfA*SfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb008U*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	nRSSSSSSSSSnRSSnRSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-43144	mU*fA*mAmGmGfGmAmGmGmAmAmAmUfAmUfAmGmAmGmGmG*mU*mU	UAAGGGAGGAAAUAUAGAGGGUU	XXOOOOOOOOOOOOOOOOOXX
WV-44192	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfCmC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	nRSSSSOSSSSnRSOnRSOSSSSSSSSnSOSSnR
WV-44193	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SmUfU*SfC*SfU*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	nRSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSOSSSSnSOSSnR
WV-44194	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfCmC*SfC*SfU*SmUfU*SfC*SfU*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	nRSSSSOSSSSnRSOnRSOSSSOSSSSnSOSSnR
WV-44195	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfCmC*SfC*SfUn001RmUfU*SfC*SfU*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	nRSSSSOSSSSnRSOnRSOSSnROSSSSnSOSSnR
WV-44196	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfCfC*SfC*SfUn001RfUfU*SfC*SfU*Sb008U*SIn001SmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	nRSSSSOSSSSnRSOnRSOSSnROSSSSnSOSSnR

	fC*SmG*SmAn001RmU		
WV-44197	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfG*SfU*SfCfC*SfC*SfUn001RfUfU*SfC*SfU*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	nRSSSSOSSSSnRSOSSOSSnROSSSSnSOSSnR
WV-44228	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAn001RfG*SfU*SfC*SfCfCn001RfUfUn001RfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSnRSnRSSSOnROnRSSSSnSSSSnR
WV-44229	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfA*SfGn001RfU*SfC*SfCfCn001RfUfUn001RfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSSSSSSnRSSnRSSOnROnRSSSSnSSSSnR
WV-44220	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*RfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAn001RfG*SfU*SfC*SfC*RfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSRSSSSnRSnRSSSRSSSSSSSnSSSSnR
WV-44221	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfC*RfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfA*SfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*Sb001A*SIn001SmU*SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU	nRSSSSRSSSSnRSSnRSSSSSSSSSnSSSSnR
WV-44478	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-44476	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RfU*SmUfC*SfU*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR

WV-44479	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-44477	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RfU*SmUfC*SfU*SCsm15*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-44480	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RfU*SmUfC*ST*SCsm15*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-44481	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-44483	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-44486	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSSnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-44488	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfCmUfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*Sf	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSOOSOSnROSnRO

44489	Gn001RfUmC*SfC*SmC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	SSSnROOSSSnSOSSnR
WV-44490	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SmCfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOSnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-44491	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmCfC*SmCfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOSnROSnROOSOnROOSSSnSOSSnR
WV-44492	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfCmUfUn001RmCfA*SfGn001RfUmCfC*SmCfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOOnROSnROOSOnROOSSSnSOSSnR
WV-44493	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfCmUfUn001RmCfAfGn001RfUmCfC*SmCfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOOnROOnROOSOnROOSSSnSOSSnR
WV-44494	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAmGfCmUfUn001RmCfAmGn001RfUmCfC*SmCfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOOOOnROOnROOSOnROOSSSnSOSSnR
WV-44495	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SmCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-44496	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SmUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001S	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR

	mUfC*SmG*SmAn001RmU		
WV-44497	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCmAfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROOnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-44498	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-44499	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RmUmC*SfC*SfC*SfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-44500	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SmCfC*SfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSOSnRSOSSSnSOSSnR
WV-44501	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SmCfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSOnRSOSSSnSOSSnR
WV-44502	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SmUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-44503	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR

WV-44505	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCfA*SfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SmUfU*SfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSSSnRSOnRSSSSSOSSSSnSOSSnR
WV-44506	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfC*SfC*SfC*SfU*SmUmU*SfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSSnRSOnRSSSSSOSSSSnSOSSnR
WV-44507	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfUmCmC*SfC*SfU*SmUmU*SfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSSnRSOnROOSSSOSSSSnSOSSnR
WV-44508	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfUmCmCfC*SfU*SmUmU*SfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSSnRSOnROOOSSOSSSSnSOSSnR
WV-44509	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUmUn001RfC*SfAfGn001RfU*SmCmCfC*SfU*SmUmU*SfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnRSOnRSOOSSOSSSSnSOSSnR
WV-44510	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCfA*SfG*SmCmUfUn001RmCfAfGn001RmUmCfC*SfC*SmUmUfU*SfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOOnROOnROOSSOOSSSSnSOSSnR
WV-44511	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmU*SmUn001RfC*SfAmGn001RmUfC*SfC*SmCmUmUfU*SfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSSnRSOnROSSOOOSSSSnSOSSnR
WV-	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAmGfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfG	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSOOOSSnRSOnRO

44512	n001RfUmCmCfC*SfU*SmUmU*SfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	OOSSOSSSSnSOSSnR
WV-44513	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfU*SfCmCmCmUmUfU*SfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSSnRSOnRSOOOOOSSSSnSOSSnR
WV-44514	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSSOSSSnSOSSnR
WV-44515	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46416	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SmCmU*SmUn001RmCmA*SmGn001RmUmCmC*SmC*SmU*SmUmUmC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46417	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SmCmU*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUmC*SfC*SfC*SfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnRSOSSSnSOSSnR
WV-46418	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SmCmU*SmUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-46419	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SmCmU*SmUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SmCfC*SfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001S	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSOSnRSOSSSnSOSSnR

	mUfC*SmG*SmAn001RmU		
WV-46420	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SmCmU*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUmC*SmCfC*SfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSOSnRSOSSSnSOSSnR
WV-46421	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SmCmU*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-46422	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SmCmU*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUmC*SmCmCfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSOOnRSOSSSnSOSSnR
WV-46423	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SmCmU*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUmC*SmCmCfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSOOnROOSSSnSOSSnR
WV-46424	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SmCmU*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUmC*SmCmCmUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSOOnROOSSSnSOSSnR
WV-46425	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SmCmU*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUmC*SmCmCmUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSOOnROOSSSnSOSSnR
WV-46426	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SmCmUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR

WV-46427	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SmCmCmUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSOOnROOSSSnSOSSnR
WV-46428	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCfA*SfGn001RmUmC*SfC*SmCmUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-46429	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SmCmUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-46430	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SmCmUfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SmCmCmUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOOnROSnROSOOnROOSSSnSOSSnR
WV-46431	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCfA*SfGn001RmUmC*SmCmCmUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSOOnROOSSSnSOSSnR
WV-46432	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RmUmC*SfC*SmCmUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-46433	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SmCmUfUn001RmCfA*SfGn001RmUmC*SfC*SmCmUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUmUn001RmCfA*S	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSOOSSOnROSnRO

46434	fGn001RmUmC*SmCmCmUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	SOOnROOSSSnSOSSnR
WV-46435	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SmCmUfUn001RmCfA*SfGn001RmUmC*SmCmCmUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOOnROSnROSOOnROOSSSnSOSSnR
WV-46436	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SmCmUmUn001RmCfA*SfGn001RmUmC*SmCmCmUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOOnROSnROSOOnROOSSSnSOSSnR
WV-46437	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RTeo	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAT	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46438	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SAeon001RTeo	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAT	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46439	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SGeo*SAeon001RTeo	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAT	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46440	m5Ceon001Rm5Ceo*Sm5Ceo*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RTeo	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAT	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46441	m5Ceon001Rm5Ceo*Sm5Ceo*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAT	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR

	001SmUfC*SmG*SAeon001RTeo		
WV-46442	m5Ceon001Rm5Ceo*Sm5Ceo*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SGeo*SAeon001RTeo	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAT	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46443	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46444	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCAeo*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46445	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46446	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001Rm5CeofA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46447	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46448	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*STeomUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUTUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR

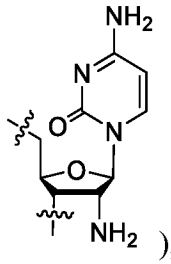
WV-46449	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46450	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001STeofC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUITCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46451	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUm5Ceo*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46452	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46453	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomA*SfG*SfCTeo*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46458	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-46459	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeomAfG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSOSSOSnROSnROS

46463	SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SUsm15fC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	SSSOOSSSnSOSSnR
WV-46464	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SrUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-46465	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SUsm15fC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-46466	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SrUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-48444	mG*mAfAfGfCfUfGfCfUfGmG*mG	GAAGCUGCUGGG	XOOOOOOOOOX
WV-48445	mG*mAmAmGmCmUmGmCmUmGmG*mG	GAAGCUGCUGGG	XOOOOOOOOOX
WV-48446	mG*mArArGrCrUrGrCrUrGmG*mG	GAAGCUGCUGGG	XOOOOOOOOOX
WV-48447	mC*mUfGfAfAfGfCfUfGfCfUfGmG*mG	CUGAAGCUGCUGGG	XOOOOOOOOOOOX
WV-48448	mC*mUmGmAmAmGmCmUmGmCmUmGmG*mG	CUGAAGCUGCUGGG	XOOOOOOOOOOOX
WV-	mC*mUrGrArArGrCrUrGrCrUrGmG*mG	CUGAAGCUGCUGGG	XOOOOOOOOOOOX

48449			
WV-48450	mG*mAfCfUfGfAfAfGfCfUfGfCfUfGmG*mG	GACUGAAGCUGCUGGG	XOOOOOOOOOOOOOX
WV-48451	mG*mAmCmUmGmAmAmGmCmUmGmCmUmGmG*mG	GACUGAAGCUGCUGGG	XOOOOOOOOOOOOOX
WV-48452	mG*mArCrUrGrArArGrCrUrGrCrUrGmG*mG	GACUGAAGCUGCUGGG	XOOOOOOOOOOOOOX

Примечания

Описание, последовательность оснований и стереохимические особенности/связь из-за их длины могут быть разделены на несколько строк в таблице 1 (например, таблице 1A, таблице 1B, таблице 1C и т. д.). Если не указано иное, все олигонуклеотиды в таблице 1 являются однонитевыми. Как понятно специалистам в данной области, нуклеозидные звенья являются немодифицированными и содержат немодифицированные нуклеиновые основания и 2'-дезоксисахара, если не указано иное (например, с r, m, m5, eo и т. д.); связи, если не указано иное, являются природными фосфатными связями; и кислотные/основные группы могут независимо существовать в их солевых формах. Если сахар не определен, то сахар представляет собой сахар природной ДНК; и если межнуклеотидная связь не определена, то межнуклеотидная связь представляет собой природную фосфатную связь. Фрагменты и модификации:

a: 2'-NH_2 (например, aC: );

m: 2'-OMe;

m5: метил в положении 5-атома C (нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин);

m5lC: метил в положении 5-атома C (нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин), и сахар представляет собой сахар LNA;

l: сахар LNA;

I: нуклеиновое основание представляет собой гипоксантин;

f: 2'-F;

r: 2'-OH;

eo: 2'-MOE (2'$-OCH_2CH_2OCH_3$);

m5Ceo: 5-метил-2'-O-метоксиэтил-C;

O, PO: фосфодиэфир (фосфат). Он может представлять собой связь или концевую группу (или ее компонент), например, связь между линкером и олигонуклеотидной цепью, межнуклеотидную связь (природную фосфатную связь) и т. д. Фосфодиэфиры обычно обозначаются буквой "O" в столбце "Стереохимические особенности/связь" и обычно не отмечаются в столбце "Описание" (если это концевая группа, например, 5'-концевая группа, она указывается в столбце "Описание" и обычно не указывается в столбце "Стереохимические особенности/связь"); если связь не указана в столбце "Описание", она

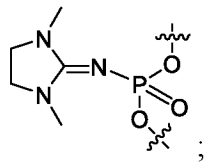
обычно является фосфодиэфирной, если не указано иное. Следует отметить, что фосфатная связь между линкером (например, L001) и олигонуклеотидной цепью может не быть отмечена в столбце "Описание", но может быть обозначена буквой “O” в столбце "Стереохимические особенности/связь".

*, PS: фосфотиоат. Он может представлять собой концевую группу (если он представляет собой концевую группу, например, 5’-концевую группу, она указана в столбце "Описание" и, как правило, не указана в столбце "Стереохимические особенности/связь") или связь, например, связь между линкером (например, L001) и олигонуклеотидной цепью, межнуклеотидную связь (фосфотиоатную межнуклеотидную связь) и т. д.;

R, *R*p: фосфотиоат в конфигурации *R*p. Следует отметить, что * R в "Описании" указывает на одну фосфотиоатную связь в конфигурации *R*p;

S, *S*p: фосфотиоат в конфигурации *S*p. Следует отметить, что * S в "Описании" указывает на одну фосфотиоатную связь в конфигурации *S*p;

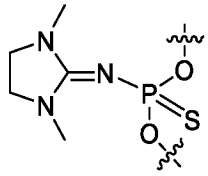
X: стерически неупорядоченный фосфотиоат;

n001:  ;

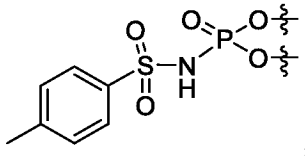
nX (при использовании для n001): стерически неупорядоченный n001;

nR (при использовании для n001) или n001R: n001 в конфигурации Rp;

nS (при использовании для n001) или n001S: n001 в конфигурации Sp;

*n001:  ;

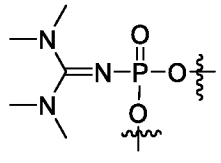
n*X: стерически неупорядоченный *n001;

n002:  ;

nX (при использовании для n002): стерически неупорядоченный n002;

nR (при использовании для n002) или n002R: n002 в конфигурации Rp;

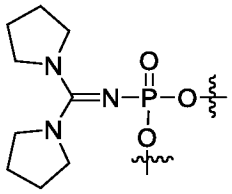
nS (при использовании для n002) или n002S: n002 в конфигурации Sp;

n003:  ;

nX (при использовании для n003): стерически неупорядоченный n003;

nR (при использовании для n003) или n003R: n003 в конфигурации Rp;

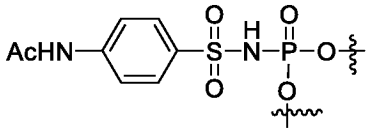
nS (при использовании для n003) или n003S: n003 в конфигурации Sp;

n004:  ;

nX (при использовании для n004): стерически неупорядоченный n004;

nR (при использовании для n004) или n004R: n004 в конфигурации Rp;

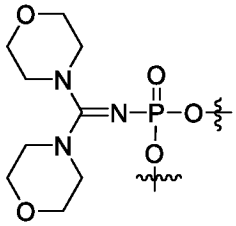
nS (при использовании для n004) или n004S: n004 в конфигурации Sp;

n006:  ;

nX (при использовании для n006): стерически неупорядоченный n006;

nR (при использовании для n006) или n006R: n006 в конфигурации Rp;

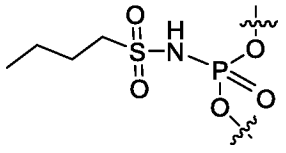
nS (при использовании для n006) или n006S: n006 в конфигурации Sp;

n008:  ;

nX (при использовании для n008): стерически неупорядоченный n008;

nR (при использовании для n008) или n008R: n008 в конфигурации Rp;

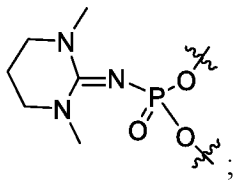
nS (при использовании для n008) или n008S: n008 в конфигурации Sp;

n020:  ;

nX (при использовании для n020): стерически неупорядоченный n020;

nR (при использовании для n020) или n020R: n020 в конфигурации Rp;

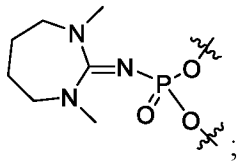
nS (при использовании для n020) или n020S: n020 в конфигурации Sp;

n025:  ;

nX (при использовании для n025): стерически неупорядоченный n025;

nR (при использовании для n025) или n025R: n025 в конфигурации Rp;

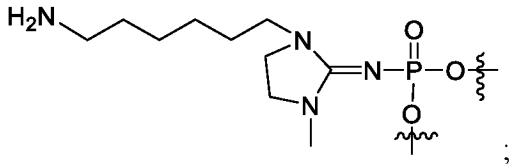
nS (при использовании для n025) или n025S: n025 в конфигурации Sp;

n026:  ;

nX (при использовании для n026): стерически неупорядоченный n026;

nR (при использовании для n026) или n026R: n026 в конфигурации Rp;

nS (при использовании для n026) или n026S: n026 в конфигурации Sp;

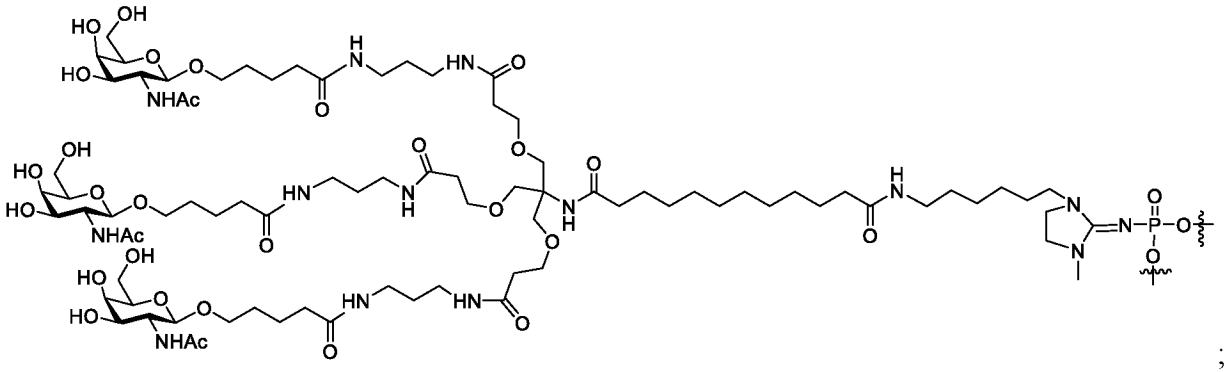
n051:  ;

nX (при использовании для n051): стерически неупорядоченный n051;

nR (при использовании для n051) или n051R: n051 в конфигурации Rp;

nS (при использовании для n051) или n051S: n051 в конфигурации Sp;

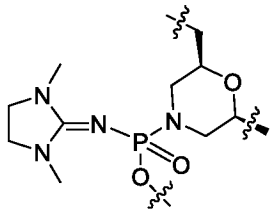
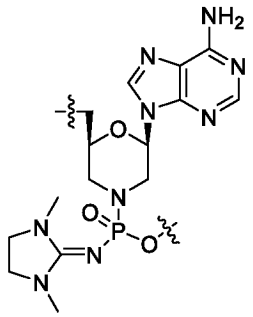
n057:

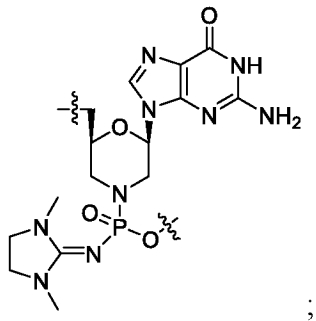
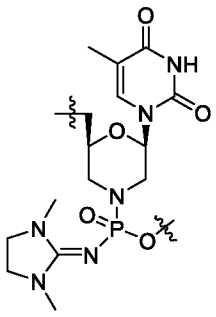
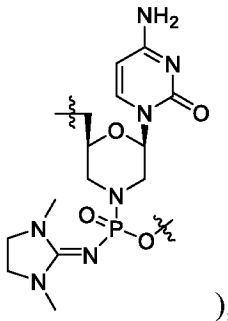
 ;

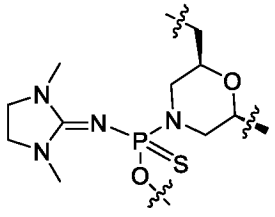
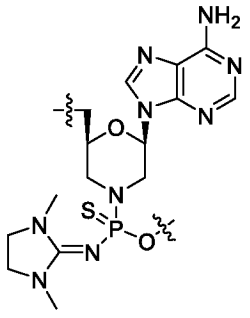
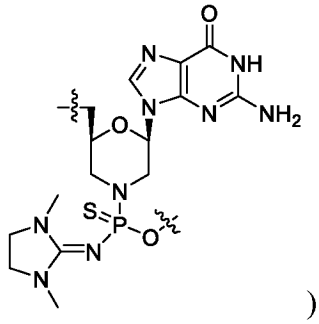
nX (при использовании для n057): стерически неупорядоченный n057;

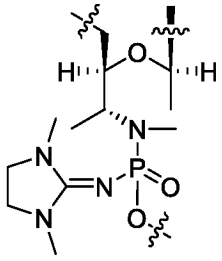
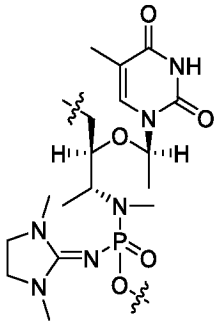
nR (при использовании для n057) или n057R: n057 в конфигурации Rp;

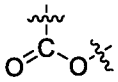
nS (при использовании для n057) или n057S: n057 в конфигурации Sp;

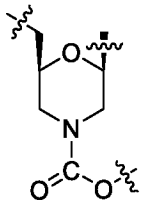
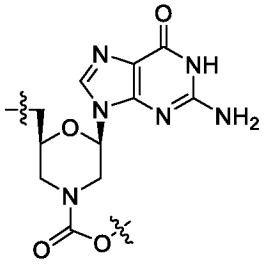
sm01n001:  (например, Asm01n001:  ; Gsm01n001:

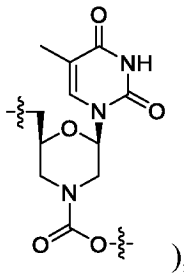

; Tsm01n001: 
; Csm01n001: 
);

sm01*n001: 
(например, Asm01*n001: 
; Gsm01*n001: 
);

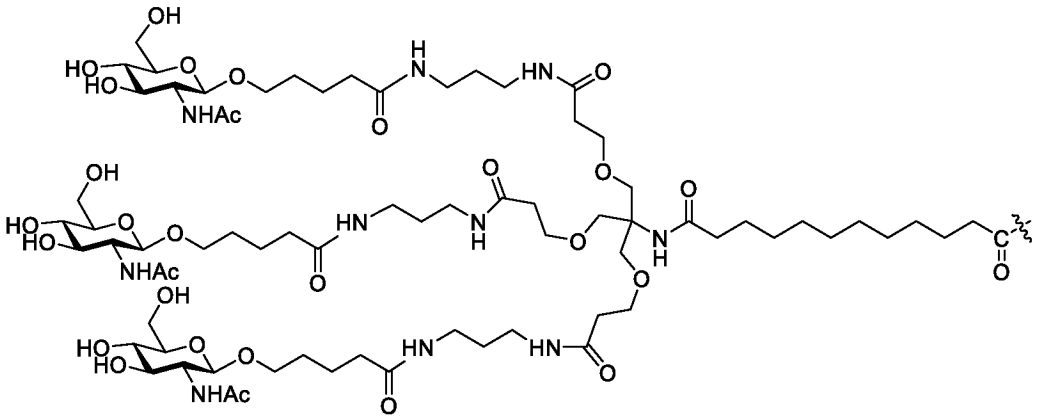
sm18n001: 
(например, Tsm18n001: 
);

n013: n013: 
, где –C(O)– связан с атомом азота; в соответствии с используемым в таблице n013 может быть обозначен как O в столбце "Стереохимические особенности/связь";

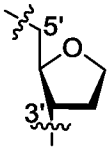
sm01n013: 
(например, Gsm01n013: 
; Tsm01n013:



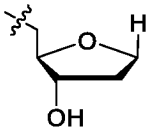
);

Mod001:  ;

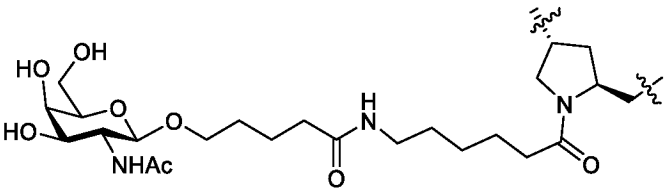
L001: линкер $-NH-(CH_2)_6-$ (C6-линкер, C6-аминный линкер или C6-аминолинкер), соединенный с Mod (например, Mod001) посредством –NH–, и в случае, например, WV-27457, с 5’-концом олигонуклеотидной цепи посредством фосфатной связи (O или PO). Например, в WV-27457 L001 соединен с Mod001 посредством –NH– (с образованием амидной группы –C(O)–NH–) и соединен с олигонуклеотидной цепью посредством фосфатной связи (O);

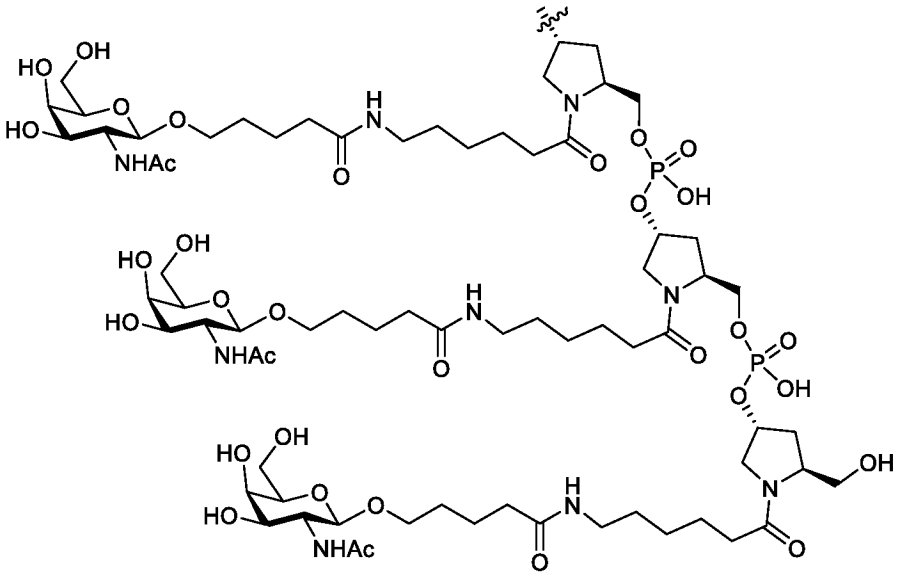
L010:  . В некоторых вариантах осуществления, если L010 присутствует в середине олигонуклеотида, то он связан с межнуклеотидными связями как другие сахара (например, сахара ДНК), например, его 5’-атом углерода соединен с другим звеном (например, 3’-атомом сахара), и его 3’-атом углерода соединен с другим звеном (например, 5’-атомом углерода сахара) независимо, например, посредством связи (например, фосфатной связи (O или PO) или фосфотиоатной связи (которая может либо не характеризоваться контролируемой хиральностью, либо характеризоваться контролируемой хиральностью (*S*p или *R*p)));

L012: $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$. Если L012 присутствует в середине олигонуклеотида, то каждый из его двух концов независимо связан с межнуклеотидной связью (например, фосфатной связью (O или PO) или фосфотиоатной связью (которая может либо не характеризоваться контролируемой хиральностью, либо характеризоваться контролируемой хиральностью (*S*p или *R*p)));

L022:  , где L022 соединен с остальной частью молекулы посредством фосфата, если не указано иное, например, в WV-42488 — посредством *R*p-фосфотиоата;

L023: HO–$(CH_2)_6$–, где CH_2 соединен с остальной частью молекулы посредством фосфата, если не указано иное. Например, в WV-39202 (где **O** в OnRnRnRnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSSSnRSSnR указывает фосфатную связь, соединяющую L023 с остальной частью молекулы).

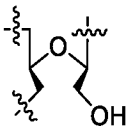
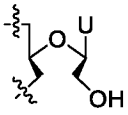
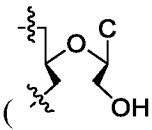
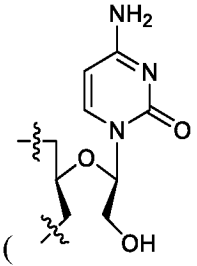
L025:  , где сайт соединения $-CH_2-$ используется как сайт соединения C5 сахара (например, сахара ДНК) и соединен с другим звеном (например, 3’-атомом сахара), а сайт соединения на кольце используется как сайт соединения C3 и соединен с другим звеном (например, 5’-атомом углерода сахара), каждый из которых соединен независимо, например, посредством связи (например, фосфатной связи (O или PO) или фосфотиоатной связи (которая может либо не характеризоваться контролируемой хиральностью, либо характеризоваться контролируемой хиральностью (*S*p или *R*p))). Если L025 находится на 5’-конце без каких-либо модификаций, то его сайт соединения $-CH_2-$ связан с –OH. Например, L025L025L025– в различных олигонуклеотидах имеет структуру

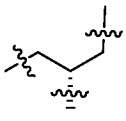
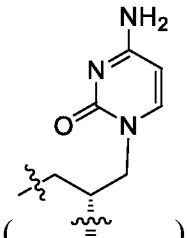


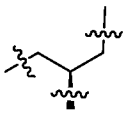
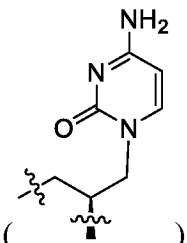
(может существовать в различных солевых формах) и соединен с 5’-атомом углерода олигонуклеотидной цепи посредством указанной связи (например, фосфатной связи (O или PO) или фосфотиоатной связи (которая может либо не характеризоваться контролируемой хиральностью, либо

характеризоваться контролируемой хиральностью (*S*p или *R*p)));

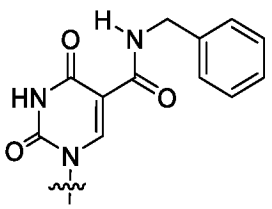
L028: $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$. Если L028 присутствует в середине олигонуклеотида, то каждый из его двух концов независимо связан с межнуклеотидной связью (например, фосфатной связью (O или PO) или фосфотиоатной связью (которая может либо не характеризоваться контролируемой хиральностью, либо характеризоваться контролируемой хиральностью (*S*p или *R*p)));

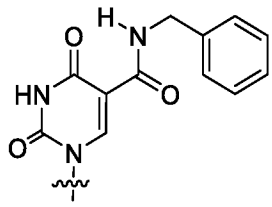
sm04:  . sm04 расположен за нуклеиновым основанием, с которым он связан; например, в WV-28787 “Usm04” указывает, что U связан с sm04 (); в WV-44238 “Csm04” указывает, что C связан с sm04 ( ());

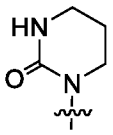
sm11:  . sm11 расположен за нуклеиновым основанием, с которым он связан; например, в WV-47403 “Csm11” указывает, что C связан с sm11 ();

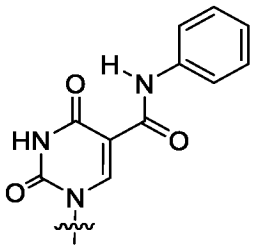
sm12:  . sm12 расположен за нуклеиновым основанием, с которым он связан; например, в WV-47402 “Csm12” указывает, что C связан с sm12 ();

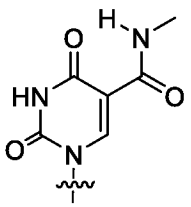
a: 2’-NH_2;

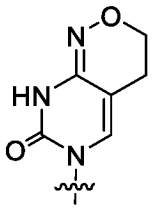
b001U: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

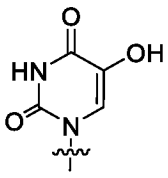
b001rU: нуклеозид, основание которого представляет собой  , и сахар которого представляет собой сахар природной РНК (r);

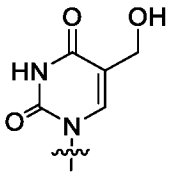
b002U: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

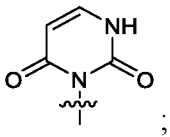
b003U: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

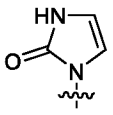
b004U: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

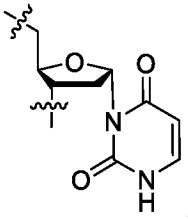
b005U: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

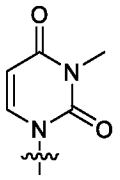
b006U: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

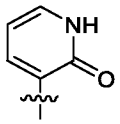
b007U: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

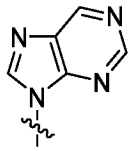
b008U: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

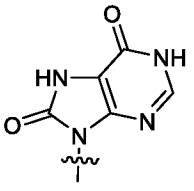
b009U: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

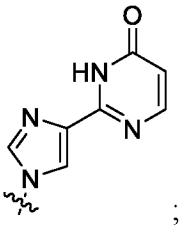
b010U: нуклеозид, имеющий структуру  ;

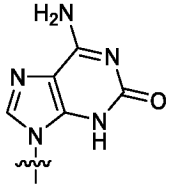
b011U: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

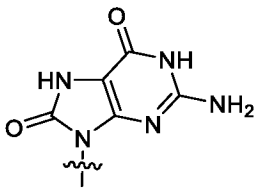
b012U: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

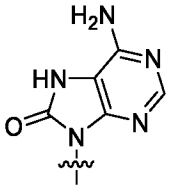
b003I: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

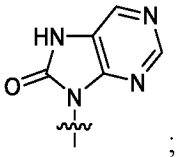
b004I: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

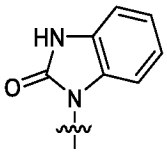
b014I: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

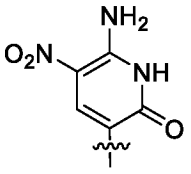
b001G: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

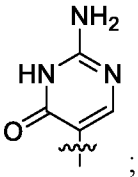
b002G: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

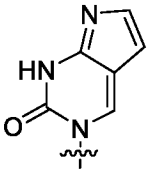
b001A: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

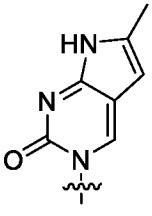
b002A: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

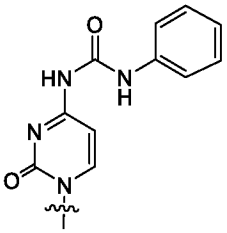
b003A: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

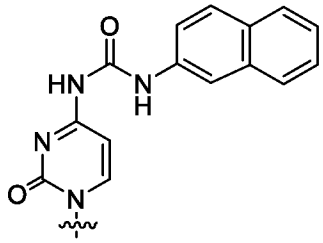
zdnp: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

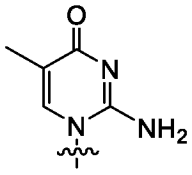
b001C: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

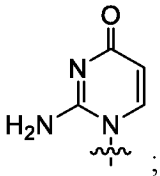
b002C: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

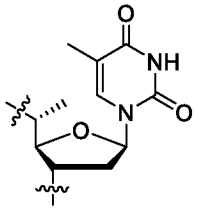
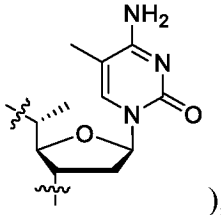
b003C: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

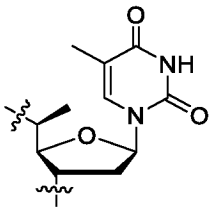
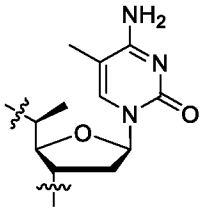
b004C: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

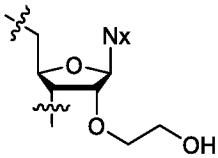
b007C: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

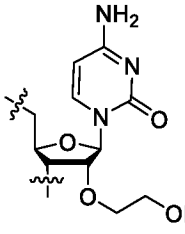
b008C: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

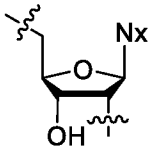
b009C: нуклеозид, основание которого представляет собой  ;

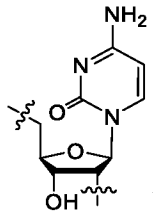
5MR: 5’-Me-модификация сахара, и конфигурация 5’-атома углерода сахара представляет собой *R* (например, 5MRdT:  ; 5MRm5dC: );

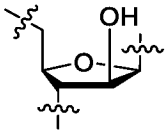
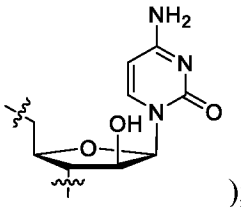
5MS: 5’-Me-модификация сахара, и конфигурация 5’-атома углерода сахара представляет собой *S* (например, 5MSdT:  ; 5MSm5dC: );

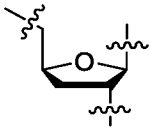
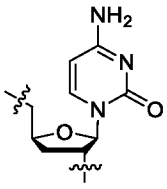
rNxsm13:  , где Nx представляет собой нуклеиновое основание (например,

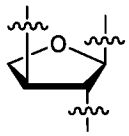
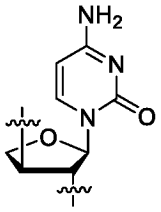
rCsm13: );

rNxsm14:  , где Nx представляет собой нуклеиновое основание (например,

rCsm14: );

sm15:  . sm15 расположен за нуклеиновым основанием, с которым он связан (например, Csm15: );

sm16:  . sm16 расположен за нуклеиновым основанием, с которым он связан (например, Csm16: ); и

sm17:  . sm17 расположен за нуклеиновым основанием, с которым он связан (например, Csm17: ).

В некоторых вариантах осуществления сахар связан с межнуклеотидной связью посредством атома кислорода, например, атома кислорода в составе природной фосфатной связи, как, например, в составе типичных природных молекул ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар связан с межнуклеотидной связью посредством атома, который не представляет собой кислород. В некоторых вариантах осуществления сахар связан с межнуклеотидной связью посредством атома азота сахара. В некоторых вариантах осуществления сахар связан с межнуклеотидной связью посредством атома азота кольца в сахаре (например, в sm01); в таких случаях атом азота кольца в сахаре может непосредственно образовывать связь с атомом фосфора в составе связи (например, см. sm01n001), и специалисты в данной области поймут, что атом

кислорода может быть удален из состава связи (например, см. sm01n001). Для примеров также см. sm18, который, как показано в олигонуклеотидах в таблицах, может непосредственно связываться с атомом фосфора в составе связи посредством атома азота (например, sm18n001). Определенные реагенты (например, фосфорамидиты, нуклеозиды и т. д.) и способы использования различных модификаций, например, тех, которые проиллюстрированы в таблицах в данном документе, таких как модифицированные сахара, модифицированные нуклеиновые основания и т. д., описаны в примерах или в WO 2021/071858, которая включена в данный документ посредством ссылки.

Композиции на основе олигонуклеотидов

[00635] Среди прочего, в настоящем изобретении представлены различные композиции на основе олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены композиции на основе олигонуклеотидов, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов содержит совокупность олигонуклеотидов, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов не характеризуется контролируемой хиральностью (является стерически неупорядоченной).

[00636] Атом фосфора в составе связи в природных фосфатных связях является ахиральным. Атом фосфора в составе связи во многих модифицированных межнуклеотидных связях, например, фосфотиоатных межнуклеотидных связях, является хиральным. В некоторых вариантах осуществления в ходе получения композиций на основе олигонуклеотидов (например, при традиционном фосфорамидитном синтезе олигонуклеотидов) конфигурации хирального атома фосфора в составе связи целенаправленно не разрабатываются или не контролируются, при этом получают композиции на основе олигонуклеотидов без контролируемой хиральности (стерически неупорядоченные) (по сути рацемические препараты), которые представляют собой сложные случайные смеси различных стереоизомеров (диастереоизомеров) - в случае олигонуклеотидов с n хиральных межнуклеотидных связей (атом фосфора в составе связи является хиральным), существует, как правило, 2^n стереоизомеров (например, если n составляет 10, 2^{10} =1032; если n составляет 20, 2^{20} = 1048576). Эти стереоизомеры имеют одинаковый состав, но различаются с точки зрения паттерна стереохимических особенностей их атома фосфора в составе связи.

[00637] В некоторых вариантах осуществления композиции на основе стерически неупорядоченных олигонуклеотидов обладают свойствами и/или формами активности,

достаточными для определенных целей и/или путей применения. В некоторых вариантах осуществления композиции на основе стерически неупорядоченных олигонуклеотидов могут быть более дешевыми, легкими и/или простыми в получении, чем композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью. Однако стереоизомеры в стерически неупорядоченных композициях могут обладать разными свойствами, формами активности, и/или токсичности, что приводит к непостоянным терапевтическим эффектам и/или непредусмотренными побочным эффектам стерически неупорядоченных композиций, в частности, по сравнению с определенными композициями на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащими олигонуклеотиды одинакового состава.

[00638] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение охватывает технологии разработки и получения композиций на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, например, на основе многих олигонуклеотидов, указанных в таблице 1, которые содержат S и/или R в своем столбце "Стереохимические особенности/связь". В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью содержит контролируемый/предварительно определенный (не случайный, как в стерически неупорядоченных композициях) уровень совокупности олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды имеют одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи в одной или нескольких хиральных межнуклеотидных связях (межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды имеют одинаковый паттерн хиральных центров остова (стереохимические особенности атома фосфора в составе связи). В некоторых вариантах осуществления паттерн хиральных центров остова является таким, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды из совокупности являются структурно идентичными.

[00639] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды из совокупности имеют:

1) общую последовательность оснований и

2) одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи независимо в одной или нескольких (например, приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 или больше) хиральных межнуклеотидных

связях ("межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью").

[00640] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды из совокупности имеют:

1) общую последовательность оснований и

2) одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи независимо в одной или нескольких (например, приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 или больше) хиральных межнуклеотидных связях ("межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью");

при этом композиция является обогащенной олигонуклеотидами из совокупности по сравнению с по сути рацемическим препаратом на основе олигонуклеотидов, имеющих общую последовательность оснований.

[00641] В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащую совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды имеют:

общую последовательность оснований;

общий паттерн связей в остове и

одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи в одной или нескольких (например, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше) хиральных межнуклеотидных связях (межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью),

при этом композиция является обогащенной олигонуклеотидами из совокупности по сравнению с по сути рацемическим препаратом на основе олигонуклеотидов, имеющих общую последовательность оснований и общий паттерн связей в остове.

[00642] В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащую совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды имеют:

общую последовательность оснований;

общий паттерн связей в остове и

общий паттерн хиральных центров остова, при этом паттерн содержит по меньшей мере один Sp,

при этом композиция является обогащенной олигонуклеотидами из совокупности по сравнению с по сути рацемическим препаратом на основе олигонуклеотидов, имеющих общую последовательность оснований и общий паттерн связей в остове.

[00643] В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащую совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды имеют:

общую последовательность оснований;

общий паттерн связей в остове и

общий паттерн хиральных центров остова, при этом паттерн содержит по меньшей мере один Rp,

при этом композиция является обогащенной олигонуклеотидами из совокупности по сравнению с по сути рацемическим препаратом на основе олигонуклеотидов, имеющих общую последовательность оснований и общий паттерн связей в остове.

[00644] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды имеют:

1) общий состав и

2) одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи в одной или нескольких (например, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или больше) хиральных межнуклеотидных связях (межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью),

при этом композиция является обогащенной олигонуклеотидами из совокупности по сравнению с по сути рацемическим препаратом на основе олигонуклеотидов общего состава.

[00645] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды из совокупности имеют:

1) общую последовательность оснований и

2) одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи независимо в одной или нескольких (например, приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 или больше) хиральных межнуклеотидных связях ("межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью");

где стереохимическая чистота атома фосфора в составе связи для каждой

межнуклеотидной связи с контролируемой хиральностью независимо составляет 80-100% (например, 85-100%, 90-100%, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5%).

[00646] В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащую совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды имеют:

общую последовательность оснований;

общий паттерн связей в остове и

одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи в одной или нескольких (например, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше) хиральных межнуклеотидных связях (межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью),

где стереохимическая чистота атома фосфора в составе связи для каждой межнуклеотидной связи с контролируемой хиральностью независимо составляет 80-100% (например, 85-100%, 90-100%, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5%).

[00647] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды имеют:

1) общий состав и

2) одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи в одной или нескольких (например, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или больше) хиральных межнуклеотидных связях (межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью),

где стереохимическая чистота атома фосфора в составе связи для каждой межнуклеотидной связи с контролируемой хиральностью независимо составляет 80-100% (например, 85-100%, 90-100%, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5%).

[00648] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды из совокупности имеют:

1) общую последовательность оснований и

2) одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи

независимо в одной или нескольких (например, приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 или больше) хиральных межнуклеотидных связях ("межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью");

где общая последовательность оснований комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты, при этом данная часть содержит аденозин-мишень.

[00649] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая одну или несколько совокупностей олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды из каждой совокупности независимо имеют:

1) общую последовательность оснований и

2) одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи независимо в одной или нескольких (например, приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 или больше) хиральных межнуклеотидных связях ("межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью");

где общая последовательность оснований каждой совокупности независимо комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты, при этом данная часть содержит аденозин-мишень.

[00650] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция, содержащая совокупность олигонуклеотидов, которые относятся к конкретному типу олигонуклеотидов, характеризующемуся:

a) общей последовательностью оснований;

b) общим паттерном связей в остове;

c) общим паттерном хиральных центров остова;

d) общим паттерном модификаций по атому фосфора в остове;

при этом композиция характеризуется контролируемой хиральностью в том смысле, что она является обогащенной олигонуклеотидами из конкретного типа олигонуклеотидов по сравнению с по сути рацемическим препаратом на основе олигонуклеотидов, имеющих такие же общие последовательность оснований, паттерн связей в остове и паттерн модификаций по атому фосфора в остове, или неслучайный уровень всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований, составляют олигонуклеотиды из совокупности; и

где общая последовательность оснований комплементарна последовательности

оснований части нуклеиновой кислоты, при этом данная часть содержит аденозин-мишень.

[00651] В некоторых вариантах осуществления, как описано в данном документе, длина части может составлять приблизительно или по меньшей мере приблизительно 10-40, 15-40, 20-40, например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 или больше нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления часть составляет приблизительно, или по меньшей мере приблизительно, или не более чем приблизительно 1-50% нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления часть составляет всю длину нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления общая последовательность оснований комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления она является полностью комплементарной по всей своей длине, за исключением нуклеинового основания, противоположного аденозину-мишени. В некоторых вариантах осуществления она является полностью комплементарной по всей своей длине. В некоторых вариантах осуществления аденозин-мишень ассоциирован с состоянием, нарушением или заболеванием. В некоторых вариантах осуществления аденозин-мишень представляет собой мутацию по типу замены G на A, ассоциированную с состоянием, нарушением или заболеванием. В некоторых вариантах осуществления аденозин-мишень редактируется на I с помощью представленных олигонуклеотида или композиции. В некоторых вариантах осуществления, как описано в данном документе, редактирование приводит к повышению экспрессии, уровня и/или активности транскрипта или его продукта (например, мРНК, белка и т. д.). В некоторых вариантах осуществления, как описано в данном документе, редактирование приводит к снижению экспрессии, уровня и/или активности транскрипта или его продукта (например, мРНК, белка и т. д.).

[00652] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид из совокупности имеет одинаковые модификации нуклеиновых оснований и/или модификации сахаров. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид из совокупности имеет одинаковые модификации межнуклеотидных связей (при этом межнуклеотидные связи могут быть представлены в различных кислотных, основных и/или солевых формах). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды из совокупности имеют одинаковые модификации нуклеиновых оснований, модификации сахаров и модификации межнуклеотидных связей, если таковые имеются. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды из совокупности имеют одинаковую форму, например, кислотную форму, основную форму или конкретную солевую форму (например, фармацевтически

приемлемую солевую форму, например, солевую форму). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды в композиции могут существовать в виде одной или нескольких форм, например, кислотных форм, основных форм и/или одной или нескольких солевых форм. В некоторых вариантах осуществления в водном растворе (например, при растворении в буфере, таком как PBS) анионы и катионы могут диссоциировать. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды из совокупности имеют один и тот же состав. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды из совокупности являются структурно идентичными. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды имеют общий состав и имеют одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи в одной или нескольких (например, 1-60, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60 или больше) хиральных межнуклеотидных связях (межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью), при этом композиция является обогащенной олигонуклеотидами из совокупности по сравнению с по сути рацемическим препаратом олигонуклеотидов общего состава.

[00653] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна хиральная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 2 межнуклеотидные связи независимо характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления количество межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью составляет по меньшей мере 3. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 4. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 5. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 6. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 7. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 8. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 9. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 10. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 11. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 12. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 13. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 14. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 15. В некоторых вариантах

осуществления оно составляет по меньшей мере 20. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 25. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 30.

[00654] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) всех межнуклеотидных связей характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) всех хиральных межнуклеотидных связей характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) всех фосфотиоатных межнуклеотидных связей характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью.

[00655] В некоторых вариантах осуществления не более чем 1-10, например, не более

чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, хиральных межнуклеотидных связей не характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления не более чем 1 хиральная межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления не более чем 2 хиральные межнуклеотидные связи не характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления не более чем 3 хиральные межнуклеотидные связи не характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления не более чем 4 хиральные межнуклеотидные связи не характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления не более чем 5 хиральных межнуклеотидных связей не характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления количество межнуклеотидных связей без контролируемой хиральности составляет 1. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 2. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 3. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 4. В некоторых вариантах осуществления оно составляет 5.

[00656] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где каждый олигонуклеотид из совокупности независимо представляет собой конкретный олигонуклеотид или его соль. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где каждый олигонуклеотид из совокупности независимо представляет собой конкретный олигонуклеотид или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления такая композиция является обогащенной конкретным олигонуклеотидом по сравнению с по сути рацемическим препаратом. Как понятно специалистам в данной области, олигонуклеотиды из совокупности имеют общую последовательность, которая представляет собой последовательность оснований конкретного олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 5-100%, 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-100%, 5-90%, 10-90%, 20-90%, 30-90%, 40-90%, 50-90%, 5-85%, 10-85%, 20-85%, 30-85%, 40-85%, 50-85%, 5-80%, 10-80%, 20-80%, 30-80%, 40-80%, 50-80%, 5-75%, 10-75%, 20-75%, 30-75%, 40-75%, 50-75%, 5-70%, 10-70%, 20-70%, 30-70%, 40-70%, 50-70%, 5-65%, 10-65%, 20-65%, 30-65%, 40-65%, 50-65%, 5-60%, 10-60%, 20-60%, 30-60%, 40-60%, 50-60%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют последовательность оснований конкретного олигонуклеотида, представляют собой олигонуклеотиды из совокупности. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 5-100%, 10-100%, 20-100%,

30-100%, 40-100%, 50-100%, 5-90%, 10-90%, 20-90%, 30-90%, 40-90%, 50-90%, 5-85%, 10-85%, 20-85%, 30-85%, 40-85%, 50-85%, 5-80%, 10-80%, 20-80%, 30-80%, 40-80%, 50-80%, 5-75%, 10-75%, 20-75%, 30-75%, 40-75%, 50-75%, 5-70%, 10-70%, 20-70%, 30-70%, 40-70%, 50-70%, 5-65%, 10-65%, 20-65%, 30-65%, 40-65%, 50-65%, 5-60%, 10-60%, 20-60%, 30-60%, 40-60%, 50-60%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют состав конкретного олигонуклеотида или его соли, представляют собой олигонуклеотиды из совокупности. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 10%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 70%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 80%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 95%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 5-100%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 10-100%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 20-100%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 30-90%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 30-80%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 30-70%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 40-90%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 40-80%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 40-70%. В некоторых вариантах осуществления конкретный олигонуклеотид представляет собой олигонуклеотид, проиллюстрированный в данном документе, например, олигонуклеотид из таблицы 1 или другой таблицы.

[00657] В некоторых вариантах осуществления обогащение по сравнению с по сути рацемическим препаратом заключается в том, что по меньшей мере приблизительно 5-100%, 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-100%, 5-90%, 10-90%, 20-90%, 30-90%, 40-90%, 50-90%, 5-85%, 10-85%, 20-85%, 30-85%, 40-85%, 50-85%, 5-80%, 10-80%, 20-80%, 30-80%, 40-80%, 50-80%, 5-75%, 10-75%, 20-75%, 30-75%, 40-75%, 50-75%, 5-70%,

10-70%, 20-70%, 30-70%, 40-70%, 50-70%, 5-65%, 10-65%, 20-65%, 30-65%, 40-65%, 50-65%, 5-60%, 10-60%, 20-60%, 30-60%, 40-60%, 50-60%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% всех олигонуклеотидов в композиции, или всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований из совокупности, или всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общий состав из совокупности, представляют собой олигонуклеотиды из совокупности. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 10%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 70%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 80%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 95%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 5-100%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 10-100%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 20-100%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 30-90%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 30-80%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 30-70%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 40-90%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 40-80%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 40-70%.

[00658] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 5-100%, 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-100%, 5-90%, 10-90%, 20-90%, 30-90%, 40-90%, 50-90%, 5-85%, 10-85%, 20-85%, 30-85%, 40-85%, 50-85%, 5-80%, 10-80%, 20-80%, 30-80%, 40-80%, 50-80%, 5-75%, 10-75%, 20-75%, 30-75%, 40-75%, 50-75%, 5-70%, 10-70%, 20-70%, 30-70%, 40-70%, 50-70%, 5-65%, 10-65%, 20-65%, 30-65%, 40-65%, 50-65%, 5-60%, 10-60%, 20-60%, 30-60%, 40-60%, 50-60%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований из совокупности, представляют собой олигонуклеотиды из совокупности. В некоторых

вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 10%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 70%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 80%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 95%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 5-100%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 10-100%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 20-100%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 30-90%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 30-80%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 30-70%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 40-90%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 40-80%. В некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 40-70%.

[00659] Уровни олигонуклеотидов из совокупности в композициях на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью являются контролируемыми. Напротив, в композициях (или препаратах) на основе олигонуклеотидов без контролируемой хиральности (или стерически неупорядоченных, рацемических) уровни олигонуклеотидов являются случайными и неконтролируемыми. В некоторых вариантах осуществления обогащение по сравнению с по сути рацемическим препаратом представляет собой уровень, описанный в данном документе.

[00660] В некоторых вариантах осуществления уровень в виде процентного значения (например, контролируемый уровень, предварительно определенный уровень, обогащение) представляет собой или составляет $(DS)^{nc}$, где DS (диастереомерная чистота отдельной межнуклеотидной связи) составляет 90-100%, и nc представляет собой количество межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, как описано в настоящем изобретении (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше). В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью, и nc представляет собой количество хиральных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления

DS составляет 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5% или больше. В некоторых вариантах осуществления DS представляет собой или составляет 90%. В некоторых вариантах осуществления DS представляет собой или составляет 91%. В некоторых вариантах осуществления DS представляет собой или составляет 92%. В некоторых вариантах осуществления DS представляет собой или составляет 93%. В некоторых вариантах осуществления DS представляет собой или составляет 94%. В некоторых вариантах осуществления DS представляет собой или составляет 95%. В некоторых вариантах осуществления DS представляет собой или составляет 96%. В некоторых вариантах осуществления DS представляет собой или составляет 97%. В некоторых вариантах осуществления DS представляет собой или составляет 98%. В некоторых вариантах осуществления DS представляет собой или составляет 99%. В некоторых вариантах осуществления уровень (например, контролируемый уровень, предварительно определенный уровень, обогащение) представляет собой процентную долю всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют один и тот же состав, где процентная доля представляет собой или составляет $(DS)^{nc}$. Например, если DS составляет 99%, а nc составляет 10, то процентное значение представляет собой или составляет 90% ($(99\%)^{10} \approx 0{,}90 = 90\%$). Как понятно специалистам в данной области, в стерически неупорядоченном препарате процентное значение, как правило, составляет приблизительно $1/2^{nc}$ - если nc составляет 10, то процентное значение составляет приблизительно $1/2^{10} \approx 0{,}001 = 0{,}1\%$. В некоторых вариантах осуществления обогащение (например, по сравнению с по сути рацемическим препаратом), уровень и т. д. заключаются в том, что по меньшей мере приблизительно $(DS)^{nc}$ всех олигонуклеотидов в композиции или все олигонуклеотиды в композиции, имеющие общую последовательность оснований из совокупности, или все олигонуклеотиды в композиции, имеющие общий состав из совокупности, являются олигонуклеотидами из совокупности. В некоторых вариантах осуществления это относится ко всем олигонуклеотидам в композиции. В некоторых вариантах осуществления это относится ко всем олигонуклеотидам в композиции, которые имеют общую последовательность оснований из совокупности. В некоторых вариантах осуществления это относится ко всем олигонуклеотидам в композиции, которые имеют общий состав из совокупности. В некоторых вариантах осуществления различные формы (например, различные солевые формы) олигонуклеотидов могут надлежащим образом рассматриваться как имеющие один и тот же состав.

[00661] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одну или несколько (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше)

хиральных межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, диастереомерный избыток (d.e.) по атому фосфора в составе связи для которых независимо составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% всех хиральных межнуклеотидных связей, содержащих хиральный атом фосфора в составе связи, независимо представляют собой такие межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% фосфотиоатных межнуклеотидных связей независимо представляют собой такие межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь независимо представляет собой такую межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь, содержащая хиральный атом фосфора в составе связи, независимо представляет собой такую межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления d.e. составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления d.e. составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления d.e. составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления d.e. составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления d.e. составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 96%. В некоторых вариантах осуществления d.e. составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 97%. В некоторых вариантах осуществления d.e. составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 98%.

[00662] В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов (также называемая композицией на основе олигонуклеотидов) представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащую совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды имеют:

общую последовательность оснований;

общий паттерн связей в остове и

одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи в одной или нескольких хиральных межнуклеотидных связях (межнуклеотидных связях с

контролируемой хиральностью),

где процентная доля олигонуклеотидов из совокупности во всех олигонуклеотидах в композиции, которые имеют общие последовательность оснований и паттерн связей в остове, составляет по меньшей мере $(DS)^{nc}$, где DS составляет 90-100%, и nc представляет собой количество межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью.

[00663] В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов (также называемая композицией на основе олигонуклеотидов) представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащую совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды имеют:

общую последовательность оснований;

общий паттерн связей в остове и

общий паттерн хиральных центров остова, при этом паттерн содержит по меньшей мере один *S*p,

где процентная доля олигонуклеотидов из совокупности во всех олигонуклеотидах в композиции, которые имеют общие последовательность оснований и паттерн связей в остове, составляет по меньшей мере $(DS)^{nc}$, где DS составляет 90-100%, и nc представляет собой количество межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью.

[00664] В некоторых вариантах осуществления уровень диастереомерной чистоты совокупности олигонуклеотидов в композиции может быть определен как произведение диастереомерной чистоты каждой межнуклеотидной связи с контролируемой хиральностью в олигонуклеотидах. В некоторых вариантах осуществления диастереомерная чистота межнуклеотидной связи, соединяющей два нуклеозида в олигонуклеотиде (или нуклеиновой кислоте), представлена диастереомерной чистотой межнуклеотидной связи димера, соединяющего те же два нуклеозида, где димер получен в сравнимых условиях, в некоторых случаях в условиях идентичного синтетического цикла (например, для связи между Nx и Ny в олигонуклеотиде ….NxNy….. димер представляет собой NxNy).

[00665] В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью содержит две или более совокупности олигонуклеотидов, где каждая совокупность независимо представляет собой совокупность олигонуклеотидов, как описано в данном документе (например, в различных композициях на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью). Например, в некоторых вариантах осуществления каждая совокупность независимо имеет общую последовательность оснований и одинаковые стереохимические особенности атома

фосфора в составе связи в одной или нескольких хиральных межнуклеотидных связях, и каждая совокупность независимо обогащена по сравнению со стерически неупорядоченным препаратом на основе этой совокупности, или каждая совокупность не зависит от уровня, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере две совокупности или каждая совокупность независимо нацеливаются на разные аденозины. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере две совокупности или каждая совокупность независимо нацеливаются на разные транскрипты одной и той же или разных нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере две совокупности или каждая совокупность независимо нацеливаются на транскрипты разных генов. Среди прочего, такие композиции можно использовать для нацеливания на две или более мишеней, в некоторых вариантах осуществления одновременно и в одной и той же системе.

[00666] В некоторых вариантах осуществления все хиральные межнуклеотидные связи характеризуются контролируемой хиральностью, а композиция представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов с полностью контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления не все хиральные межнуклеотидные связи представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью, и композиция представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов с частично контролируемой хиральностью.

[00667] Олигонуклеотиды могут содержать различные паттерны хиральных центров остова (паттерны стереохимических особенностей хирального атома фосфора в составе связи) или состоять из них. Определенные применимые паттерны хиральных центров остова описаны в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления совокупность олигонуклеотидов имеет общий паттерн хиральных центров остова, который представляет собой или содержит паттерн, описанный в настоящем изобретении (например, как в разделе "Стереохимические особенности атома фосфора в составе связи и их паттерны", паттерн хиральных центров остова в олигонуклеотиде с контролируемой хиральностью, указанном в таблице 1 и т. д.).

[00668] В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью представляет собой композицию на основе хирально чистых (или стереомерно чистых, стереохимически чистых) олигонуклеотидов, где композиция на основе олигонуклеотидов содержит совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды являются идентичными [включая то, что каждый хиральный элемент олигонуклеотидов, включая каждый хиральный атом фосфора в составе связи, независимо является заданным (стерически заданным)], и композиция не

содержит других стереоизомеров. Композиция на основе хирально чистых (или стереомерно чистых, стереохимически чистых) олигонуклеотидов, содержащая стереоизомер олигонуклеотида, не содержит других стереоизомеров (как понятно специалистам в данной области, при этом один или несколько непредусмотренных стереоизомеров могут существовать в виде примесей).

[00669] Композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью могут демонстрировать ряд преимуществ по сравнению с композициями на основе стерически неупорядоченных олигонуклеотидов. Среди прочего, композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью являются более однородными с точки зрения структур олигонуклеотидов, чем соответствующие композиции на основе стерически неупорядоченных олигонуклеотидов. Посредством контроля стереохимических особенностей можно получить и оценить композиции, содержащие отдельные стереоизомеры, чтобы обеспечить возможность разработки композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащей стереоизомеры с желаемыми свойствами и/или формами активности. В некоторых вариантах осуществления композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью обеспечивают лучшие профили доставки, стабильности, клиренса, активности, селективности и/или токсичности по сравнению, например, с соответствующими композициями на основе стерически неупорядоченных олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью обеспечивают лучшую эффективность, меньшее количество побочных эффектов и/или более удобные и эффективные схемы введения доз. Среди прочего, паттерны хиральных центров остова, как описано в данном документе, необязательно объединенные с другими структурными признаками, описанными в данном документе, например, модификациями нуклеиновых оснований, сахаров, межнуклеотидных связей и т. д., можно использовать для обеспечения направленного редактирования аденозина с высокой эффективностью.

[00670] В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов содержит одну или несколько межнуклеотидных связей, которые являются стерически контролируемыми (характеризующимися контролируемой хиральностью; в некоторых вариантах осуществления стереомерно чистыми), и одну или несколько межнуклеотидных связей, которые являются стерически неупорядоченными. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов содержит одну или несколько межнуклеотидных связей, которые являются стерически контролируемыми (характеризующимися контролируемой хиральностью; в некоторых

вариантах осуществления стереомерно чистыми), и одну или несколько межнуклеотидных связей, которые являются стерически неупорядоченными.

[00671] В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов содержит одну или несколько межнуклеотидных связей, которые являются стерически контролируемыми (например, характеризующимися контролируемой хиральностью или стереомерно чистыми), и одну или несколько межнуклеотидных связей, которые являются стерически неупорядоченными. Такие олигонуклеотиды могут нацеливаться на различные нуклеиновые кислоты, могут иметь различные последовательности оснований и могут обеспечивать эффективное редактирование аденозина (например, превращение A в I).

[00672] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления представленные композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью содержат совокупность олигонуклеотидов одинакового состава и имеют одну или несколько межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления совокупность олигонуклеотидов, например, в композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, представляет собой совокупность олигонуклеотидов, выбранных из таблицы 1 (и/или одну или несколько из их различных солевых форм), где олигонуклеотид содержит по меньшей мере один *R*p- или *S*p-атом фосфора в составе связи в межнуклеотидной связи с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления совокупность олигонуклеотидов, например, в композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, представляет собой совокупность олигонуклеотидов, выбранных из таблицы 1 (и/или одной или нескольких из их различных солевых форм), где каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь в олигонуклеотиде независимо характеризуется контролируемой хиральностью (каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь независимо представляет собой *R*p или *S*p). В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов, например, композиция на основе олигонуклеотидов, представляет собой по сути чистый препарат на основе одного олигонуклеотида в том смысле, что олигонуклеотиды в композиции, отличные от одного олигонуклеотида, представляют собой примеси, образующиеся в ходе процесса получения единственного олигонуклеотида, в некоторых случаях после определенных процедур очистки. В некоторых вариантах осуществления единственный олигонуклеотид представляет собой олигонуклеотид из таблицы 1, где каждая хиральная межнуклеотидная связь в олигонуклеотиде характеризуется контролируемой хиральностью (например, обозначена как S или R, а не X в столбце

"Стереохимические особенности/связь").

[00673] В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью может характеризоваться повышенной активностью и/или стабильностью, повышенной доставкой и/или пониженной способностью вызывать нежелательные эффекты, такие как активация комплемента, TLR9 и т. д., по сравнению с соответствующей композицией на основе стерически неупорядоченных олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе стерически неупорядоченных (без контролируемой хиральности) олигонуклеотидов отличается от композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью тем, что ее соответствующая совокупность олигонуклеотидов не содержит каких-либо межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, но в остальном композиция на основе стерически неупорядоченных олигонуклеотидов идентична композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью.

[00674] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, которая способна модулировать уровень, активность или экспрессию гена или продукта этого гена. В некоторых вариантах осуществления уровень, активность или экспрессия гена или продукта этого гена являются повышенными (например, благодаря превращению A в I для восстановления правильных мутаций по типу замены G на A, повышения уровней трансляции белка, повышения продуцирования определенных изоформ белка, модулирования сплайсинга для повышения уровней определенных продуктов сплайсинга и кодируемых ими белков и т. д.), а в некоторых вариантах осуществления уровень, активность или экспрессия гена или продукта этого гена являются сниженными (например, благодаря превращению A в I для создания стоп-кодона и/или изменения кодонов, для снижения уровней трансляции белка, для снижения продуцирования определенных изоформ белка, для модулирования сплайсинга для снижения уровня определенных продуктов сплайсинга и кодируемых ими белков и т. д.) по сравнению с эталонным условием (например, отсутствием олигонуклеотидов и/или композиций по настоящему изобретению, и/или наличием эталонного олигонуклеотида и/или композиции на основе олигонуклеотидов (например, олигонуклеотидов с одной и той же последовательностью оснований, но с разными модификациями, стерически неупорядоченных композиций на основе олигонуклеотидов с сопоставимыми структурами (например, последовательностью оснований, модификациями и т. д.), но без стереохимического контроля, и т. д.).

[00675] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, которая способна повышать уровень, активность или экспрессию гена или продукта этого гена и содержит совокупность олигонуклеотидов, имеющих общую последовательность оснований, которая представляет собой, включает или содержит участок (например, по меньшей мере 10 или 15 смежных оснований) из последовательности оснований, раскрытой в данном документе (например, в таблице 1, где каждый T может быть независимо заменен на U и наоборот). В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, которая способна повышать уровень, активность или экспрессию гена или продукта этого гена и содержит совокупность олигонуклеотидов, имеющих общую последовательность оснований, которая представляет собой или содержит последовательность оснований, раскрытую в данном документе (например, в таблице 1, где каждый T может быть независимо заменен на U и наоборот). В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, которая способна повышать уровень, активность или экспрессию гена или продукта этого гена и содержит совокупность олигонуклеотидов, имеющих общую последовательность оснований, которая представляет собой последовательность оснований, раскрытую в данном документе (например, в таблице 1, где каждый T может быть независимо заменен на U и наоборот).

[00676] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, которая способна снижать уровень, активность или экспрессию гена или продукта этого гена и содержит совокупность олигонуклеотидов, имеющих общую последовательность оснований, которая представляет собой, включает или содержит участок (например, по меньшей мере 10 или 15 смежных оснований) из последовательности оснований, раскрытой в данном документе (например, в таблице 1, где каждый T может быть независимо заменен на U и наоборот). В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, которая способна снижать уровень, активность или экспрессию гена или продукта этого гена и содержит совокупность олигонуклеотидов, имеющих общую последовательность оснований, которая представляет собой или содержит последовательность оснований, раскрытую в данном документе (например, в таблице 1, где каждый T может быть независимо заменен на U и наоборот). В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе

олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, которая способна снижать уровень, активность или экспрессию гена или продукта этого гена и содержит совокупность олигонуклеотидов, имеющих общую последовательность оснований, которая представляет собой последовательность оснований, раскрытую в данном документе (например, в таблице 1, где каждый T может быть независимо заменен на U и наоборот).

[00677] В некоторых вариантах осуществления представленная композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащую совокупность олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью представляет собой композицию на основе хирально чистых (или "стереохимически чистых") олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе хирально чистых олигонуклеотидов, содержащая олигонуклеотид, указанный в таблице 1, где каждая хиральная межнуклеотидная связь в олигонуклеотиде независимо характеризуется контролируемой хиральностью (*R*p или *S*p, например, может определяться по R или S, но не X в столбце "Стереохимические особенности/связь"). Как будет понятно среднему специалисту в данной области, химическая селективность редко, если это вообще когда-либо происходит, достигает завершенности (абсолютных 100%). В некоторых вариантах осуществления композиция на основе хирально чистых олигонуклеотидов содержит совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды в совокупности являются идентичными по структуре, и все они имеют одинаковую структуру (одинаковую стереоизомерную форму; в контексте олигонуклеотида, как правило, одинаковую диастереомерную форму, поскольку в олигонуклеотиде, как правило, существует несколько хиральных центров), и композиция на основе хирально чистых олигонуклеотидов не содержит каких-либо других стереоизомеров (в контексте олигонуклеотида, как правило, диастереомеров, поскольку в олигонуклеотиде, как правило, существует несколько хиральных центров; в той степени, которой, например, можно достичь при стереоселективном получении). Как понятно специалистам в данной области, композиции на основе стерически неупорядоченных (или "рацемических", "без контролируемой хиральности") олигонуклеотидов представляют собой случайные смеси из многих стереоизомеров (например, содержащие 2^n диастереоизомеров, где n представляет собой количество хиральных атомов фосфора в составе связи в случае олигонуклеотидов, в которых другие хиральные центры (например, хиральные центры в атомах углерода в сахаре) характеризуются контролируемой хиральностью, при этом каждый из них независимо существует в одной конфигурации, и только хиральные

центры в атомах фосфора в составе связи не характеризуются контролируемой хиральностью).

[00678] Определенные данные, демонстрирующие свойства и/или формы активности композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, например, композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью при модулировании уровня, активности и/или экспрессии генов-мишеней и/или их продуктов, показаны, например, в примерах в данном документе.

[00679] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая олигонуклеотиды, которые содержат по меньшей мере один хиральный атом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая олигонуклеотиды, которые содержат по меньшей мере один хиральный атом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов, в которой олигонуклеотиды содержат фосфотиоатную межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью, где атом фосфора в составе связи имеет конфигурацию *R*p. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов, в которой олигонуклеотиды содержат фосфотиоатную межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью, где атом фосфора в составе связи имеет конфигурацию *S*p. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов, в которой олигонуклеотиды содержат фосфотиоатную межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью, где атом фосфора в составе связи имеет конфигурацию *R*p, и атом фосфора в составе связи имеет конфигурацию *S*p. В некоторых вариантах осуществления такие композиции на основе олигонуклеотидов характеризуются контролируемой хиральностью, и *R*p- и/или *S*p-межнуклеотидные связи независимо представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью.

[00680] В некоторых вариантах осуществления по сравнению с эталонными олигонуклеотидами или композициями на основе олигонуклеотидов представленные олигонуклеотиды или композиции на основе олигонуклеотидов (например, композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью) являются неожиданно эффективными. В некоторых вариантах осуществления желаемые биологические эффекты (например, измеряемые по повышению (если требуется повышение) и/или снижению (если требуется снижение) уровней мРНК, белков и т. д., уровни которых планируется повышать) могут усиливаться в более чем 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20,

25, 30, 40, 50 или 100 раз (например, что измеряется по уровням желаемой мРНК, белков и т. д.). В некоторых вариантах осуществления изменение измеряют по повышению уровней желаемых мРНК и/или белка или снижению уровней нежелательных мРНК и/или белка по сравнению с эталонным условием. В некоторых вариантах осуществления изменение измеряют по повышению уровня желаемых мРНК и/или белка по сравнению с эталонным условием. В некоторых вариантах осуществления изменение измеряют по снижению уровня нежелательной мРНК по сравнению с эталонным условием. В некоторых вариантах осуществления эталонным условием является отсутствие представленных олигонуклеотидов или композиций на основе олигонуклеотидов и/или присутствие эталонных олигонуклеотидов или композиций на основе олигонуклеотидов соответственно. В некоторых вариантах осуществления эталонный олигонуклеотид имеет такую же последовательность оснований, но другие модификации нуклеиновых оснований, модификации сахаров, модификации межнуклеотидных связей и/или стереохимические особенности атома фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов с такой же последовательностью оснований, но другими модификациями нуклеиновых оснований, модификациями сахаров, модификациями межнуклеотидных связей и/или стереохимическими особенностями атома фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция для композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью представляет собой соответствующую стерически неупорядоченную композицию на основе олигонуклеотидов, имеющих одинаковые последовательность оснований, модификации нуклеиновых оснований, модификации сахаров и/или модификации межнуклеотидных связей (но не имеющих контроля стереохимических особенностей атома фосфора в составе связи и/или имеющих его низкие уровни) или имеющих один и тот же состав.

[00681] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, где атом фосфора в составе связи в по меньшей мере одной межнуклеотидной связи с контролируемой хиральностью представляет собой *Sp*. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, где большинство атомов фосфора в составе связи в межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью представляют собой *Sp*. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 50-100%, 55-100%, 60-100%, 65-100%, 70-100%, 75-100%, 80-100%, 85-100%, 90-100%, 55-95%, 60-95%, 65-95%

или приблизительно 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% или больше всех межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью (или всех хиральных межнуклеотидных связей или всех межнуклеотидных связей) представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 50-100%, 55-100%, 60-100%, 65-100%, 70-100%, 75-100%, 80-100%, 85-100%, 90-100%, 55-95%, 60-95%, 65-95% или приблизительно 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% или больше всех фосфотиоатных межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 фосфотиоатных межнуклеотидных связей не характеризуются контролируемой хиральностью или характеризуются контролируемой хиральностью и представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 фосфотиоатных межнуклеотидных связей характеризуются контролируемой хиральностью и представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления их количество составляет не более чем 1. В некоторых вариантах осуществления их количество составляет не более чем 2. В некоторых вариантах осуществления их количество составляет не более чем 3. В некоторых вариантах осуществления их количество составляет не более чем 4. В некоторых вариантах осуществления их количество составляет не более чем 5. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, где большинство хиральных межнуклеотидных связей характеризуются контролируемой хиральностью и представляют собой *S*p по их атому фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, где каждая хиральная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью, и каждый хиральный атом фосфора в составе связи представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, например, композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, где по меньшей мере одна межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью имеет *R*p-атом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, где по меньшей мере одна межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью содержит *R*p-атом фосфора в составе связи, и по меньшей мере одна

межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью содержит *Sp*-атом фосфора в составе связи.

[00682] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, где по меньшей мере две межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью имеют отличающиеся стереохимические особенности атома фосфора в составе связи и/или отличающиеся Р-модификации относительно друг друга, где Р-модификация представляет собой модификацию по атому фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, где по меньшей мере две межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью имеют отличающиеся стереохимические особенности относительно друг друга, а паттерн хиральных центров остова в олигонуклеотидах характеризуется повторяющимся паттерном из атомов с чередующимися стереохимическими особенностями.

[00683] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где в каждом из олигонуклеотидов по меньшей мере две отдельные межнуклеотидные связи имеют отличающиеся Р-модификации относительно друг друга. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где в каждом из олигонуклеотидов по меньшей мере две отдельные межнуклеотидные связи имеют отличающиеся Р-модификации относительно друг друга, и каждый из олигонуклеотидов содержит природную фосфатную связь. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где в каждом из олигонуклеотидов по меньшей мере две отдельные межнуклеотидные связи имеют отличающиеся Р-модификации относительно друг друга, и каждый из олигонуклеотидов содержит фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где в каждом из олигонуклеотидов по меньшей мере две отдельные межнуклеотидные связи имеют отличающиеся Р-модификации относительно друг друга, и каждый из олигонуклеотидов содержит природную фосфатную связь и фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В определенных вариантах осуществления

настоящего изобретения представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где в каждом из олигонуклеотидов по меньшей мере две отдельные межнуклеотидные связи имеют отличающиеся Р-модификации относительно друг друга, и каждый из олигонуклеотидов содержит фосфотиоаттриэфирную межнуклеотидную связь. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где в каждом из олигонуклеотидов по меньшей мере две отдельные межнуклеотидные связи имеют отличающиеся Р-модификации относительно друг друга, и каждый из олигонуклеотидов содержит природную фосфатную связь и фосфотиоаттриэфирную межнуклеотидную связь. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где в каждом из олигонуклеотидов по меньшей мере две отдельные межнуклеотидные связи имеют отличающиеся Р-модификации относительно друг друга, и каждый из олигонуклеотидов содержит фосфотиоатную межнуклеотидную связь и фосфотиоаттриэфирную межнуклеотидную связь.

[00684] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая совокупность олигонуклеотидов, которые имеют общую последовательность оснований, представляющую собой последовательность оснований олигонуклеотида, раскрытого в данном документе, где по меньшей мере одна межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью.

Стереохимические особенности атома фосфора в составе связи и паттерн хиральных центров остова

[00685] Среди прочего, в настоящем изобретении представлены различные композиции на основе олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены композиции на основе олигонуклеотидов, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов содержит совокупность олигонуклеотидов, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов не характеризуется контролируемой хиральностью (является стерически неупорядоченной).

[00686] В отличие от природных фосфатных связей, атом фосфора в составе связи в

хиральных модифицированных межнуклеотидных связях, например, фосфотиоатных межнуклеотидных связях, является хиральным. Среди прочего, в настоящем изобретении представлены технологии (например, олигонуклеотиды, композиции, способы и т. д.), включающие контроль стереохимических особенностей хирального атома фосфора в составе связи в хиральных межнуклеотидных связях. В некоторых вариантах осуществления, как показано в данном документе, контроль стереохимических особенностей может обеспечивать улучшение свойств и/или форм активности, в том числе желаемую стабильность, сниженную токсичность, улучшенную модификацию нуклеиновых кислот-мишеней, улучшенное модулирование уровней транскриптов и/или кодируемых ими продуктов (например, мРНК, белков и т. д.) и т. д. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены применимые паттерны хиральных центров остова для олигонуклеотидов и/или их областей, при этом паттерн включает комбинацию стереохимических особенностей каждого хирального атома фосфора в составе связи (*R*p или *S*p) из хиральных атомов фосфора в составе связи, а также указание каждого ахирального атома фосфора в составе связи (Op, если таковые имеются) и т. д. от 5’ до 3’. Определенные паттерны представлены в различных таблицах (например, в столбце "Стереохимические особенности/связь" в качестве примеров; такие паттерны можно применять для различных олигонуклеотидов с различными последовательностями оснований и модификациями (например, описанными в данном документе, включая их паттерны).

[00687] Применимые паттерны хиральных центров остова, например, паттерны для олигонуклеотидов, первых доменов, вторых доменов, первых субдоменов, вторых субдоменов, третьих субдоменов и т. д., подробно описаны в данном документе. Например, в некоторых вариантах осуществления высокие уровни *S*p-межнуклеотидных связей олигонуклеотидов или одной или нескольких их частей (например, первых доменов, вторых доменов, первых субдоменов, вторых субдоменов и/или третьих субдоменов и/или их 5’-концевых частей и/или 3’-концевых частей) обеспечивают высокую стабильность и/или формы активности. В некоторых вариантах осуществления первые домены содержат высокие уровни *S*p-межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления вторые домены содержат высокие уровни *S*p-межнуклеотидных связей (по количеству и/или процентной доле относительно природных фосфатных связей и/или *R*p-межнуклеотидных связей). В некоторых вариантах осуществления первые субдомены содержат высокие уровни *S*p-межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления вторые субдомены содержат высокие уровни *S*p-межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления третьи субдомены

содержат высокие уровни *S*p-межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления, как показано в данном документе, *R*p-межнуклеотидные связи можно использовать в различных местоположениях и/или частях. Например, в некоторых вариантах осуществления первые домены содержат одну или несколько или высокие уровни *R*p-межнуклеотидных связей, и в некоторых вариантах осуществления вторые субдомены содержат одну или несколько или высокие уровни *R*p-межнуклеотидных связей.

[00688] В некоторых вариантах осуществления ряд атомов фосфора в составе связи в межнуклеотидной связи с контролируемой хиральностью представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью содержат *S*p-атом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% всех хиральных межнуклеотидных связей представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью, содержащие *S*p-атом фосфора в составе связи. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% всех межнуклеотидных связей представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью, содержащие *S*p-атом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% всех фосфотиоатных межнуклеотидных связей содержат *S*p-атом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 65%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 95%. В некоторых вариантах осуществления все межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью содержат *S*p-атом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах

осуществления все фосфотиоатные межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью содержат *S*p-атом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 межнуклеотидных связей представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью с *S*p-атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5 межнуклеотидных связей представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью с *S*p-атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 6 межнуклеотидных связей представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью с *S*p-атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 7 межнуклеотидных связей представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью с *S*p-атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 8 межнуклеотидных связей представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью с *S*p-атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 9 межнуклеотидных связей представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью с *S*p-атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 10 межнуклеотидных связей представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью с *S*p-атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 11 межнуклеотидных связей представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью с *S*p-атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 12 межнуклеотидных связей представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью с *S*p-атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 13 межнуклеотидных связей представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью с *S*p-атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 14 межнуклеотидных связей представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью с *S*p-атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 15 межнуклеотидных связей представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью с *S*p-атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 межнуклеотидных связей представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью с *R*p-атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления не более чем 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60 межнуклеотидных связей представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью с*R*р-атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления одна и не более чем одна межнуклеотидная связь в олигонуклеотиде представляет собой межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью с *R*р-атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления 2 и не более чем 2 межнуклеотидные связи в олигонуклеотиде представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью с *R*р-атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления 3 и не более чем 3 межнуклеотидные связи в олигонуклеотиде представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью с *R*р-атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления 4 и не более чем 4 межнуклеотидные связи в олигонуклеотиде представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью с *R*р-атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления 5 и не более чем 5 межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью с *R*р-атомом фосфора в составе связи.

[00689] В некоторых вариантах осуществления все, по сути все или большинство межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде или его части находятся в конфигурации *S*р (например, приблизительно 50-100%, 55-100%, 60-100%, 65-100%, 70-100%, 75-100%, 80-100%, 85-100%, 90-100%, 55-95%, 60-95%, 65-95% или приблизительно 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% или больше от всех межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, или всех хиральных межнуклеотидных связей, или всех межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде), за исключением одной или меньшинства межнуклеотидных связей (например, 1, 2, 3, 4 или 5 и/или менее 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% или 5% всех межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, или всех хиральных межнуклеотидных связей, или всех межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде), находящихся в конфигурации *R*р. В некоторых вариантах осуществления все, по сути все или большинство межнуклеотидных связей в первом домене находятся в конфигурации *S*р (например, приблизительно 50-100%, 55-100%, 60-100%, 65-100%, 70-100%, 75-100%, 80-100%, 85-100%, 90-100%, 55-95%, 60-95%, 65-95% или приблизительно 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% или больше от всех межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, или всех хиральных межнуклеотидных связей, или всех межнуклеотидных связей в первом

домене). В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь в первом домене представляет собой фосфотиоат в конфигурации *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь в домене представляет собой фосфотиоат в конфигурации *S*p. В некоторых вариантах осуществления все, по сути все или большинство межнуклеотидных связей во втором домене находятся в конфигурации *S*p (например, приблизительно 50-100%, 55-100%, 60-100%, 65-100%, 70-100%, 75-100%, 80-100%, 85-100%, 90-100%, 55-95%, 60-95%, 65-95% или приблизительно 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% или больше от всех межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, или всех хиральных межнуклеотидных связей, или всех межнуклеотидных связей во втором домене). В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь во втором домене представляет собой фосфотиоат в конфигурации *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь во втором домене представляет собой фосфотиоат в конфигурации *S*p, за исключением одного фосфотиоата в конфигурации *R*p. В некоторых вариантах осуществления все, по сути все или большинство межнуклеотидных связей в субдомене второго домена находятся в конфигурации *S*p (например, приблизительно 50-100%, 55-100%, 60-100%, 65-100%, 70-100%, 75-100%, 80-100%, 85-100%, 90-100%, 55-95%, 60-95%, 65-95% или приблизительно 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% или больше от всех межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, или всех хиральных межнуклеотидных связей, или всех межнуклеотидных связей в первом субдомене второго домена). В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь в первом субдомене второго домена представляет собой фосфотиоат в конфигурации *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь в первом субдомене второго домена представляет собой фосфотиоат в конфигурации *S*p, за исключением одного фосфотиоата в конфигурации *R*p. В некоторых вариантах осуществления все, по сути все или большинство межнуклеотидных связей во втором субдомене второго домена находятся в конфигурации *S*p (например, приблизительно 50-100%, 55-100%, 60-100%, 65-100%, 70-100%, 75-100%, 80-100%, 85-100%, 90-100%, 55-95%, 60-95%, 65-95% или приблизительно 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% или больше от всех межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, или всех хиральных межнуклеотидных связей, или всех межнуклеотидных связей во втором субдомене второго домена), за исключением одной или меньшинства межнуклеотидных связей, находящихся в конфигурации *R*p. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь во втором субдомене второго домена представляет собой фосфотиоат в конфигурации *S*p, за исключением одного фосфотиоата в конфигурации *R*p.

В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь во втором субдомене второго домена представляет собой фосфотиоат в конфигурации *S*p, за исключением одного фосфотиоата в конфигурации *R*p. В некоторых вариантах осуществления все, по сути все или большинство межнуклеотидных связей в третьем субдомене второго домена находятся в конфигурации *S*p (например, приблизительно 50-100%, 55-100%, 60-100%, 65-100%, 70-100%, 75-100%, 80-100%, 85-100%, 90-100%, 55-95%, 60-95%, 65-95% или приблизительно 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% или больше всех межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, или всех хиральных межнуклеотидных связей, или всех межнуклеотидных связей в третьем субдомене второго домена). В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь в третьем субдомене второго домена представляет собой фосфотиоат в конфигурации *S*p, за исключением одного фосфотиоата в конфигурации *R*p. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь в третьем субдомене второго домена представляет собой фосфотиоат в конфигурации *S*p, за исключением одного фосфотиоата в конфигурации *R*p.

[00690] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит одну или несколько *R*p-межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит одну и не более чем одну *R*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит пять или больше *R*p-межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-50% всех межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью в олигонуклеотиде представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-40% всех межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью в олигонуклеотиде представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления некоторые части (например, домены, субдомены и т. д.) могут содержать относительно больше (по количеству и/или процентной доле) *R*p-межнуклеотидных связей, например, вторые субдомены.

[00691] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит одну или несколько *R*p-фосфотиоатных межнуклеотидных связей в одном или нескольких из положений, например, -1, -2, +1, +2, +7, +8 и т. д. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении -1 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении -2 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +1 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах

осуществления межнуклеотидная связь в положении +2 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления две или три межнуклеотидные связи в положениях -1, -2, +1 и +2 представляют собой *R*p-фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления положения представляют собой -1 и -2. В некоторых вариантах осуществления положения представляют собой +1 и +2. В некоторых вариантах осуществления положения представляют собой -1 и +1. В некоторых вариантах осуществления положения представляют собой -1, +1 и +2. В некоторых вариантах осуществления положения представляют собой -1, -2 и +1. В некоторых вариантах осуществления одна и только одна межнуклеотидная связь представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления одна и только одна межнуклеотидная связь представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь и находится в положении +2, +1, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления положение представляет собой +1. В некоторых вариантах осуществления положение представляет собой +2. В некоторых вариантах осуществления положение представляет собой -1. В некоторых вариантах осуществления положение представляет собой -2. В некоторых вариантах осуществления наблюдается, что использование *R*p-межнуклеотидных связей может улучшать эффективность редактирования с помощью ADAR1 (p110 и/или p150) и/или ADAR2. В некоторых вариантах осуществления улучшения редактирования с помощью ADAR1 (p110 и/или p150) являются более значительными, чем в случае ADAR2 (без улучшений или с меньшими улучшениями или меньшим редактированием по сравнению с отсутствием *R*p).

[00692] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, где композиция содержит неслучайный или контролируемый уровень совокупности олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды из совокупности имеют общую последовательность оснований и имеют одинаковую конфигурацию атома фосфора в составе связи независимо в 1-60, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 или больше хиральных межнуклеотидных связях.

[00693] В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат 2-30 межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления представленные композиции на основе олигонуклеотидов содержат 5-30 межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления представленные композиции на основе олигонуклеотидов

содержат 10-30 межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления представленные композиции на основе олигонуклеотидов содержат 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 или больше межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью.

[00694] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 1-100% всех межнуклеотидных связей представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 1-100% всех хиральных межнуклеотидных связей представляют собой межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 5-100%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 965, 96%, 98% или 99%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 965, 96%, 98% или 99%.

[00695] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в конфигурации *S*p (с *S*p-атомом фосфора в составе связи) представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления ахиральная межнуклеотидная связь представляет собой природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в конфигурации *R*p (с *R*p-атомом фосфора в составе связи) представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь в конфигурации *S*p представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая ахиральная межнуклеотидная связь представляет собой природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь в конфигурации *R*p представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь в конфигурации *S*p представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь, каждая ахиральная межнуклеотидная связь представляет собой природную фосфатную связь, и каждая межнуклеотидная связь в конфигурации *R*p представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

[00696] В некоторых вариантах осуществления каждый из представленных олигонуклеотидов в композициях на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью содержит разные типы межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат по меньшей мере одну

природную фосфатную связь и по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат по меньшей мере одну природную фосфатную связь и 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 или 40 модифицированных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную межнуклеотидную связь и независимо характеризуется контролируемой хиральностью.

[00697] В некоторых вариантах осуществления каждый из олигонуклеотидов в композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью содержит по меньшей мере две межнуклеотидные связи, которые имеют отличающиеся стереохимические особенности и/или отличающиеся Р-модификации относительно друг друга. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере две межнуклеотидные связи имеют отличающиеся стереохимические особенности относительно друг друга. В некоторых вариантах осуществления каждый из олигонуклеотидов содержит паттерн хиральных центров остова с чередующимися стереохимическими особенностями атома фосфора в составе связи.

[00698] В некоторых вариантах осуществления фосфотиоаттриэфирная связь содержит хиральное вспомогательное средство, которое, например, применяется для контроля стереоселективности реакции, например, реакции сочетания в цикле синтеза олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления фосфотиоаттриэфирная связь не содержит хиральное вспомогательное средство. В некоторых вариантах осуществления фосфотиоаттриэфирную связь намеренно сохраняют до начала и/или во время введения композиции на основе олигонуклеотидов субъекту.

[00699] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды связаны с твердой подложкой. В некоторых вариантах осуществления твердая подложка представляет собой подложку, предназначенную для синтеза олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления твердая подложка включает в себя стекло. В некоторых вариантах осуществления твердая подложка представляет собой CPG (стекло с контролируемым размером пор). В некоторых вариантах осуществления твердая подложка представляет собой полимер. В некоторых вариантах осуществления твердая подложка представляет собой полистирол. В некоторых вариантах осуществления твердая подложка

представляет собой полистирол с высокой степенью сшивки (HCP). В некоторых вариантах осуществления твердая подложка представляет собой гибридную подложку из стекла с контролируемым размером пор (CPG) и полистирола с высокой степенью сшивки (HCP). В некоторых вариантах осуществления твердая подложка представляет собой металлическую пену. В некоторых вариантах осуществления твердая подложка представляет собой смолу. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды отщепляют от твердой подложки.

[00700] В некоторых вариантах осуществления чистоту, в частности стереохимическую чистоту, и в частности диастереомерную чистоту многих олигонуклеотидов и композиций на их основе, где все другие хиральные центры в олигонуклеотидах, за исключением хиральных центров в атомах фосфора в составе связи, были стерически заданы (например, хиральные центры в атомах углерода в сахарах, которые были заданы, например, в фосфорамидитах для синтеза олигонуклеотидов), можно контролировать посредством стереоселективности (как понятно специалистам в данной области, диастереоселективности во многих случаях синтеза олигонуклеотидов, где олигонуклеотид содержит более одного хирального центра) по хиральному атому фосфора в составе связи на стадиях сочетания при образовании хиральных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления стадия сочетания характеризуется стереоселективностью (диастереоселективностью при наличии других хиральных центров), составляющей 60% по атому фосфора в составе связи. После такой стадии сочетания можно указать, что вновь образованная межнуклеотидная связь характеризуется 60% стереохимической чистотой (в случае олигонуклеотидов, как правило, диастереомерной чистотой ввиду наличия других хиральных центров). В некоторых вариантах осуществления каждая стадия сочетания независимо характеризуется стереоселективностью, составляющей по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5%. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью, как правило, образуется при стереоселективности, составляющей по меньшей мере 85%, 87%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99,5% или практически 100% (в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 85%; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 87%; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 90%; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 95%; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 96%; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 97%; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 98%; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 99%). В некоторых вариантах

осуществления стереоселективность составляет по меньшей мере 85%. В некоторых вариантах осуществления стереоселективность составляет по меньшей мере 87%. В некоторых вариантах осуществления стереоселективность составляет по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления каждая стадия сочетания независимо характеризуется стереоселективностью, составляющей практически 100%.

[00701] В некоторых вариантах осуществления стерическая чистота хирального центра, например, хирального атома фосфора в составе связи, в композиции составляет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 85%, 87%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5%. В некоторых вариантах осуществления стерическая чистота составляет по меньшей мере 80%. В некоторых вариантах осуществления стерическая чистота составляет по меньшей мере 85%. В некоторых вариантах осуществления стерическая чистота составляет по меньшей мере 87%. В некоторых вариантах осуществления стерическая чистота составляет по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления стерическая чистота составляет практически 100%. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью независимо характеризуется стереохимической чистотой (как правило, диастереомерной чистотой в случае олигонуклеотидов с несколькими хиральными центрами), составляющей по меньшей мере 85%, 87%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99,5% или практически 100% (в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 85%; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 87%; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 90%; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 95%; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 96%; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 97%; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 98%; в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 99%) по ее хиральному атому фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью характеризуется стереохимической чистотой, составляющей по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления большинство межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью независимо характеризуются стереохимической чистотой, составляющей по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью независимо характеризуется стереохимической чистотой, составляющей по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% или все межнуклеотидные

связи с контролируемой хиральностью представляют собой *Sp*. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% или все фосфотиоатные межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью представляют собой *Sp*. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% или все фосфотиоатные межнуклеотидные связи характеризуются контролируемой хиральностью и представляют собой *Sp*.

[00702] Стереоселективность и стерическая чистота могут быть оценены с помощью различных технологий. В некоторых вариантах осуществления стереоселективность и/или стерическая чистота составляет практически 100% в том смысле, что при анализе композиции аналитическим способом (например, с помощью ЯМР, HPLC и т. д.) практически все обнаруживаемые стереоизомеры имеют намеченные стереохимические особенности.

[00703] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 реакций сочетания мономера (как понятно специалистам в данной области, во многих вариантах осуществления фосфорамидита для синтеза олигонуклеотидов) независимо характеризуются стереоселективностью, составляющей менее чем приблизительно 60%, 70%, 80%, 85% или 90% [в случае синтеза олигонуклеотидов, как правило, диастереоселективностью с точки зрения образованного хирального(хиральных) центра(центров) в атоме фосфора в составе связи].

[00704] В некоторых вариантах осуществления в стерически неупорядоченных (или рацемических) препаратах (или стерически неупорядоченных композициях на основе олигонуклеотидов/композициях на основе олигонуклеотидов без контролируемой хиральности) по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 хиральных межнуклеотидных связей олигонуклеотидов независимо характеризуются стереохимической чистотой (как правило, диастереомерной чистотой для олигонуклеотидов, содержащих несколько хиральных центров), составляющей менее чем приблизительно 60%, 65%, 70%, 75%, 80% или 85% с точки зрения хирального атома фосфора в составе связи в межнуклеотидной(межнуклеотидных) связи(связях). В некоторых вариантах осуществления стереохимическая чистота (стерическая чистота) составляет менее чем приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления стереохимическая чистота (стерическая чистота) составляет менее чем приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления стереохимическая чистота (стерическая чистота) составляет менее чем приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления стереохимическая чистота (стерическая чистота) составляет менее чем приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления стереохимическая чистота

(стерическая чистота) составляет менее чем приблизительно 80%.

[00705] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению (например, олигонуклеотиды, хиральные вспомогательные средства и т. д.) содержат несколько хиральных элементов (например, несколько хиральных центров в атомах углерода и/или фосфора (например, атом фосфора в составе связи в хиральных межнуклеотидных связях)). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или больше хиральных элементов представленного соединения (например, олигонуклеотида) независимо характеризуются диастереомерной чистотой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления диастереомерная чистота составляет по меньшей мере 85%. В некоторых вариантах осуществления диастереомерная чистота составляет по меньшей мере 86%. В некоторых вариантах осуществления диастереомерная чистота составляет по меньшей мере 87%. В некоторых вариантах осуществления диастереомерная чистота составляет по меньшей мере 88%. В некоторых вариантах осуществления диастереомерная чистота составляет по меньшей мере 89%. В некоторых вариантах осуществления диастереомерная чистота составляет по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления диастереомерная чистота составляет по меньшей мере 91%. В некоторых вариантах осуществления диастереомерная чистота составляет по меньшей мере 92%. В некоторых вариантах осуществления диастереомерная чистота составляет по меньшей мере 93%. В некоторых вариантах осуществления диастереомерная чистота составляет по меньшей мере 94%. В некоторых вариантах осуществления диастереомерная чистота составляет по меньшей мере 95%. В некоторых вариантах осуществления диастереомерная чистота составляет по меньшей мере 96%. В некоторых вариантах осуществления диастереомерная чистота составляет по меньшей мере 97%. В некоторых вариантах осуществления диастереомерная чистота составляет по меньшей мере 98%. В некоторых вариантах осуществления диастереомерная чистота составляет по меньшей мере 99%.

[00706] Как понятно среднему специалисту в данной области, в некоторых вариантах осуществления диастереоселективность реакции сочетания или диастереомерную чистоту хирального центра в атоме фосфора в составе связи можно оценить по диастереоселективности образования димера или диастереомерной чистоты димера, полученного в тех же или сопоставимых условиях, где димер имеет те же 5’- и 3’-нуклеозиды и межнуклеотидную связь.

[00707] Различные технологии можно использовать для идентификации или подтверждения стереохимических особенностей хиральных элементов (например, конфигурации хирального атома фосфора в составе связи) и/или паттернов хиральных

центров остова и/или для оценки стереоселективности (например, диастереоселективности стадий сочетания при синтезе олигонуклеотидов) и/или стереохимической чистоты (например, диастереомерной чистоты межнуклеотидных связей, соединений (например, олигонуклеотидов) и т. д.). Примеры технологий включают ЯМР [например, 1D (одномерную) и/или 2D (двухмерную) ^{1}H-^{31}P HETCOR (гетероядерную корреляционную спектроскопию)], HPLC, RP-HPLC, масс-спектрометрию, LC-MS и расщепление межнуклеотидных связей с помощью стереоспецифических нуклеаз и т. д., которые можно использовать по отдельности или в комбинации. Примеры применимых нуклеаз включают бензоназу, микрококковую нуклеазу и svPDE (фосфодиэстеразу змеиного яда), которые являются специфичными для определенных межнуклеотидных связей с *R*p-атомом фосфора в составе связи (например, *R*p-фосфотиоатной связи); а также нуклеазу P1, нуклеазу бобов мунг и нуклеазу S1, которые являются специфичными для межнуклеотидных связей с *S*p-атомом фосфора в составе связи (например, *S*p-фосфотиоатной связи). Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, в настоящем изобретении отмечают, что по меньшей мере в некоторых случаях на расщепление олигонуклеотидов под действием конкретной нуклеазы могут влиять структурные элементы, например, химические модификации (например, 2'-модификации сахаров), последовательности оснований или стереохимические особенности окружения. Например, наблюдалось, что в некоторых случаях бензоназа и микрококковая нуклеаза, которые являются специфичными для межнуклеотидных связей с *R*p-атомом фосфора в составе связи, были неспособны расщеплять выделенную *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь, фланкированную *S*p-фосфотиоатными межнуклеотидными связями.

[00708] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, имеющие общую последовательность оснований, общий паттерн связей в остове и общий паттерн хиральных центров остова, имеют общий паттерн модификаций по атому фосфора в остове и общий паттерн модификаций оснований. В некоторых вариантах осуществления композиции на основе олигонуклеотидов, имеющие общую последовательность оснований, общий паттерн связей в остове и общий паттерн хиральных центров остова, имеют общий паттерн модификаций по атому фосфора в остове и общий паттерн модификаций нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, имеющие общую последовательность оснований, общий паттерн связей в остове и общий паттерн хиральных центров остова, имеют идентичные структуры.

[00709] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая совокупность олигонуклеотидов,

способных управлять дезаминированием аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, где олигонуклеотиды из совокупности относятся к конкретному типу олигонуклеотидов, при этом композиция характеризуется контролируемой хиральностью в том смысле, что она является обогащенной олигонуклеотидами из конкретного типа олигонуклеотидов по сравнению с по сути рацемическим препаратом на основе олигонуклеотидов, имеющих такую же последовательность оснований.

[00710] В некоторых вариантах осуществления совокупность олигонуклеотидов или олигонуклеотидов из конкретного типа олигонуклеотидов в представленной композиции на основе олигонуклеотидов представляет собой олигонуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды имеют:

общую последовательность оснований;

общий паттерн связей в остове и

одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи в одной или нескольких хиральных межнуклеотидных связях (межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью),

при этом композиция является обогащенной олигонуклеотидами из совокупности по сравнению с по сути рацемическим препаратом на основе олигонуклеотидов, имеющих общую последовательность оснований и общий паттерн связей в остове.

[00711] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды имеют:

общую последовательность оснований;

общий паттерн связей в остове и

общий паттерн хиральных центров остова, при этом композиция представляет собой по сути чистый препарат на основе единственного олигонуклеотида в том смысле, что по меньшей мере приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% олигонуклеотидов в композиции имеют общую последовательность оснований, общий паттерн связей в остове и общий паттерн хиральных центров остова.

[00712] В некоторых вариантах осуществления тип композиции на основе олигонуклеотидов, кроме того, определяется по 4) дополнительному химическому фрагменту, если таковой имеется.

[00713] В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей

мере приблизительно 10%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 20%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 91%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 92%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 93%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 94%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 96%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 97%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 98%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет по меньшей мере приблизительно 99%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля равна или превышает $(DS)^{nc}$, где каждый из DS и nc независимо является таким, как описано в настоящем изобретении.

[00714] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды в совокупности имеют одинаковый состав. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды в совокупности являются идентичными (являются одним и тем же стереоизомером). В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью представляет собой композицию на основе стереомерно чистых олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды из совокупности являются идентичными (являются одним и тем же стереоизомером), и композиция не содержит каких-либо других стереоизомеров. Специалистам в данной области будет понятно, что один или несколько

других стереоизомеров могут существовать в виде примесей, поскольку процессы, селективность, методы очистки и т. д. могут не достигать завершенности.

[00715] В некоторых вариантах осуществления представленная композиция характеризуется тем, что при ее контакте с нуклеиновой кислотой-мишенью [например, транскриптом (например, пре-мРНК, зрелой мРНК, другими типами РНК и т. д., которые гибридизируются с олигонуклеотидами в композиции)] уровни нуклеиновой кислоты-мишени и/или продукта, кодируемого ею, снижаются по сравнению с уровнем, наблюдаемым при эталонном условии. В некоторых вариантах осуществления уровни нуклеиновой кислоты и/или ее продукта повышаются, при этом нуклеиновая кислота является продуктом редактирования A на I в нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах осуществления эталонное условие выбрано из группы, состоящей из отсутствия композиции, присутствия эталонной композиции и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления эталонным условием является отсутствие композиции. В некоторых вариантах осуществления эталонным условием является присутствие эталонной композиции. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция представляет собой композицию, олигонуклеотиды в которой не гибридизируются с нуклеиновой кислотой-мишенью. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция представляет собой композицию, олигонуклеотиды в которой не содержат последовательность, которая в достаточной степени комплементарна нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция представляет собой композицию, олигонуклеотиды в которой имеют одинаковую последовательность оснований, но не имеют одинаковых модификаций нуклеиновых оснований, сахаров и/или межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления представленная композиция представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, а эталонная композиция представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов без контролируемой хиральности, которая в остальном является идентичной, но не характеризуется контролируемой хиральностью (например, представляет собой рацемический препарат на основе олигонуклеотидов того же состава, что и олигонуклеотиды из совокупности в композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью).

[00716] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая совокупность олигонуклеотидов, способных управлять дезаминированием аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, где олигонуклеотиды имеют:

общую последовательность оснований;

общий паттерн связей в остове и

одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи в одной или нескольких хиральных межнуклеотидных связях (межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью),

при этом композиция является обогащенной олигонуклеотидами из совокупности по сравнению с по сути рацемическим препаратом на основе олигонуклеотидов, имеющих общую последовательность оснований и общий паттерн связей в остове,

при этом композиция на основе олигонуклеотидов характеризуется тем, что при приведении ее в контакт с последовательностью-мишенью дезаминирование аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени улучшается по сравнению с наблюдаемым при эталонном условии, выбранном из группы, состоящей из отсутствия композиции, присутствия эталонной композиции и их комбинаций.

[00717] Как понятно специалистам в данной области, дезаминирование аденозина-мишени можно оценить с помощью различных технологий. В некоторых вариантах осуществления технология представляет собой секвенирование, где дезаминированный аденозин выявляется как G или I. В некоторых вариантах осуществления дезаминирование оценивают по уровням продукта (например, РНК, белка (например, кодируемого последовательностью, в которой А-мишень заменен на I, но которая в остальном идентична нуклеиновой кислоте-мишени) и т. д.).

[00718] Как показано в данном документе, структурные элементы олигонуклеотидов (например, модификации сахаров, связи в остове, хиральные центры остова, модификации по атому фосфора в остове, их паттерны и т. д.) и их комбинации могут обеспечивать неожиданное улучшение свойств и/или форм биологической активности.

[00719] В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой по сути чистый препарат на основе одного стереоизомера олигонуклеотида в том смысле, что олигонуклеотиды в композиции, которые имеют один и тот же состав, но не являются стереоизомером, представляют собой примеси, образующиеся в процессе получения указанного стереоизомера олигонуклеотида, в некоторых случаях после определенных процедур очистки.

[00720] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения представлены олигонуклеотиды и композиции на основе олигонуклеотидов, которые характеризуются контролируемой хиральностью и в некоторых вариантах осуществления являются стереомерно чистыми. Например, в некоторых вариантах осуществления представленная композиция характеризуется неслучайными или контролируемыми уровнями одного или нескольких отдельных типов олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления

олигонуклеотиды, относящиеся к одному и тому же типу олигонуклеотидов, являются идентичными.

Нуклеиновые основания

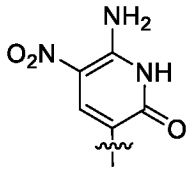
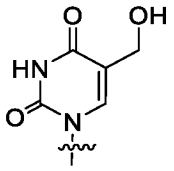
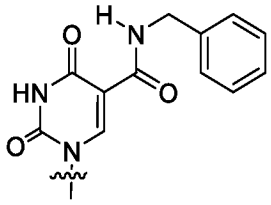
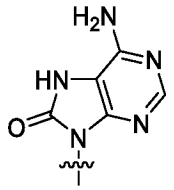
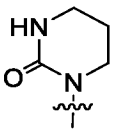
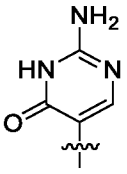
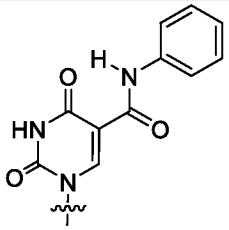
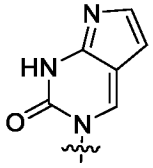
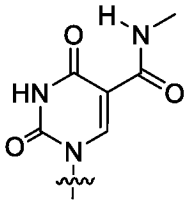
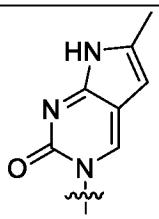
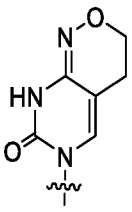
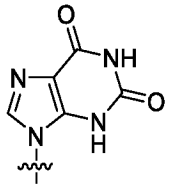
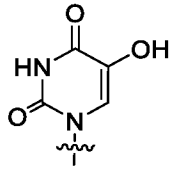
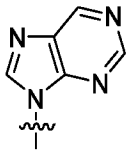
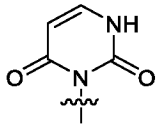
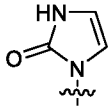
[00721] В представленных олигонуклеотидах в соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные нуклеиновые основания. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой природное нуклеиновое основание, при этом наиболее часто встречающимися из них являются A, T, C, G и U. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой модифицированное нуклеиновое основание в том смысле, что оно не представляет собой A, T, C, G или U. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный A, T, C, G или U или замещенный таутомер A T, C, G или U. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный A, T, C, G или U, например, 5mC, 5-гидроксиметил-C и т. д. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой алкил-замещенный A, T, C, G или U. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой U. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой 5mC. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой замещенный A, T, C, G или U. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой замещенный таутомер A, T, C, G или U. В некоторых вариантах осуществления замещение позволяет защитить определенные функциональные группы в нуклеиновых основаниях для сведения к минимуму нежелательных реакций в ходе синтеза олигонуклеотидов. Подходящие технологии защиты нуклеиновых оснований в синтезе олигонуклеотидов широко известны из уровня области техники и могут использоваться в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания улучшают свойства и/или формы активности олигонуклеотидов. Например, во многих случаях 5mC можно использовать вместо C для модулирования определенных нежелательных биологических эффектов, например, иммунных ответов. В некоторых вариантах осуществления при определении идентичности последовательностей замещенное нуклеиновое основание с таким же паттерном водородных связей рассматривается как такое же, что и незамещенное

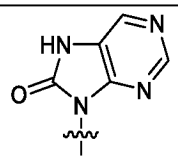
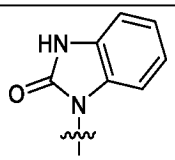
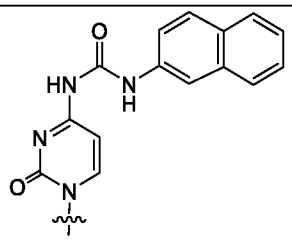
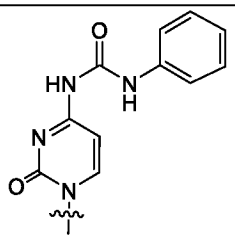
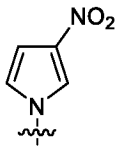
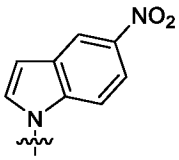
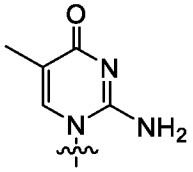
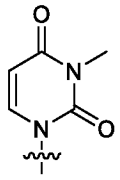
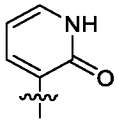
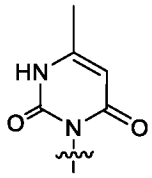
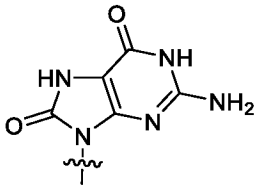
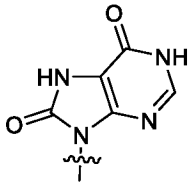
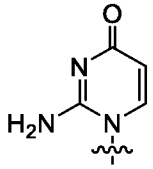
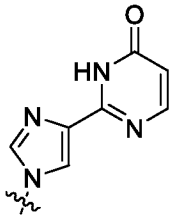
нуклеиновое основание, например, 5mC может рассматриваться как такой же, что и C [например, считается, что олигонуклеотид, содержащий 5mC вместо C (например, AT5mCG), имеет такую же последовательность оснований, что и олигонуклеотид, содержащий C в соответствующем(соответствующих) местоположении(местоположениях) (например, ATCG)]. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой или содержит необязательно замещенное кольцо с по меньшей мере одним атомом азота. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание содержит кольцо BA, как описано в данном документе, где по меньшей мере одно моноциклическое кольцо в кольце BA содержит атом азота кольца.

[00722] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит один или несколько A, T, C, G или U. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит один или несколько необязательно замещенных A, T, C, G или U. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит один или несколько 5-метилцитидинов, 5-гидроксиметилцитидинов, 5-формилцитозинов или 5-карбоксилцитозинов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит один или несколько 5-метилцитидинов. В некоторых вариантах осуществления каждое нуклеиновое основание в олигонуклеотиде выбрано из группы, состоящей из необязательно замещенных A, T, C, G и U и необязательно замещенных таутомеров A, T, C, G и U. В некоторых вариантах осуществления каждое нуклеиновое основание в олигонуклеотиде представляет собой необязательно защищенный A, T, C, G и U. В некоторых вариантах осуществления каждое нуклеиновое основание в олигонуклеотиде представляет собой необязательно замещенный A, T, C, G или U. В некоторых вариантах осуществления каждое нуклеиновое основание в олигонуклеотиде выбрано из группы, состоящей из A, T, C, G, U и 5mC.

[00723] Как показано в данном документе, использование определенных нуклеиновых оснований в определенных местоположениях (например, в нуклеозиде, противоположном аденозину-мишени, и/или прилегающем(прилегающих) к нему нуклеозиде(нуклеозидах)) может обеспечивать получение олигонуклеотидов с улучшенными свойствами и/или формами активностями (например, редактированием аденозина на I). В некоторых вариантах осуществления применимое нуклеиновое основание представляет собой или содержит кольцо BA, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание в нуклеозиде представляет собой или содержит кольцо BA, которое имеет структуру BA-I, BA-I-a, BA-I-b, BA-II, BA-II-a, BA-II-b, BA-III, BA-III-a, BA-III-b, BA-IV, BA-IV-a, BA-IV-b, BA-V, BA-V-a, BA-V-b

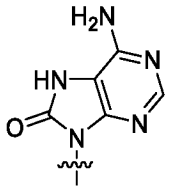
или BA-VI, или таутомер кольца BA, где нуклеиновое основание является необязательно замещенным или защищенным. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание является необязательно замещенным или защищенным нижеследующим или представляет собой необязательно замещенный или защищенный его таутомер:

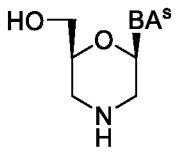
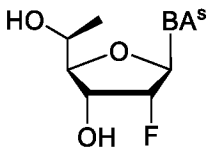
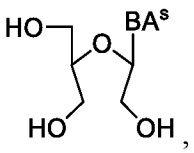
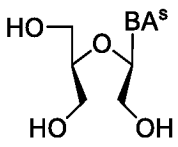
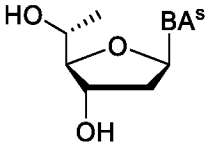
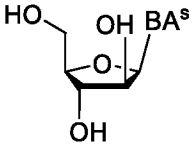
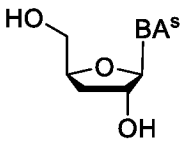
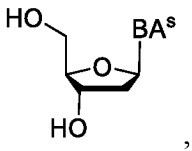
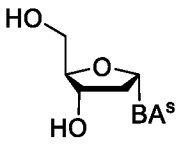
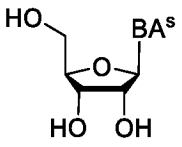
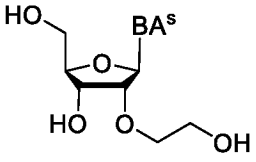
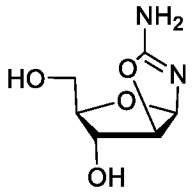
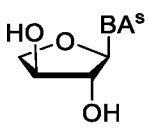
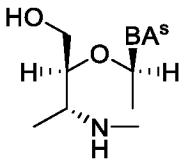
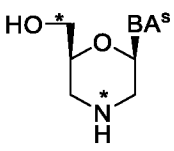
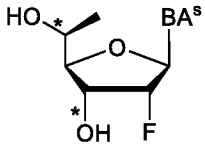
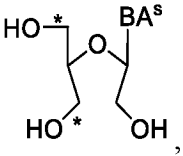
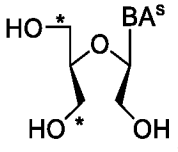
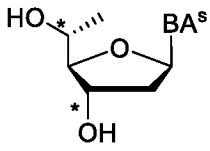
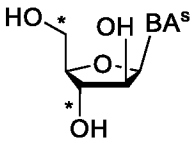
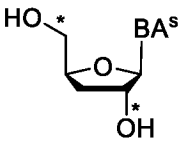
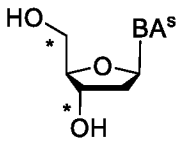
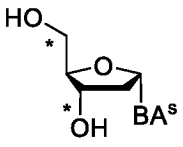
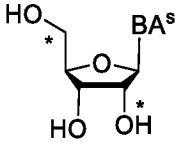
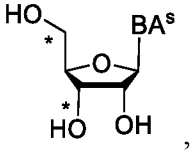
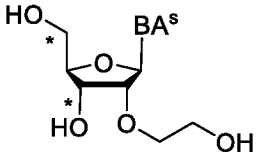
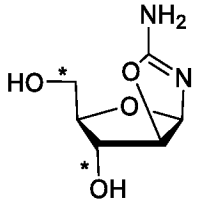
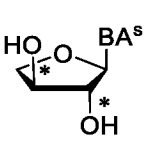
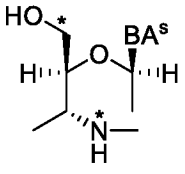
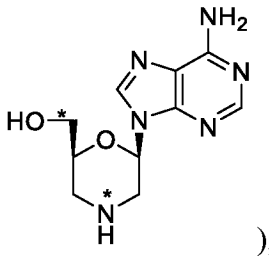
zdnp		b007U	
b001U		b001A	
b002U		b001C	
b003U		b002C	
b004U		b003C	
b005U		b002I	
b006U		b003I	
b008U		b009U	

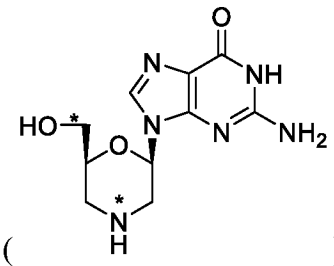
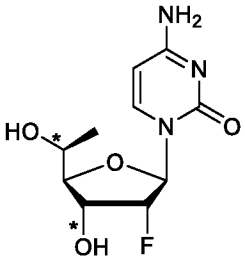
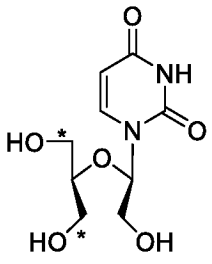
b002A		b003A	
b001G		b007C	
b004C		b005C	
b006C		b008C	
b011U		b012U	
b013U		b002G	
b004I		b009C	
b014I			

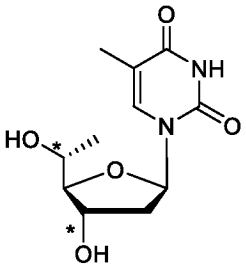
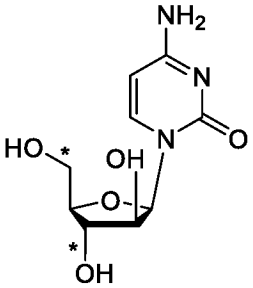
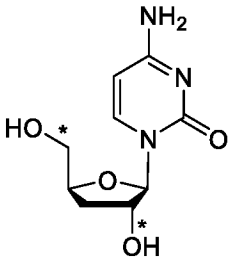
В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b007U, b008U, b009U, b011U, b012U, b013U, b001A, b002A, b003A, b001G, b002G, b001C, b002C, b003C, b004C, b005C, b006C, b007C, b008C, b009C, b002I, b003I, b004I, b014I или zdnp. В некоторых

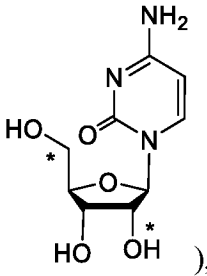
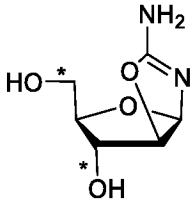
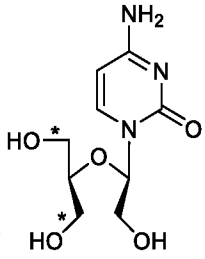
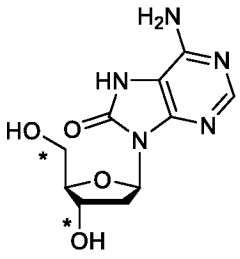
вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой zdnp, b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b008U, b002A, b001G, b004C, b007U, b001A, b001C, b002C, b003C, b002I, b003I, b009U, b003A или b007C. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды, содержащие одно или несколько таких нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, содержащие такие нуклеиновые основания. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены мономеры (например, применимые для синтеза олигонуклеотидов), содержащие такие нуклеиновые основания. В некоторых вариантах осуществления настоящем изобретении представлены фосфорамидиты, содержащие такие нуклеиновые основания. В некоторых вариантах осуществления фосфорамидиты представляют собой CED-фосфорамидиты. В некоторых вариантах осуществления мономеры содержат вспомогательные фрагменты, описанные в данном документе (например, с P, образующим связи с O и N, с O и S, с S и S и т. д.). В некоторых вариантах осуществления фосфорамидиты содержат хиральные вспомогательные фрагменты, как описано в данном документе (например, с P, образующим связи с O и N). В некоторых вариантах осуществления R^{NS} содержит такое нуклеиновое основание. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновые основания являются защищенными для синтеза олигонуклеотидов.

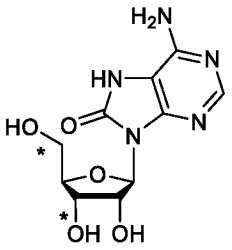
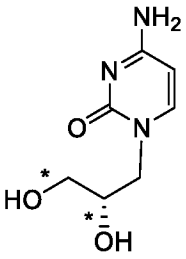
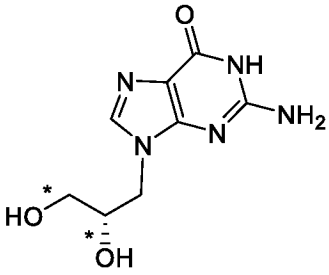
[00724] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены различные нуклеозиды. В некоторых вариантах осуществления b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b008U, b002A, b001G, b004C, b007U, b001A, b001C, b002C, b003C, b002I, b003I, b009U, b003A или b007C также могут относится к нуклеозиду, нуклеиновое основание которого представляет собой b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b008U, b002A, b001G, b004C, b007U, b001A, b001C, b002C, b003C, b002I, b003I, b009U, b003A или b007C соответственно. Например, b001A может относиться к нуклеозиду, нуклеиновое основание которого представляет собой  , и сахар которого представляет собой сахар природной ДНК; также может быть указана модификация сахара, например, "r" в b001rA указывает на присутствие 2'-OH в сахаре (сахаре природной РНК). В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении

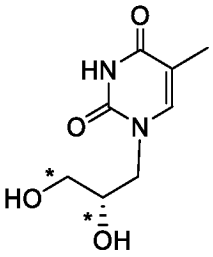
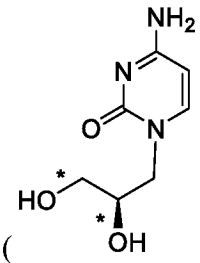
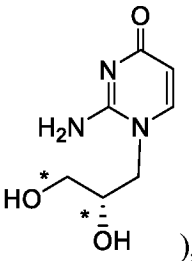
представлено соединение, имеющее структуру  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  или их соли, где BA^s является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления представленное соединение, например, нуклеозид, имеет структуру  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  или их соли, где "*" в случае нахождения при различных олигонуклеотидах указывает на точку присоединения к межнуклеотидным связям, и BA^s является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления BA^s представляет собой нуклеиновое основание, например, BA, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления BA является защищенным для синтеза олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления представленный нуклеозид выбран из Asm01 (), Gsm01

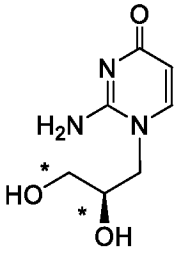
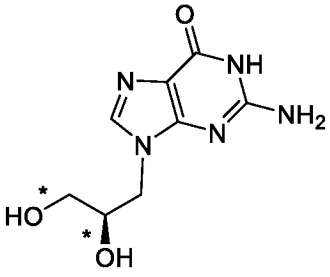
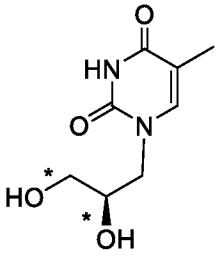
(), 5MSfC (), Usm04 (), 5MRdT (

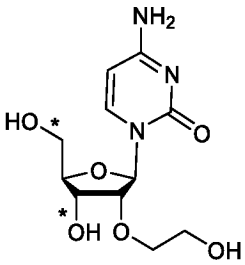
), Csm15 (), Csm16 (), rCsm14 (

), L034 (), Csm04 (), b001A (),

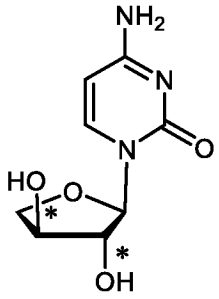
b001rA (), Csm11 (), Gsm11 (),

Tsm11 (), Csm12 (), b009Csm11 (), b009Csm12 (

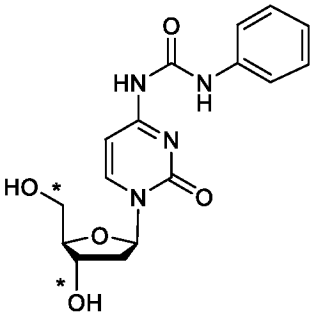
), Gsm12 (), Tsm12 (), rCsm13 (



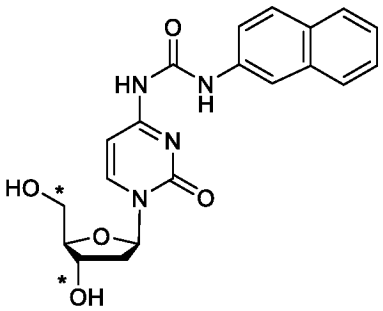
), Csm17 (



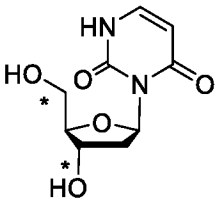
), b004C (



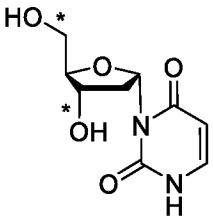
), b007C (



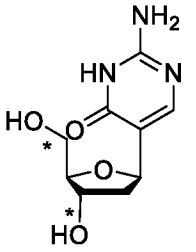
), b008U (



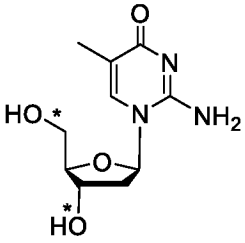
), b010U (



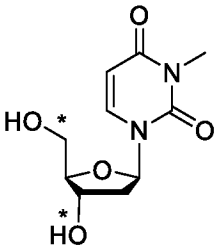
), b001C (



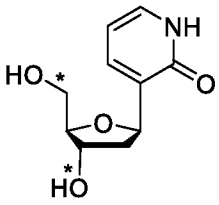
), b008C (



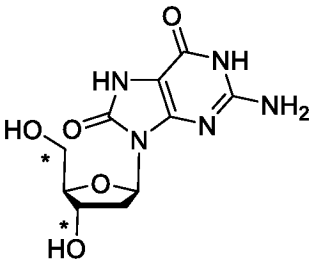
), b011U (



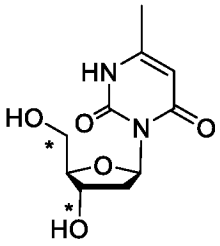
), b012U (



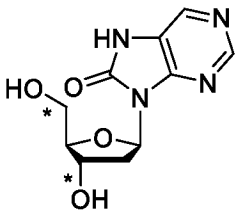
), b002G (



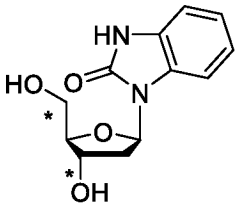
), b013U (



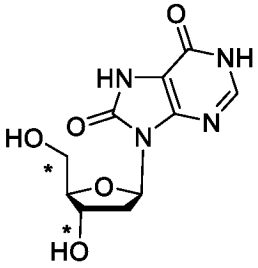
), b002A (



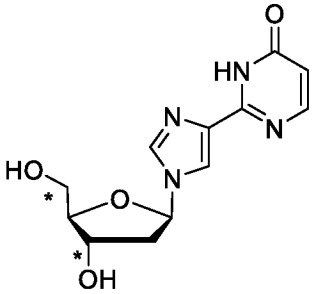
), b003A (



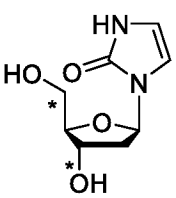
), b004I (



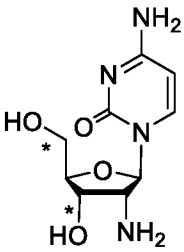
), b014I (



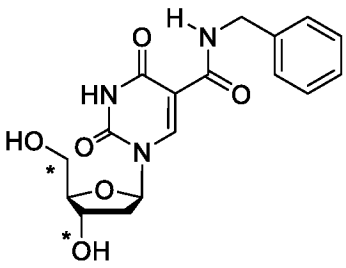
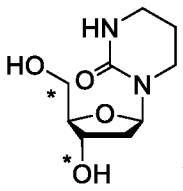
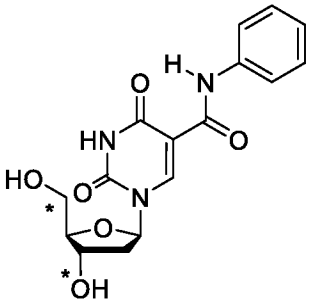
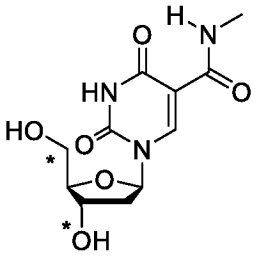
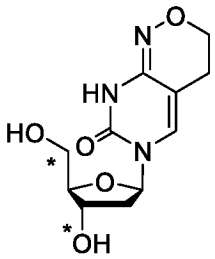
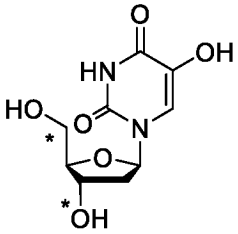
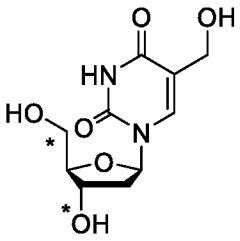
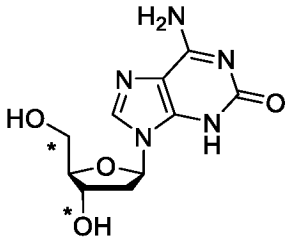
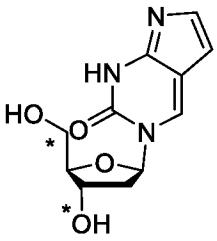
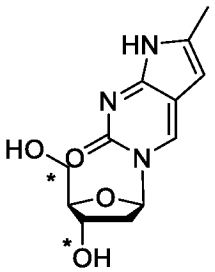
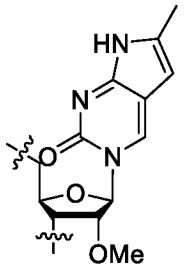
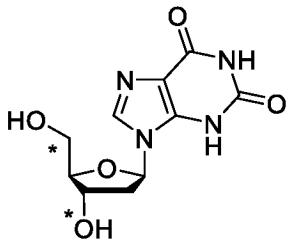
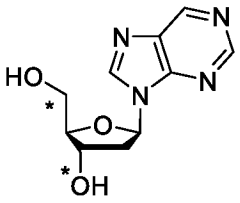
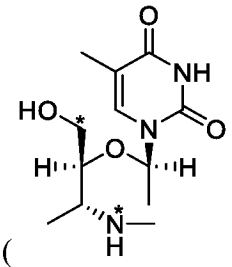
), b009U (



), aC (



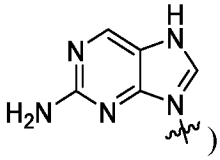
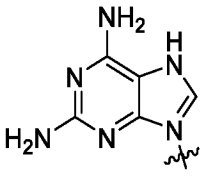
), b001U (


), b002U (

), b003U (

), b004U (

), b005U (

), b006U (

), b007U (

), b001G (

), b002C (

), b003C (

), b003mC (

), b002I (

), b003I (

) или Tsm18 (

) или их соли, где "*" в случае нахождения при различных олигонуклеотидах указывает на точку присоединения к межнуклеотидным связям. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нуклеозид, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид соединен с межнуклеотидной связью посредством атома азота (например, sm01, sm18 и т. д.), где атом азота непосредственно соединен с атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены мономеры нуклеозидов (например, Asm01, Gsm01, Tsm18 и т. д.), описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены

фосфорамидиты нуклеозидов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления такие мономеры или фосфорамидиты содержат защищенные гидроксилы (например, DMTrO−) и/или защищенные нуклеиновые основания (например, для синтеза олигонуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления такие мономеры или фосфорамидиты содержат защищенные гидроксилы (например, DMTrO−), необязательно защищенные нуклеиновые основания (например, применимые для синтеза олигонуклеотидов) и/или хиральные вспомогательные группы. Определенные реагенты, такие как различные фосфорамидиты, которые применимы для включения различных нуклеозидов и/или соединений в состав олигонуклеотидов, и определенные технологии использования таких реагентов для получения олигонуклеотидов, например, циклы, условия и т. д., описаны в примерах или в WO 2021/071858. Определенные олигонуклеотиды, содержащие модифицированные нуклеозиды и композиции на их основе, получают с использованием таких реагентов и технологий, и они приведены в данном документе в качестве примеров, например, таковые в различных таблицах, в том числе таковые в таблице 1.

[00725] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды, содержащие одно или несколько модифицированных нуклеиновых оснований, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, содержащие модифицированные нуклеиновые основания, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены мономеры (например, применимые для синтеза олигонуклеотидов), содержащие модифицированные нуклеиновые основания, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены фосфорамидиты, содержащие модифицированные нуклеиновые основания, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления фосфорамидиты представляют собой CED-фосфорамидиты. В некоторых вариантах осуществления мономеры содержат вспомогательные фрагменты, описанные в данном документе (например, с P, образующим связи с O и N, с O и S, с S и S и т. д.). В некоторых вариантах осуществления фосфорамидиты содержат хиральные вспомогательные фрагменты, как описано в данном документе (например, с P, образующим связи с O и N). В некоторых вариантах осуществления R^{NS} содержит нуклеиновое основание, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{NS} содержит модифицированное нуклеиновое основание, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновые основания являются защищенными для синтеза олигонуклеотидов.

[00726] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит одну или несколько структур, независимо выбранных из псевдоизоцитидина, основания Z Беннера, 5-гидрокси-C, 5-амино-C и 8-оксо-A.

[00727] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный 2AP (2-аминопурин, ) или DAP (2,6-диаминопурин, ). В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный 2AP. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный DAP. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой 2AP. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой DAP.

[00728] Как понятно специалистам в данной области, из уровня техники известны и могут использоваться в соответствии с настоящим изобретением различные нуклеиновые основания, например, описанные в US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/032612, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом модификации сахаров, оснований и межнуклеотидных связей из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновые основания являются защищенными и применимы для олигонуклеотидного синтеза.

[00729] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой природное нуклеиновое основание или модифицированное нуклеиновое основание, полученное из природного нуклеинового основания. Примеры включают урацил, тимин, аденин, цитозин и гуанин, у которых их соответствующие аминогруппы необязательно защищены ацильными защитными группами, 2-фторурацил, 2-фторцитозин, 5-бромурацил, 5-йодурацил, 2,6-диаминопурин, азацитозин, аналоги пиримидина, такие как псевдоизоцитозин и псевдоурацил, и другие модифицированные

нуклеиновые основания, такие как 8-замещенные пурины, ксантин или гипоксантин (последние два являются продуктами природного разрушения). Определенные примеры модифицированных нуклеиновых оснований раскрыты в Chiu and Rana, RNA, 2003, 9, 1034-1048, Limbach et al. Nucleic Acids Research, 1994, 22, 2183-2196 и Revankar and Rao, Comprehensive Natural Products Chemistry, vol. 7, 313. В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой замещенный урацил, тимин, аденин, цитозин или гуанин. В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой функциональную замену, например, с точки зрения образования водородной связи и/или образования пары оснований, урацила, тимина, аденина, цитозина или гуанина. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный урацил, тимин, аденин, цитозин, 5-метилцитозин или гуанин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой урацил, тимин, аденин, цитозин, 5-метилцитозин или гуанин.

[00730] В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид содержит один или несколько 5-метилцитозинов. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, последовательность оснований которого раскрыта в данном документе, например, в таблице 1, где каждый T может быть независимо заменен на U и наоборот, и каждый цитозин необязательно и независимо заменен на 5-метилцитозин или наоборот. Как понятно специалистам в данной области, в некоторых вариантах осуществления 5mC может рассматриваться как C с точки зрения последовательности оснований олигонуклеотида – такой олигонуклеотид содержит модификацию нуклеинового основания в положении C (например, см. различные олигонуклеотиды, указанные в таблице 1). Как правило, при описании олигонуклеотидов, если не указано иное, нуклеиновые основания, сахара и межнуклеотидные связи являются немодифицированными.

[00731] В некоторых вариантах осуществления модифицированное основание представляет собой необязательно замещенный аденин, цитозин, гуанин, тимин или урацил или их таутомер. В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой модифицированный аденин, цитозин, гуанин, тимин или урацил, модифицированные посредством одной или нескольких модификаций, при которых:

нуклеиновое основание модифицировано посредством одной или нескольких необязательно замещенных групп, независимо выбранных из ацила, галогена, амино, азида, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила,

гетероциклила, гетероарила, карбоксила, гидроксила, биотина, авидина, стрептавидина, замещенного силила и их комбинаций;

один или несколько атомов нуклеинового основания независимо заменены другим атомом, выбранным из углерода, азота и серы;

одна или несколько двойных связей в нуклеиновом основании независимо являются гидрированными; или

одно или несколько арильных или гетероарильных колец независимо встроены в нуклеиновое основание.

[00732] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой необязательно замещенный A, T, C, G или U, где один или несколько $-NH_2$ независимо и необязательно заменены на $-C(-L-R^1)_3$, один или несколько $-NH-$ независимо и необязательно заменены на $-C(-L-R^1)_2-$, один или несколько $=N-$ независимо и необязательно заменены на $-C(-L-R^1)-$, один или несколько $=CH-$ независимо и необязательно заменены на $=N-$, и один или несколько $=O$ независимо и необязательно заменены на $=S$, $=N(-L-R^1)$ или $=C(-L-R^1)_2$, где два или более $-L-R^1$ необязательно взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 3-30-членного бициклического или полициклического кольца, содержащего 0-10 гетероатомов, являющихся атомами кольца. В некоторых вариантах осуществления модифицированное основание представляет собой необязательно замещенный A, T, C, G или U, где один или несколько $-NH_2$ независимо и необязательно заменены на $-C(-L-R^1)_3$, один или несколько $-NH-$ независимо и необязательно заменены на $-C(-L-R^1)_2-$, один или несколько $=N-$ независимо и необязательно заменены на $-C(-L-R^1)-$, один или несколько $=CH-$ независимо и необязательно заменены на $=N-$, и один или несколько $=O$ независимо и необязательно заменены на $=S$, $=N(-L-R^1)$ или $=C(-L-R^1)_2$, где два или более $-L-R^1$ необязательно взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 3-30-членного бициклического или полициклического кольца, содержащего 0-10 гетероатомов, являющихся атомами кольца, где модифицированное основание отличается от природного A, T, C, G и U. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой необязательно замещенный A, T, C, G или U. В некоторых вариантах осуществления модифицированное основание представляет собой замещенный A, T, C, G или U, где модифицированное основание отличается от природного A, T, C, G и U.

[00733] В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой модифицированное нуклеиновое основание, известное из уровня техники, например, описанное в WO2017/210647. В некоторых вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания представляют собой

нуклеиновые основания увеличенного размера, в которые были добавлены одно или несколько арильных и/или гетероарильных колец, таких как фенильные кольца. Определенные примеры модифицированных нуклеиновых оснований, в том числе замены нуклеиновых оснований, описаны в каталоге Glen Research (Glen Research, Стерлинг, Виргиния); Krueger AT et al., Acc. Chem. Res., 2007, 40, 141-150; Kool, ET, Acc. Chem. Res., 2002, 35, 936-943; Benner S.A., et al., Nat. Rev. Genet., 2005, 6, 553-543; Romesberg, F.E., et al., Curr. Opin. Chem. Biol., 2003, 7, 723-733; или Hirao, I., Curr. Opin. Chem. Biol., 2006, 10, 622-627. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание увеличенного размера представляет собой нуклеиновое основание увеличенного размера, описанное, например, в WO2017/210647. В некоторых вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания представляют собой фрагменты, такие как корриновые или порфириновые кольца. Определенные замены оснований с использованием порфириновых колец описаны, например, в Morales-Rojas, H and Kool, ET, Org. Lett., 2002, 4, 4377-4380. В некоторых вариантах осуществления порфириновое кольцо представляет собой порфириновое кольцо, описанное, например, в WO2017/219647. В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой модифицированное нуклеиновое основание, описанное, например, в WO2017/219647. В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание является флуоресцентным. Примеры таких флуоресцентных модифицированных нуклеиновых оснований включают фенантрен, пирен, стильбен, изоксантин, изозантоптерин, терфенил, тертиофен, бензотертиофен, кумарин, люмазин, связанный стильбен, бензоурацил, нафтоурацил и т. д., а также описанные, например, в WO2017/210647. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание или модифицированное нуклеиновое основание выбрано из С5-пропин-Т, С5-пропин-С, С5-тиазола, феноксазина, 2-тиотимина, 5-триазолилфенилтимина, диаминопурина и N2-аминопропилгуанина.

[00734] В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание выбрано из 5-замещенных пиримидинов, 6-азапиримидинов, алкил- или алкинилзамещенных пиримидинов, алкилзамещенных пуринов и N-2-, N-6- и O-6-замещенных пуринов. В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания выбраны из 2-аминопропиладенина, 5-гидроксиметилцитозина, ксантина, гипоксантина, 2-аминоаденина, 6-N-метилгуанина, 6-N-метиладенина, 2-пропиладенина, 2-тиоурацила, 2-тиотимина и 2-тиоцитозина, 5-пропинил- ($-C\equiv C-CH_3-$) урацила, 5-пропинилцитозина, 6-азоурацила, 6-азоцитозина, 6-азотимина, 5-рибозилурацила (псевдоурацила), 4-тиоурацила, 8-галоген-, 8-амино-, 8-тиол-, 8-тиоалкил-, 8-гидроксил-, 8-аза- и других 8-замещенных пуринов, 5-галоген-, в частности 5-бром-, 5-

трифторметил-, 5-галогенурацила и 5-галогенцитозина, 7-метилгуанина, 7-метиладенина, 2-F-аденина, 2-аминоаденина, 7-деазагуанина, 7-деазааденина, 3-деазагуанина, 3-деазааденина, 6-N-бензоиладенина, 2-N-изобутирилгуанина, 4-N-бензоилцитозина, 4-N-бензоилурацила, 5-метил-4-N-бензоилцитозина, 5-метил-4-N-бензоилурацила, универсальных оснований, гидрофобных оснований, неизбирательных оснований, оснований увеличенного размера и фторированных оснований. В некоторых вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания представляют собой трициклические пиримидины, такие как 1,3-диазафеноксазин-2-он, 1,3-диазафенотиазин-2-он или 9-(2-аминоэтокси)-1,3-диазафеноксазин-2-он (G-фиксирующее основание). В некоторых вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания представляют собой основания, в которых пуриновое или пиримидиновое основание заменено на другие гетероциклы, например, 7-деазааденин, 7-дезазагуанозин, 2-аминопиридин или 2-пиридон. В некоторых вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания представляют собой основания, раскрытые в US 3687808, The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Chapter 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; или в разделах 6 и 15, Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 и 442-443.

[00735] В некоторых вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания и связанные с ними способы являются такими, как описано в US 20030158403, US 3687808, US 4845205, US 5130302, US 5134066, US 5175273, US 5367066, US 5432272, US 5434257, US 5457187, US 5459255, US 5484908, US 5502177, US 5525711, US 5552540, US 5587469, US 5594 121, US 5596091, US 5614617, US 5645985, US 5681941, US 5750692, US 5763588, US 5830653 или US 6005096.

[00736] В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание является замещенным. В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание является замещенным таким образом, что оно содержит, например, гетероатомы, алкильные группы или связывающие фрагменты, соединенные с флуоресцентными фрагментами, биотиновым или авидиновым фрагментами или другим белком или пептидами. В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой "универсальное основание", которое не является нуклеиновым основанием в наиболее классическом смысле, но которое выполняет функции аналогично нуклеиновому основанию. Одним из примеров универсального основания является 3-нитропиррол.

[00737] В некоторых вариантах осуществления нуклеозиды, которые можно использовать в представленных технологиях, содержат модифицированные нуклеиновые основания и/или модифицированные сахара, например, 4-ацетилцитидин; 5-(карбоксигидроксилметил)уридин; 2'-О-метилцитидин; 5-карбоксиметиламинометил-2-тиоуридин; 5-карбоксиметиламинометилуридин; дигидроуридин; 2'-О-метилпсевдоуридин; бета-D-галактозилквеуозин; 2'-О-метилгуанозин; N^6-изопентениладенозин; 1-метиладенозин; 1-метилпсевдоуридин; 1-метилгуанозин; 1-метилинозин; 2,2-диметилгуанозин; 2-метиладенозин; 2-метилгуанозин; N^7-метилгуанозин; 3-метилцитидин; 5-метилцитидин; 5-гидроксиметилцитидин; 5-формилцитозин; 5-карбоксилцитозин; N^6-метиладенозин; 7-метилгуанозин; 5-метиламиноэтилуридин; 5-метоксиаминометил-2-тиоуридин; бета-D-маннозилквеуозин; 5-метоксикарбонилметилуридин; 5-метоксиуридин; 2-метилтио-N^6-изопентениладенозин; N-((9-бета-D-рибофуранозил-2-метилтиопурин-6-ил)карбамоил)треонин; N-((9-бета-D-рибофуранозилпурин-6-ил)-N-метилкарбамоил)треонин; сложный метиловый эфир уридин-5-оксиуксусной кислоты; уридин-5-оксиуксусную кислоту (v); псевдоуридин; квеуозин; 2-тиоцитидин; 5-метил-2-тиоуридин; 2-тиоуридин; 4-тиоуридин; 5-метилуридин; 2'-О-метил-5-метилуридин и 2'-О-метилуридин.

[00738] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание, например, модифицированное нуклеиновое основание, содержит один или несколько фрагментов для связывания биомолекул, таких как, например, антитела, фрагменты антител, биотин, авидин, стрептавидин, лиганды рецепторов или хелатирующие фрагменты. В других вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой 5-бромурацил, 5-йодурацил или 2,6-диаминопурин. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание содержит замещение флуоресцентным фрагментом или фрагментом для связывания биомолекул. В некоторых вариантах осуществления заместитель представляет собой флуоресцентный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления заместитель представляет собой биотин или авидин.

[00739] Определенные примеры нуклеиновых оснований и связанных с ними способов описаны в US 3687808, 4845205, US 513030, US 5134066, US 5175273, US 5367066, US 5432272, US 5457187, US 5457191, US 5459255, US 5484908, US 5502177, US 5525711, US 5552540, US 5587469, US 5594121, US 5596091, US 5614617, US 5681941, US 5750692, US 6015886, US 6147200, US 6166197, US 6222025, US 6235887, US 6380368, US 6528640, US 6639062, US 6617438, US 7045610, US 7427672, US или US 7495088.

[00740] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нуклеиновое основание, сахар, нуклеозид и/или межнуклеотидную связь, которые

описаны в любом из Gryaznov, S; Chen, J.-K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143; Hendrix et al. 1997 Chem. Eur. J. 3: 110; Hyrup et al. 1996 Bioorg. Med. Chem. 4: 5; Jepsen et al. 2004 Oligo. 14: 130-146; Jones et al. J. Org. Chem. 1993, 58, 2983; Koizumi et al. 2003 Nuc. Acids Res. 12: 3267-3273; Koshkin et al. 1998 Tetrahedron 54: 3607-3630; Kumar et al. 1998 Bioo. Med. Chem. Let. 8: 2219-2222; Lauritsen et al. 2002 Chem. Comm. 5: 530-531; Lauritsen et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13: 253-256; Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226; Morita et al. 2001 Nucl. Acids Res. Supp. 1: 241-242; Morita et al. 2002 Bioo. Med. Chem. Lett. 12: 73-76; Morita et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 2211-2226; Nielsen et al. 1997 Chem. Soc. Rev. 73; Nielsen et al. 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1: 3423-3433; Obika et al. 1997 Tetrahedron Lett. 38 (50): 8735-8; Obika et al. 1998 Tetrahedron Lett. 39: 5401-5404; Pallan et al. 2012 Chem. Comm. 48: 8195-8197; Petersen et al. 2003 TRENDS Biotech. 21: 74-81; Rajwanshi et al. 1999 Chem. Commun. 1395-1396; Schultz et al. 1996 Nucleic Acids Res. 24: 2966; Seth et al. 2009 J. Med. Chem. 52: 10-13; Seth et al. 2010 J. Med. Chem. 53: 8309-8318; Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75: 1569-1581; Seth et al. 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22: 296-299; Seth et al. 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; et al. Из Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554; Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247-1248; Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 10035-39; Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 6078-6079; Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131; Ts'o et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220; Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338; Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006; WO 2007090071 или WO 2016/079181.

[00741] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит модифицированное нуклеиновое основание, нуклеозид или нуклеотид, которые описаны в любом из: Feldman et al. 2017 J. Am. Chem. Soc. 139: 11427-11433, Feldman et al. 2017 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 114: E6478-E6479, Hwang et al. 2009 Nucl. Acids Res. 37: 4757-4763, Hwang et al. 2008 J. Am. Chem. Soc. 130: 14872-14882, Lavergne et al. 2012 Chem. Eur. J. 18: 1231-1239, Lavergne et al. 2013 J. Am. Chem. Soc. 135: 5408-5419, Ledbetter et al. 2018 J. Am. Chem. Soc. 140: 758-765, Malyshev et al. 2009 J. Am. Chem. Soc. 131: 14620-14621, Seo et al. 2009 Chem. Bio. Chem. 10: 2394-2400, например, d3FB, аналоги d2Py, d2Py, d3MPy, d4MPy, d5MPy, d34DMPy, d35DMPy, d45DMPy, d5FM, d5PrM, d5SICS, dFEMO, dMMO2, dNaM, dNM01, dTPT3, нуклеотиды с 2'-азидо-, 2'-хлор-, 2'-амино- или арабинозными сахарами, изокарбостирил-, нафтил- и азаиндолнуклеотиды, а также их модификации, и производные, и функционализированные версии, например, в которых сахар содержит 2'-модификацию и/или другую модификацию, и производные dMMO2 с мета-хлорными, -

бромными, -йодными, -метильными или -пропинильными заместителями.

[00742] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание содержит по меньшей мере одно необязательно замещенное кольцо, которое содержит гетероатом, являющийся атомом кольца. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание содержит по меньшей мере одно необязательно замещенное кольцо, которое содержит атом азота кольца. В некоторых вариантах осуществления такое кольцо является ароматическим. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание связано с сахаром посредством гетероатома. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание связано с сахаром посредством атома азота. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание связано с сахаром посредством атома азота кольца.

[00743] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нуклеиновое основание или модифицированное нуклеиновое основание, описанные в WO 2018/022473, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом основания и модифицированные нуклеиновые основания из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки.

[00744] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный остаток пуринового основания. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой защищенный остаток пуринового основания. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный остаток аденина. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой защищенный остаток аденина. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный остаток гуанина. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой защищенный остаток гуанина. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный остаток цитозина. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой защищенный остаток цитозина. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный остаток тимина. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой защищенный остаток тимина. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный остаток урацила. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое

основание представляет собой защищенный остаток урацила. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный остаток 5-метилцитозина. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой защищенный остаток 5-метилцитозина.

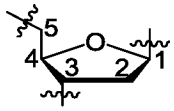
[00745] В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид содержит модифицированное нуклеиновое основание, описанное, например, в US 5552540, US 6222025, US 6528640, US 4845205, US 5681941, US 5750692, US 6015886, US 5614617, US 6147200, US 5457187, US 6639062, US 7427672, US 5459255, US 5484908, US 7045610, US 3687808, US 5502177, US 5525711, 6235887, US 5175273, US 6617438, US 5594121, US 6380368, US 5367066, US 5587469, US 6166197, US 5432272, US 7495088, US 5134066 или US 5596091. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание описано в WO 2020/154344, WO 2020/154343, WO 2020/154342, WO 2020/165077, WO 2020/201406, WO 2020/216637 или WO 2020/252376, и его можно использовать в соответствии с настоящем изобретением.

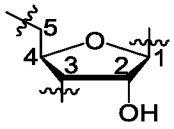
[00746] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой защищенный остаток основания, используемый при получении олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание представляет собой остаток основания, проиллюстрированный в US 2011/0294124, US 2015/0211006, US 2015/0197540, WO 2015/107425, WO 2017/192679, WO 2018/022473, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом остатки оснований из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки.

Сахара

[00747] В соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные сахара, включая модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения представлены модификации сахаров и их паттерны, необязательно в комбинации с другими структурными элементами (например, модификациями межнуклеотидных связей и их паттернами, паттерном хиральных центров их остова и т. д.), которые при встраивании в олигонуклеотиды могут обеспечивать улучшенные свойства и/или формы активности.

[00748] Наиболее часто встречающиеся в природе нуклеозиды содержат рибозные сахара (например, в РНК) или дезоксирибозные сахара (например, в ДНК), связанные с нуклеиновыми основаниями аденозином (A), цитозином (C), гуанином (G), тимином (T) или урацилом (U). В некоторых вариантах осуществления сахар, например, различные

сахара во многих олигонуклеотидах, указанных в таблице 1 (если не отмечено иное), представляет собой сахар природной ДНК (в нуклеиновых кислотах или олигонуклеотидах ДНК, имеющий структуру 

, где нуклеиновое основание присоединено к 1'-положению, а 3'- и 5'-положения соединены с межнуклеотидными связями (как понятно специалистам в данной области, если он находится на 5'-конце олигонуклеотида, то 5'-положение может быть соединено с 5'-концевой группой (например, -OH), а если он находится на 3'-конце олигонуклеотида, то 3'-положение может быть соединено с 3'-концевой группой (например, -OH). В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой сахар природной РНК (в нуклеиновых кислотах или олигонуклеотидах РНК, имеющий структуру 

, где нуклеиновое основание присоединено к 1'-положению, а 3'- и 5'-положения соединены с межнуклеотидными связями (как понятно специалистам в данной области, если он находится на 5'-конце олигонуклеотида, то 5'-положение может быть соединено с 5'-концевой группой (например, -OH), а если он находится на 3'-конце олигонуклеотида, то 3'-положение может быть соединено с 3'-концевой группой (например, -OH). В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой модифицированный сахар в том смысле, что он не является сахаром природной ДНК или сахаром природной РНК. Среди прочего, модифицированные сахара могут обеспечивать улучшенную стабильность. В некоторых вариантах осуществления модифицированные сахара можно использовать для изменения и/или оптимизации одной или нескольких характеристик гибридизации. В некоторых вариантах осуществления модифицированные сахара можно использовать для изменения и/или оптимизации распознавания нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых вариантах осуществления модифицированные сахара можно использовать для оптимизации Tm. В некоторых вариантах осуществления модифицированные сахара можно использовать для улучшения форм активности олигонуклеотида.

[00749] Среди прочего, в настоящем изобретении продемонстрировано, что в соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные сахара, отличные от сахаров природной РНК, такие как сахар природной ДНК, различные модифицированные сахара и т. д. Например, в различных положениях могут допускаться один или несколько сахаров природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления включение одного или нескольких сахаров природной ДНК обеспечивает повышенные

уровни редактирования или повышенные уровни редактирования с помощью ADAR1 (p110, p150 или обоих вариантов), ADAR2 или обоих вариантов. В некоторых вариантах осуществления улучшается редактирование с помощью ADAR1. В некоторых вариантах осуществления один или несколько сахаров N_{-3}, N_{-1}, N_1, N_4, N_5, N_7, N_8, N_{10}, N_{12}, N_{13}, N_{14}, N_{15}, N_{16}, N_{17}, N_{18}, N_{20} и N_{21} независимо представляют собой сахара природной ДНК (- (например, N_{-1}): отсчитывают от N_0 к 3'-концу олигонуклеотида; + или просто число (например, N_1): отсчитывают от N_0 к 5'-концу олигонуклеотида; каждый N_{NZ} независимо представляет собой нуклеозид, где NZ представляет собой целое число от, например, приблизительно -100, -90, -80, -70, -60, -50, -40, -30, -20, -10, -9, -8, -7, -6, -5, -4 и т. д. до). В некоторых вариантах осуществления один или несколько сахаров N_{-3}, N_{-1}, N_0, N_1, N_4, N_5, N_7, N_8, N_{10}, N_{12}, N_{13}, N_{14}, N_{15}, N_{16}, N_{17}, N_{18}, N_{20} и N_{21} независимо представляют собой сахара природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления один или несколько сахаров N_{-1}, N_5, N_{11}, N_{12} и N_{20} независимо представляют собой сахара природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{-1} представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_0 представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_1 представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_5 представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{11} представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_{12} представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления в одном или нескольких положениях допускаются модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления в одном или нескольких или в большинстве из положений используются 2'-модифицированные сахара, например, 2'-F- и/или 2'-OR-модифицированные сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, метил). В некоторых вариантах осуществления в одном или нескольких, или в большинстве, или во всех из положений в 5'-$N_1N_0N_{-1}$-3' используются модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления в одном или нескольких, или в большинстве, или во всех из положений в 5'-$N_1N_0N_{-1}$-3' используются 2'-OR-модифицированные сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, метил). В некоторых вариантах осуществления в одном или нескольких, или в большинстве, или во всех из положений в 5'-$N_1N_0N_{-1}$-3' используются модифицированные сахара, и в 5'-$N_1N_0N_{-1}$-3' используются один или несколько 2'-F-модифицированных сахаров, сахаров природной ДНК и/или сахаров природной РНК. В некоторых вариантах осуществления в одном или нескольких, или в большинстве, или во всех из положений в 5'-$N_1N_0N_{-1}$-3' используются

модифицированные сахара, и каждый сахар в 5’-$N_1N_0N_{-1}$-3’ независимо представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, сахар природной ДНК или сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления в одном или нескольких, или в большинстве, или во всех из положений в 5’-$N_1N_0N_{-1}$-3’ используются модифицированные сахара, и каждый сахар в 5’-$N_1N_0N_{-1}$-3’ независимо представляет собой 2’-F-модифицированный сахар или сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления в одном или нескольких, или в большинстве, или во всех из положений в 5’-$N_1N_0N_{-1}$-3’ используются модифицированные сахара, и каждый сахар в 5’-$N_1N_0N_{-1}$-3’ независимо представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления модифицированные сахара, например, 2’-OR-модифицированные сахара (где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил), обеспечивают повышенные уровни редактирования или повышенные уровни редактирования с помощью ADAR1 (p110, p150 или обоих вариантов), ADAR2 или обоих вариантов. В некоторых вариантах осуществления улучшается редактирование с помощью ADAR2. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар (например, сахар LNA, сахар cEt и т. д.). В некоторых вариантах осуществления в одном или нескольких или всех из положений, где используется 2’-OR-сахар, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил, можно использовать бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления 2’-OR представляет собой 2’-OMe. В некоторых вариантах осуществления 2’-OR представляет собой 2’-MOE. В некоторых вариантах осуществления большинство составляет по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% (например, 55-100%, 60-100%, 70-100%, 75-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 60-95%, 70-95%, 75-95%, 80-95%, 85-95%, 90-95%, 51%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% и т. д.)

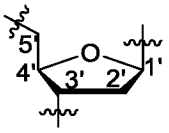
[00750] В некоторых вариантах осуществления один или несколько (например, 1-10, 1, 2, 3, 4 или 5 и т. д.) из первых нескольких (например, 1-10, 1, 2, 3, 4 или 5 и т. д.) сахаров (если не указано иное, с 5’-конца) представленного олигонуклеотида или первого домена независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления каждый из первых нескольких сахаров независимо представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления первые один, два или три сахара представленного олигонуклеотида или первого домена независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления первый сахар представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления первые два сахара независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления первые три сахара независимо

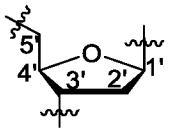
представляют собой модифицированные сахара (например, WV-27458). В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар.

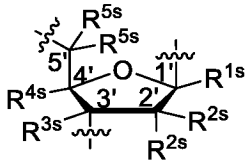
[00751] В некоторых вариантах осуществления один или несколько (например, 1-10, 1, 2, 3, 4 или 5 и т. д.) из последних нескольких (например, 1-10, 1, 2, 3, 4 или 5 и т. д.) сахаров (если не указано иное, с 5'-конца) представленного олигонуклеотида, или второго домена, или третьего субдомена независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления каждый из последних нескольких сахаров независимо представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления последние один, два или три сахара представленного олигонуклеотида, или второго домена, или третьего субдомена независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления последний сахар представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления последние два сахара независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления последние три сахара независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления последние четыре сахара независимо представляют собой модифицированные сахара (например, WV-27458). В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления

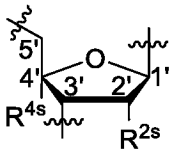
модифицированный сахар представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар независимо представляет собой 2’-OMe- или 2’-MOE-модифицированный сахар.

[00752] Сахара могут быть связаны с межнуклеотидными связями в различных положениях. В качестве неограничивающих примеров межнуклеотидные связи могут быть соединены с 2’-, 3’-, 4’- или 5’-положениями в сахарах. В некоторых вариантах осуществления, как это наиболее часто встречается в природных нуклеиновых кислотах, межнуклеотидная связь соединена с одним сахаром в 5’-положении и с другим сахаром в 3’-положении, если не указано иное.

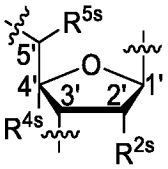
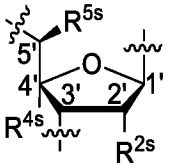
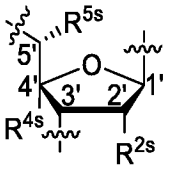
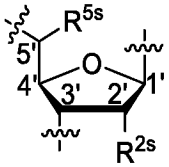
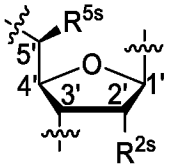
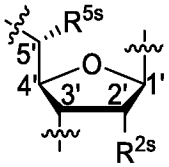
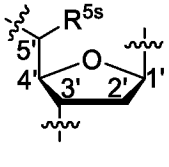
[00753] В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой необязательно замещенный сахар природной ДНК или РНК. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой необязательно замещенный 

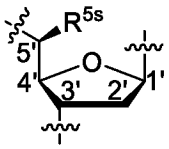
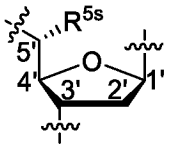
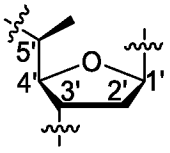
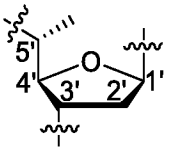
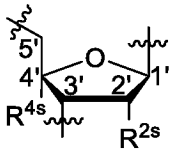
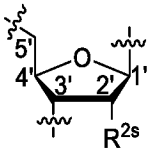
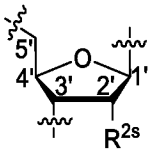
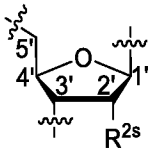
. В некоторых вариантах осуществления 2’-положение является необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой 

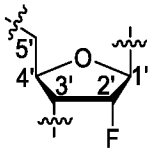
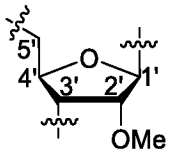
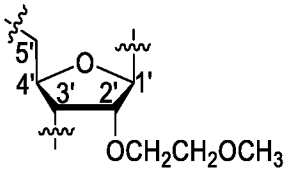
. В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру 

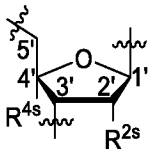
или 

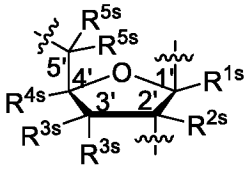
, где каждый из R^{1s}, R^{2s}, R^{3s}, R^{4s} и R^{5s} независимо представляет собой –H, подходящий заместитель или подходящую модификацию сахара (например, описанные в US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/032612, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом заместители, модификации сахаров, описания R^{1s}, R^{2s}, R^{3s}, R^{4s} и R^{5s}, а также модифицированные сахара из каждого из них

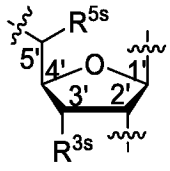
независимо включены в данный документ посредством ссылки). В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{1s}, R^{2s}, R^{3s}, R^{4s} и R^{5s} независимо представляет собой R^s, где каждый R^s независимо представляет собой −F, −Cl, −Br, −I, −CN, $-N_3$, −NO, $-NO_2$, $-L^s-R'$, $-L^s-OR'$, $-L^s-SR'$, $-L^s-N(R')_2$, $-O-L^s-OR'$, $-O-L^s-SR'$ или $-O-L^s-N(R')_2$, где каждый R' независимо является таким, как описано в данном документе, и каждый L^s независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную C_{1-6}алифатическую группу или гетероалифатическую группу с 1-4 гетероатомами; или два R^s взяты вместе с образованием мостика $-L^s-$. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой необязательно замещенную C_{1-10}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру  . В некоторых вариантах

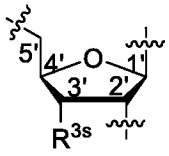
осуществления сахар имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления R^{5s} представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^{5s} представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{5s} представляет собой необязательно замещенный метил. В некоторых вариантах осуществления R^{5s} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру  . Такие различные сахара используются в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления 2'-модифицированный сахар имеет структуру  , где R^{2s} представляет собой 2'-модификацию. В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру  , где R^{2s} представляет собой −H, галоген или −OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой −F. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой −OMe. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеозид представляет собой mA, mT, mC, m5mC, mG, mU и т. д., при этом R^{2s} представляет собой −OMe. В некоторых

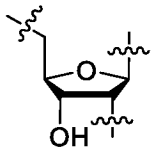
вариантах осуществления R^{2s} представляет собой $-OCH_2CH_2OMe$. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеозид представляет собой Aeo, Teo, Ceo, m5Ceo, Geo, Ueo и т. д., при этом R^{2s} представляет собой $-OCH_2CH_2OMe$. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой $-OCH_2CH_2OH$. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 2'-F-модифицированный сахар, имеющий структуру  (например, как в fA, fT, fC, f5mC, fG, fU и т. д.). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 2'-OMe-модифицированный сахар, имеющий структуру  (например, как в mA, mT, mC, m5mC, mG, mU и т. д.). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 2'-MOE-модифицированный сахар, имеющий структуру  (например, как в Aeo, Teo, Ceo, m5Ceo, Geo, Ueo и т. д.).

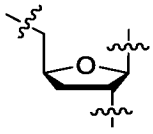
[00754] В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру  , где R^{2s} и R^{4s} взяты вместе с образованием $-L^s-$, где L^s представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную C_{1-6}алифатическую или гетероалифатическую группу с 1-4 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах осуществления L^s представляет собой необязательно замещенный C2–O–CH_2–C4. В некоторых вариантах осуществления L^s представляет собой C2–O–CH_2–C4. В некоторых вариантах осуществления L^s представляет собой C2–O–(*R*)-$CH(CH_2CH_3)$–C4. В некоторых вариантах осуществления L^s представляет собой C2–O–(*S*)-$CH(CH_2CH_3)$–C4.

[00755] В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру  , где каждая переменная независимо является такой, как описано в

данном документе. В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру 

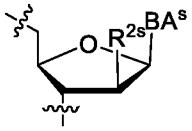
, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{5s} представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру 

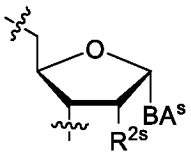
, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{3s} представляет собой −OH. В некоторых вариантах осуществления R^{3s} представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой 

. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой 

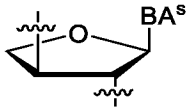
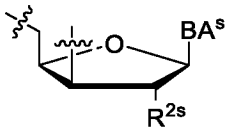
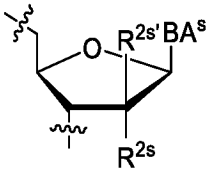
.

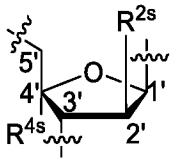
[00756] В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой

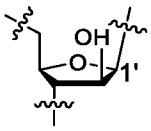
[00757] В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, содержащий модифицированный сахар, имеет структуру 

или ее солевой формы, где BA^s представляет собой −H или необязательно замещенное или защищенное нуклеиновое основание (например, BA), и R^{2s} является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой −OH, галоген или необязательно замещенный C_1-C_6алкокси. В некоторых вариантах осуществления BA^s представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления BA^s представляет собой необязательно замещенное или защищенное нуклеиновое основание. В некоторых вариантах осуществления BA^s представляет собой BA. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой −F. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, содержащий модифицированный сахар, имеет структуру 

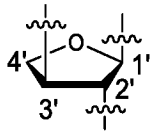
или ее солевой формы, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном

документе. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой −H, −OH, галоген или необязательно замещенный C_1-C_6алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой −F. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, содержащий модифицированный сахар, имеет структуру  , где каждая переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, содержащий модифицированный сахар, имеет структуру  или ее солевой формы, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой −H, −OH, галоген или необязательно замещенный C_1-C_6алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой −F. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, содержащий модифицированный сахар, имеет структуру  или его солевой формы, где $R^{2s'}$ представляет собой R^s, и каждый из R^s, R^{2s} и BA^s независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2s} и $R^{2s'}$ независимо представляет собой −H, −OH, галоген или необязательно замещенный C_1-C_6алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой −OH. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой −F. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6алкокси. В некоторых вариантах осуществления $R^{2s'}$ представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления $R^{2s'}$ представляет собой −OH. В некоторых вариантах осуществления $R^{2s'}$ представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления $R^{2s'}$ представляет собой −F. В некоторых вариантах осуществления $R^{2s'}$ представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6алкокси. В некоторых вариантах осуществления BA^s представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления BA^s представляет собой необязательно замещенное или защищенное нуклеиновое основание. В некоторых вариантах осуществления BA^s представляет собой BA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновые основания,

такие как BA, являются необязательно замещенными или защищенными для синтеза олигонуклеотидов. Определенные такие нуклеозиды, в том числе сахара и нуклеиновые основания, и пути их применения описаны в WO 2020/154342. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит арабинозид, 2'-дезокси-2'-фтор-арабинозид, 2'-OR-арабинозид, адезоксицитидин, ДНК с удаленными основаниями, РНК с удаленными основаниями или 2'-OR-нуклеозид с удаленными основаниями, где R не представляет собой водород (например, представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу). В некоторых вариантах осуществления 2'-OR представляет собой 2'-OMe. В некоторых вариантах осуществления 2'-OR представляет собой 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 2'-O-метил-арабиноцитидин (amC). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат такие нуклеозиды. В некоторых вариантах осуществления мономеры содержат такие нуклеозиды. В некоторых вариантах осуществления фосфорамидиты содержат такие нуклеозиды (в некоторых вариантах осуществления один сайт соединения (например, сайт соединения $-CH_2-$) связан с необязательно замещенным $-OH$, например, ($-ODMTr$), и один сайт соединения (например, сайт соединения кольца) связан с O, который также связан с P фосфорамидита). В некоторых вариантах осуществления один, или несколько, или каждый из ближайшего с 5'-стороны нуклеозида (например, N_1), противоположного нуклеозида (N_0) и ближайшего с 3'-стороны нуклеозида (например, N_{-1}) независимо является таким нуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления 5'-$N_1N_0N_{-1}$-3' представляет собой amCCA. В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру 

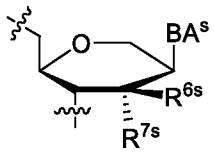
, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе, и C1' связан с нуклеиновым основанием. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой арабинозу. В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру 

, где C1' связан с нуклеиновым основанием.

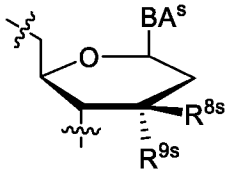
[00758] В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой 

, где нуклеиновое основание связано в положении 1'.

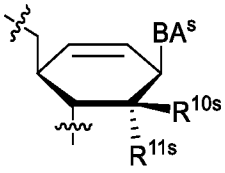
[00759] В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, содержащий



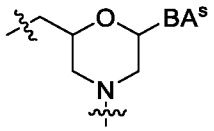
модифицированный сахар, имеет структуру или ее солевой формы, где каждый из R^{6s} и R^{7s} независимо представляет собой R^s, BA^s представляет собой −H или необязательно замещенное или защищенное нуклеиновое основание (например, BA), и R^s независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{6s} представляет собой −H, −OH или галоген, и R^{7s} представляет собой −H, −OH, галоген или необязательно замещенный C_1-C_6алкокси. В некоторых вариантах осуществления BA^s представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления BA^s представляет собой необязательно замещенное или защищенное нуклеиновое основание. В некоторых вариантах осуществления BA^s представляет собой BA. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, содержащий модифицированный сахар, имеет



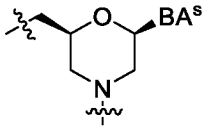
структуру или ее солевой формы, где каждый из R8s и R9s независимо представляет собой Rs, и каждый из Rs и BAs независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{8s} представляет собой −H или галоген, и R^{9s} представляет собой −H, −OH, галоген или необязательно замещенный C_1-C_6алкокси. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, содержащий



модифицированный сахар, имеет структуру или ее солевой формы, где каждый из R10s и R11s независимо представляет собой Rs, и каждый из Rs и BAs независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{10s} представляет собой −H или галоген, и R^{11s} представляет собой −H, −OH, галоген или необязательно замещенный C_1-C_6алкокси. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, содержащий модифицированный сахар, имеет структуру

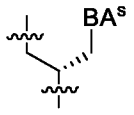


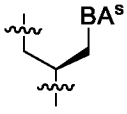
или ее солевой формы, где BA^s является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, содержащий

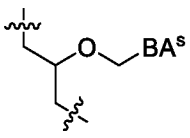


модифицированный сахар, имеет структуру или ее солевой формы, где

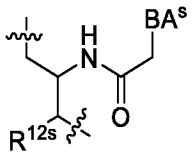
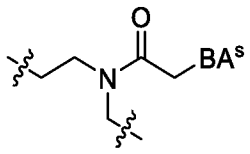
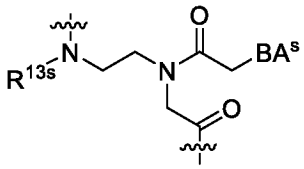
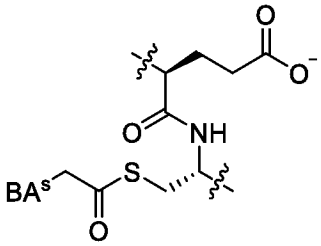
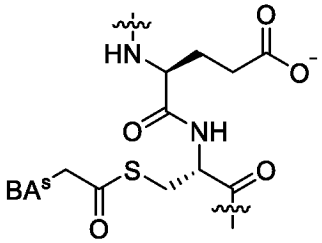
BA^s является таким, как описано в данном документе. Специалистам в данной области понятно, что в некоторых вариантах осуществления атом азота может быть непосредственно связан с атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой −F. В некоторых вариантах осуществления BA^s представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления BA^s представляет собой необязательно замещенное или защищенное нуклеиновое основание. В некоторых вариантах осуществления BA^s представляет собой BA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновые основания, такие как BA, являются необязательно замещенными или защищенными для синтеза олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит фрагменты альфа-гомо-ДНК, бета-гомо-ДНК. Определенные такие нуклеозиды, в том числе сахара и нуклеиновые основания, и пути их применения описаны в WO 2020/154343. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат такие нуклеозиды. В некоторых вариантах осуществления мономеры содержат такие нуклеозиды. В некоторых вариантах осуществления фосфорамидиты содержат такие нуклеозиды (в некоторых вариантах осуществления один сайт соединения (например, сайт соединения $-CH_2-$) связан с необязательно замещенным −OH, например, −ODMTr, и один сайт соединения (например, сайт соединения кольца) связан с P фосфорамидита (например, если соединительный атом кольца представляет собой N) или с O, который также связан с P фосфорамидита (например, если соединительный атом кольца представляет собой C)). В некоторых вариантах осуществления один, или несколько, или каждый из ближайшего с 5'-стороны нуклеозида (например, N_1), противоположного нуклеозида (N_0) и ближайшего с 3'-стороны нуклеозида (например, N_{-1}) независимо является таким нуклеозидом.

[00760] В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, содержащий модифицированный сахар, имеет структуру 

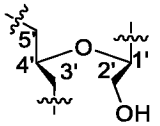
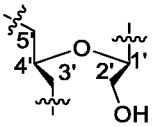
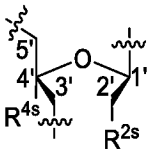
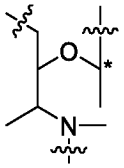
или ее солевой формы, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, содержащий модифицированный сахар, имеет структуру 

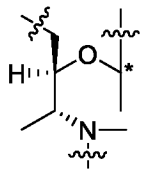
или ее солевой формы, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, содержащий модифицированный сахар, имеет структуру 

или ее солевой формы, где

каждая переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, содержащий модифицированный сахар, имеет структуру  или ее солевой формы, где R^{12s} представляет собой R^s, и каждый из R^s и BA^s независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{12s} представляет собой −H, −OH, галоген, необязательно замещенный C_{1-6}алкил, необязательно замещенный C_{1-6}гетероалкил или необязательно замещенный C_{1-6}алкокси. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой −F. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, содержащий модифицированный сахар, имеет структуру  или его солевой формы, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеотид, содержащий модифицированный сахар, имеет структуру  или ее солевой формы, где R^{13s} представляет собой R^s, и каждый из R^s и BA^s независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{13s} представляет собой −H или необязательно замещенный C_1-C_6алкил. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид, содержащий модифицированный сахар, имеет структуру  или ее солевой формы, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеотид, содержащий модифицированный сахар, имеет структуру  или ее солевой формы, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления

связь представляет собой амидную связь. В некоторых вариантах осуществления BA^s представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления BA^s представляет собой необязательно замещенное или защищенное нуклеиновое основание. В некоторых вариантах осуществления BA^s представляет собой BA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновые основания, такие как BA, являются необязательно замещенными или защищенными для синтеза олигонуклеотидов. Определенные такие нуклеозиды и нуклеотиды, в том числе сахара и нуклеиновые основания, и пути их применения описаны в WO 2020/154344. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат такие нуклеозиды. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат такие нуклеозиды (в некоторых вариантах осуществления один сайт соединения (например, сайт соединения $-CH_2-$) связан с необязательно замещенным −OH, например, (−ODMTr), и один сайт соединения (например, сайт соединения кольца) связан с O, который также связан с P фосфорамидита). В некоторых вариантах осуществления один, или несколько, или каждый из ближайшего с 5'-стороны нуклеозида (например, N_1), противоположного нуклеозида (N_0) и ближайшего с 3'-стороны нуклеозида (например, N_{-1}) независимо является таким нуклеозидом.

[00761] В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой ациклический сахар, например, сахар UNA. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления 2'-положение является необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления сахар имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой −OH. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой  , где "*" указывает на атом углерода, связанный с нуклеиновым



основанием. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой , где "*" указывает на атом углерода, связанный с нуклеиновым основанием. В некоторых вариантах осуществления атом углерода связан с атомом азота нуклеинового основания и находится в конфигурации *R* (например, sm18). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит сахар, описанный в данном документе.

[00762] В некоторых вариантах осуществления сахар соединен не посредством 5'- и 3'-положений. Специалистам в данной области понятно, что в случае с такими сахарами 5' может относиться к стороне/направлению к 5'-концу олигонуклеотида, а 3' может относиться к стороне/направлению к 3'-концу олигонуклеотида.

[00763] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{1s}, R^{2s}, R^{3s}, R^{4s} и R^{5s} независимо представляет собой R^s, где R^s независимо представляет собой −H, галоген, −CN, $-N_3$, −NO, $-NO_2$, $-L^s-R'$, $-L^s-Si(R')_3$, $-L^s-OR'$, $-L^s-SR'$, $-L^s-N(R')_2$, $-O-L^s-R'$, $-O-L^s-Si(R)_3$, $-O-L^s-OR'$, $-O-L^s-SR'$ или $-O-L^s-N(R')_2$; где L^s представляет собой L^B, описанный в данном документе, и каждая другая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{1s} и R^{2s} независимо представляет собой R^s. В некоторых вариантах осуществления R^s представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления R^s не представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления L^s представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2s} и R^{4s} независимо представляет собой −H, −F, −OR, $-N(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой −H, −F, −OR, $-N(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{4s} представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} и R^{4s} образуют 2'$-O-L^s-$, где L^s представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкилен. В некоторых вариантах осуществления L^s представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^s представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$.

[00764] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R не представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-10}алифатической группы, C_{1-10}гетероалифатической группы с 1-10 гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C_{6-20}арила, 5-20-членного гетероарильного кольца с 1-10 гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20-членного

гетероциклического кольца с 1-10 гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[00765] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-30}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-20}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-15}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-10}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный гексил, пентил, бутил, пропил, этил или метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный гексил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный пентил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный бутил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный пропил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный этил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой гексил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой пентил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой бутил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой втор-бутил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-(CH_2)_2OCH_3$.

[00766] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой фенил.

[00767] В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой 2'-модификацию, описанную в настоящем изобретении, и R^{4s} представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой −OR, где R не представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой −F. В

некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой −OMe. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой $-OCH_2CH_2CH_3$, например, в различных X_{eo}, используемых в таблице 1 (X представляет собой m5C, T, G, A и т. д.). В некоторых вариантах осуществления R^{2s} выбран из −H, −F и −OR, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} выбран из −H, −F и −OMe.

[00768] В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой бициклический сахар, например, сахара, в которых R^{2s} и R^{4s} взяты с образованием необязательно замещенного кольца, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления сахар выбран из сахаров LNA, сахаров BNA, сахаров cEt и т. д. В некоторых вариантах осуществления мостик расположен между 2'- и 4'-атомами углерода (что соответствует R^{2s} и R^{4s}, взятым вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного кольца, как описано в данном документе). В некоторых вариантах осуществления мостик представляет собой $2'-L^a-L^b-4'$, где L^a представляет собой −O−, −S− или N(R), и L^b представляет собой необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4}алифатическую цепь, например, метилен.

[00769] В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой 2'-OMe-, 2'-MOE-, 2'-F-сахар, сахар LNA (запертой нуклеиновой кислоты), сахар ENA (нуклеиновой кислоты с этиленовым мостиком), сахар BNA(NMe) (нуклеиновой кислоты с метиламиновым мостиком), сахар 2'-F ANA (2'-F-арабинозный), альфа-ДНК (альфа-D-рибозный), 2'/5'-ODN (например, 2'/5'-связанного олигонуклеотида), Inv (инвертированный сахар, например, инвертированную дезоксирибозу), AmR (аминорибозный), ThioR (тиорибозный), HNA (гексозонуклеиновой кислоты), CeNA (циклогексеннуклеиновой кислоты) или MOR (морфолиновой нуклеиновой кислоты).

[00770] Специалистам в данной области после прочтения настоящего изобретения будет понятно, что различные типы модификаций сахаров известны и могут использоваться согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления модификация сахара представляет собой 2'-модификацию (например, R^{2s}). В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой 2'-OR, где R не представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой 2'-

OMe. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой $-O-L^b-$ или $-L^b-L^b-$, который соединяет 2'-атом углерода сахарного фрагмента с другим стомом углерода сахарного фрагмента. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой 2'$-O-L^b-$4' или 2'$-L^b-L^b-$4', который соединяет 2'-атом углерода сахарного фрагмента с 4'-атомом углерода сахарного фрагмента. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой S-cEt. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой сахар LNA. В некоторых вариантах осуществления $-L^b-$ представляет собой $-C(R)_2-$. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой (C2$-O-C(R)_2-$C4), где каждый R независимо является таким, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой LNA-модификацию сахара (C2$-O-CH_2-$C4). В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой (C2$-O-CHR-$C4), где R является таким, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой (C2$-O-$(*R*)-CHR$-$C4), где R является таким, как описано в настоящем изобретении, и не представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой (C2$-O-$(*S*)-CHR$-$C4), где R является таким, как описано в настоящем изобретении, и не представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой незамещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой (C2$-O-CHR-$C4), где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой (C2$-O-CHR-$C4), где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой (C2$-O-CHR-$C4), где R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой (C2$-O-CHR-$C4), где R представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой (C2$-O-$(*R*)-CHR$-$C4), где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой (C2$-O-$(*R*)-CHR$-$C4), где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах

осуществления 2'-модификация представляет собой (C2−O−(*R*)-CHR−C4), где R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой (C2−O−(*R*)-CHR−C4), где R представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой (C2−O−(*S*)-CHR−C4), где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой (C2−O−(*S*)-CHR−C4), где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой (C2−O−(*S*)-CHR−C4), где R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой (C2−O−(*S*)-CHR−C4), где R представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой C2−O−(*R*)-$CH(CH_2CH_3)$−C4. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой C2−O−(*S*)-$CH(CH_2CH_3)$−C4. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой сахар природной РНК. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой необязательно замещенный сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой сахар природной ДНК, необязательно замещенный в 2'-положении. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой сахар природной ДНК, замещенный в 2'-положении (имеющий 2'-модификацию). В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой сахар природной ДНК, модифицированный в 2'-положении (имеющий 2'-модификацию).

[00771] В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой необязательно замещенную рибозу или дезоксирибозу. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой необязательно модифицированную рибозу или дезоксирибозу, где одна или несколько гидроксильных групп рибозного или дезоксирибозного фрагмента необязательно и независимо заменены на галоген, R', –$N(R')_2$, –OR' или –SR', где каждый R' является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой необязательно замещенную дезоксирибозу, где 2'-положение дезоксирибозы является необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой необязательно замещенную дезоксирибозу, где 2'-положение дезоксирибозы необязательно замещено галогеном, R', –$N(R')_2$, –OR' или –SR', где каждый R' независимо описан в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой необязательно замещенную дезоксирибозу, где 2'-положение дезоксирибозы необязательно замещено галогеном. В некоторых вариантах

осуществления сахар представляет собой необязательно замещенную дезоксирибозу, где 2'-положение дезоксирибозы необязательно замещено одним или несколькими –F. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой необязательно замещенную дезоксирибозу, где 2'-положение дезоксирибозы необязательно замещено –OR', где каждый R' независимо описан в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой необязательно замещенную дезоксирибозу, где 2'-положение дезоксирибозы необязательно замещено –OR', где каждый R' независимо представляет собой необязательно замещенную C_1–C_6алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой необязательно замещенную дезоксирибозу, где 2'-положение дезоксирибозы необязательно замещено –OR', где каждый R' независимо представляет собой необязательно замещенный C_1–C_6алкил. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой необязательно замещенную дезоксирибозу, где 2'-положение дезоксирибозы необязательно замещено –OMe. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой необязательно замещенную дезоксирибозу, где 2'-положение дезоксирибозы необязательно замещено –O–метоксиэтилом.

[00772] В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат один или несколько модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат один или несколько модифицированных сахаров и один или несколько природных сахаров.

[00773] Примеры бициклических сахаров включают сахара альфа-L-метиленокси-(4'-CH_2-O-2'-) LNA, бета-D-метиленокси- (4'-CH_2-O-2'-) LNA, этиленокси (4'-$(CH_2)_2$-O-2'-) LNA, аминоокси- (4' -CH_2-O-N(R)-2'-) LNA и оксиамино- (4'-CH_2-N(R)-O-2'-) LNA. В некоторых вариантах осуществления бициклический сахар, например, сахар LNA или BNA, представляет собой сахар, содержащий по меньшей мере один мостик между двумя атомами углерода в сахаре. В некоторых вариантах осуществления бициклический сахар в нуклеозиде может иметь стереохимические конфигурации альфа-L-рибофуранозы или бета-D-рибофуранозы.

[00774] В некоторых вариантах осуществления бициклический сахар может дополнительно задаваться изомерной конфигурацией. Например, сахар, содержащий мостик 4'-(CH_2)-O-2', может иметь альфа-L-конфигурацию или бета-D-конфигурацию. В некоторых вариантах осуществления мостик 4'-2' представляет собой -L-4'-(CH_2)-O-2', b-D-4'-CH_2-O-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2', 4'-CH_2-O-N(R')-2', 4'-CH_2-N(R')-O-2', 4'-CH(R')-O-2', 4'-$CH(CH_3)$-O-2', 4'-CH_2-S-2', 4'-CH_2-N(R')-2', 4'-CH_2-CH(R')-2', 4'-CH_2-$CH(CH_3)$-2' и 4'-$(CH_2)_3$-2', где каждый R' является таким, как описано в настоящем изобретении. В

некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой −H, защитную группу или необязательно замещенный C_1-C_{12}алкил. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой −H или необязательно замещенный C_1-C_{12}алкил.

[00775] В некоторых вариантах осуществления бициклический сахар представляет собой сахар альфа-L-метиленокси- (4'-CH_2-O-2’-) BNA, бета-D-метиленокси- (4'-CH_2-O-2’-) BNA, этиленокси- (4'-$(CH_2)_2$-O-2’-) BNA, аминоокси- (4'-CH_2-O-N(R)-2’-) BNA, оксиамино- (4'-CH_2-N(R)-O-2’-) BNA, метил(метиленокси)- (4'-$CH(CH_3)$-O-2’-) BNA (также называемой затрудненной этилом или cEt), метилентио- (4'-CH_2-S-2’-) BNA, метиленамино- (4'-CH_2-N(R)-2’-) BNA, метилкарбоциклической (4'-CH_2-$CH(CH_3)$-2’-) BNA, пропиленкарбоциклической (4'-$(CH_2)_3$-2’-) BNA или винил-BNA.

[00776] В некоторых вариантах осуществления модификация сахара представляет собой модификацию, описанную в US 9006198. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар описан в US 9006198. В некоторых вариантах осуществления модификация сахара представляет собой модификацию, описанную в US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/032612, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом модификации сахаров и модифицированные сахара из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки.

[00777] В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой сахар, описанный в US 5658873, US 5118800, US 5393878, US 5514785, US 5627053, US 7034133; 7084125, US 7399845, US 5319080, US 5591722, US 5597909, US 5466786, US 6268490, US 6525191, US 5519134, US 5576427, US 6794499, US 6998484, US 7053207, US 4981957, US 5359044, US 6770748, US 7427672, US 5446137, US 6670461, US 7569686, US 7741457, US 8022193, US 8030467, US 8278425, US 5610300, US 5646265, US 8278426, US 5567811, US 5700920, US 8278283, US 5639873, US 5670633, US 8314227, US 2008/0039618, US 2009/0012281, WO 2021/030778, WO 2020/154344, WO 2020/154343, WO 2020/154342, WO 2020/165077, WO 2020/201406, WO 2020/216637 или WO 2020/252376.

[00778] В некоторых вариантах осуществления модификация сахара представляет собой 2’-OMe, 2’-MOE, 2’-LNA, 2’-F, 5’-винил или S-cEt. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой сахар FRNA, FANA или морфолиновой нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления

олигонуклеотид содержит аналог нуклеиновой кислоты, например, GNA, LNA, PNA, TNA, F-HNA (F-THP или 3'-фтортетрагидропиран), MNA (маннит-нуклеиновую кислоту, например, описанную в Leumann 2002 Bioorg. Med. Chem. 10: 841-854), ANA (анит-нуклеиновую кислоту) или морфолиновую нуклеиновую кислоту или ее часть. В некоторых вариантах осуществления сахар является таким, как в гибких нуклеиновых кислотах или серинол-нуклеиновых кислотах. В некоторых вариантах осуществления модификация сахара означает замену природного сахара другим циклическим или ациклическим фрагментом. Примеры таких фрагментов широко известны из уровня техники, например, используемые в морфолиновых, гликолевых нуклеиновых кислотах и т .д., и могут использоваться в соответствии с настоящим изобретением. Как понятно специалистам в данной области, при использовании с модифицированными сахарами в некоторых вариантах осуществления межнуклеотидные связи могут быть модифицированными, например, как в морфолиновых нуклеиновых кислотах, PNA и т. д. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой сахар (R)-GNA. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой сахар (S)-GNA. В некоторых вариантах осуществления в качестве N_{-1}, N_0 и/или N_1 используется нуклеозид, содержащий сахар GNA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой нуклеозид, содержащий сахар GNA. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой сахар LNA. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой ациклический сахар. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой сахар UNA. В некоторых вариантах осуществления в качестве N_{-1}, N_0 и/или N_1 используется нуклеозид, содержащий сахар UNA. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой нуклеозид, содержащий сахар UNA. В некоторых вариантах осуществления нуклеозид представляет собой нуклеозид с удаленным азотистым основанием. В некоторых вариантах осуществления в качестве N_{-1}, N_0 и/или N_1 используется сахар с удаленным азотистым основанием. В некоторых вариантах осуществления N_0 представляет собой нуклеозид, содержащий сахар с удаленным азотистым основанием.

[00779] В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой 6'-модифицированный бициклический сахар, который характеризуется (R)- либо (S)-хиральностью по 6-положению, например, описанный в US 7399845. В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой 5'-модифицированный бициклический сахар, который характеризуется (R)- либо (S)-хиральностью по 5-положению, например, описанный в US 20070287831.

[00780] В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар содержит один или несколько заместителей в 2'-положении (обычно один заместитель, и часто в аксиальном положении), независимо выбранных из –F; $–CF_3$, –CN, $–N_3$, –NO, $–NO_2$, –OR', –SR' или $–N(R')_2$, где каждый R' независимо описан в настоящем изобретении; $–O–(C_1–C_{10}$алкил), $–S–(C_1–C_{10}$алкил), $–NH–(C_1–C_{10}$алкил) или $–N(C_1–C_{10}$алкил$)_2$; $–O–(C_2–C_{10}$алкенил), $–S–(C_2–C_{10}$алкенил), $–NH–(C_2–C_{10}$алкенил) или $–N(C_2–C_{10}$алкенил$)_2$; $–O–(C_2–C_{10}$алкинил), $–S–(C_2–C_{10}$алкинил), $–NH–(C_2–C_{10}$алкинил) или $–N(C_2–C_{10}$алкинил$)_2$; или –O—($C_1–C_{10}$алкилен)–O—($C_1–C_{10}$алкил), $–O–(C_1–C_{10}$алкилен)–NH–($C_1–C_{10}$алкил), или $–O–(C_1–C_{10}$алкилен)–$NH(C_1–C_{10}$алкил$)_2$, $–NH–(C_1–C_{10}$алкилен)–O–($C_1–C_{10}$алкил), или $–N(C_1–C_{10}$алкил)–($C_1–C_{10}$алкилен)–O–($C_1–C_{10}$алкил), где каждый из алкила, алкилена, алкенила и алкинила является независимо и необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления заместитель представляет собой $–O(CH_2)_nOCH_3$, $–O(CH_2)_nNH_2$, MOE, DMAOE или DMAEOE, где n составляет от 1 до приблизительно 10. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой сахар, описанный в WO 2001/088198 и Martin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар содержит одну или несколько групп, выбранных из замещенной силильной группы, группы, расщепляющей РНК, репортерной группы, флуоресцентной метки, интеркалятора, группы для улучшения фармакокинетических свойств нуклеиновой кислоты, группы для улучшения фармакодинамических свойств нуклеиновой кислоты или других заместителей, имеющих аналогичные свойства. В некоторых вариантах осуществления модификации выполнены в одном или нескольких из 2'-, 3'-, 4'- или 5'-положений, в том числе в 3'-положении сахара в 3'-концевом нуклеозиде или в 5'-положении в 5'-концевом нуклеозиде.

[00781] В некоторых вариантах осуществления 2'-OH рибозы заменен группой, выбранной из –H, –F; $–CF_3$, –CN, $–N_3$, –NO, $–NO_2$, –OR', –SR' или $–N(R')_2$, где каждый R' независимо описан в настоящем изобретении; $–O–(C_1–C_{10}$алкил), $–S–(C_1–C_{10}$алкил), $–NH–(C_1–C_{10}$алкил) или $–N(C_1–C_{10}$алкил$)_2$; $–O–(C_2–C_{10}$алкенил), $–S–(C_2–C_{10}$алкенил), $–NH–(C_2–C_{10}$алкенил) или $–N(C_2–C_{10}$алкенил$)_2$; $–O–(C_2–C_{10}$алкинил), $–S–(C_2–C_{10}$алкинил), $–NH–(C_2–C_{10}$алкинил), или $–N(C_2–C_{10}$алкинил$)_2$; или $–O–(C_1–C_{10}$алкилен)–O—($C_1–C_{10}$алкил), $–O–(C_1–C_{10}$алкилен)–NH–($C_1–C_{10}$алкил), или $–O–(C_1–C_{10}$алкилен)–$NH(C_1–C_{10}$алкил$)_2$, $–NH–(C_1–C_{10}$алкилен)–O–($C_1–C_{10}$алкил), или $–N(C_1–C_{10}$алкил)–($C_1–C_{10}$алкилен)–O–($C_1–C_{10}$алкил), где каждый из алкила, алкилена, алкенила и алкинила независимо и необязательно является замещенным. В некоторых вариантах осуществления 2'–OH заменен на –H (что приводит к дезоксирибозе). В некоторых вариантах осуществления 2'–OH заменен на –F. В некоторых вариантах осуществления 2'–OH заменен на –OR'. В

некоторых вариантах осуществления 2’–OH заменен на –OMe. В некоторых вариантах осуществления 2’–OH заменен на $–OCH_2CH_2OMe$.

[00782] В некоторых вариантах осуществления модификация сахара представляет собой 2’-модификацию. Обычно используемые 2’-модификации включают без ограничения 2’–OR, где R не представляет собой водород и является таким, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления модификация представляет собой 2’−OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления модификация представляет собой 2’−OR, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления модификация представляет собой 2’−OMe. В некоторых вариантах осуществления модификация представляет собой 2’-MOE. В некоторых вариантах осуществления 2’-модификация представляет собой S-cEt. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой сахар LNA. В некоторых вариантах осуществления 2’-модификация представляет собой −F. В некоторых вариантах осуществления 2’-модификация представляет собой FANA. В некоторых вариантах осуществления 2’-модификация представляет собой FRNA. В некоторых вариантах осуществления модификация сахара представляет собой 5’-модификацию, например, 5’-Me. В некоторых вариантах осуществления модификация сахара означает изменение размера сахарного кольца. В некоторых вариантах осуществления модификация сахара представляет собой сахарный фрагмент в FHNA.

[00783] В некоторых вариантах осуществления модификация сахара означает замену сахарного фрагмента другим циклическим или ациклическим фрагментом. Примеры таких фрагментов широко известны из уровня техники, в том числе без ограничения фрагменты, используемые в морфолиновых (необязательно с их фосфодиамидатной связью), гликолевых нуклеиновых кислотах и т. д.

[00784] В некоторых вариантах осуществления один или несколько сахаров олигонуклеотида являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар содержит 2’-модификацию. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар независимо содержит 2’-модификацию. В некоторых вариантах осуществления 2’-модификация представляет собой 2’-OR. В некоторых вариантах осуществления 2’-модификация представляет собой 2’-OMe. В некоторых вариантах осуществления 2’-модификация представляет собой 2’-MOE. В некоторых вариантах осуществления 2’-модификация представляет собой LNA-модификацию сахара. В некоторых вариантах осуществления 2’-модификация представляет собой 2’-F. В некоторых вариантах осуществления каждая модификация

сахара независимо представляет собой 2'-модификацию. В некоторых вариантах осуществления каждая модификация сахара независимо представляет собой 2'-OR или 2'-F. В некоторых вариантах осуществления каждая модификация сахара независимо представляет собой 2'-OR или 2'-F, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления каждая модификация сахара независимо представляет собой 2'-OR или 2'-F, где по меньшей мере одна из них представляет собой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления каждая модификация сахара независимо представляет собой 2'-OR или 2'-F, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил, и где по меньшей мере одна из них представляет собой 2'-OR. В некоторых вариантах осуществления каждая модификация сахара независимо представляет собой 2'-OR или 2'-F, где по меньшей мере одна из них представляет собой 2'-F, и по меньшей мере одна из них представляет собой 2'-OR. В некоторых вариантах осуществления каждая модификация сахара независимо представляет собой 2'-OR или 2'-F, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил, и где по меньшей мере одна из них представляет собой 2'-F, и по меньшей мере одна из них представляет собой 2'-OR. В некоторых вариантах осуществления каждая модификация сахара независимо представляет собой 2'-OR. В некоторых вариантах осуществления каждая модификация сахара независимо представляет собой 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления каждая модификация сахара представляет собой 2'-OMe. В некоторых вариантах осуществления каждая модификация сахара представляет собой 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления каждая модификация сахара независимо представляет собой 2'-OMe или 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления каждая модификация сахара независимо представляет собой 2'-OMe, 2'-MOE или сахар LNA.

[00785] Модифицированные сахара содержат циклобутильные или циклопентильные фрагменты вместо пентофуранозильного сахара. Иллюстративные примеры таких модифицированных сахаров включают сахара, описанные в US 4981957, US 5118800, US 5319080 или US 5359044. В некоторых вариантах осуществления атом кислорода в пределах рибозного кольца заменен на атом азота, серы, селена или углерода. В некоторых вариантах осуществления −O− заменен на −N(R')−, −S−, −Se− или $-C(R')_2-$. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой модифицированную рибозу, где атом кислорода в пределах рибозного кольца заменен на атом азота, и где атом азота необязательно замещен алкильной группой (например, метилом, этилом, изопропилом и т. д.).

[00786] Неограничивающим примером модифицированных сахаров является

глицерин, который является частью глицериновых нуклеиновых кислот (GNA), например, описанных в Zhang, R et al., J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 5846-5847; Zhang L, et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 4174-4175 и Tsai CH et al., PNAS, 2007, 14598-14603.

[00787] В основе гибкой нуклеиновой кислоты (FNA) лежит смешанный ацеталь-аминаль формилглицерина, например, описанный в Joyce GF et al., PNAS, 1987, 84, 4398-4402 и Heuberger BD and Switzer C, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 412-413.

[00788] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид и/или его модифицированный нуклеозид содержит сахар или модифицированный сахар, описанный в WO 2018/022473, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом сахара и модифицированные сахара основания из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки.

[00789] В некоторых вариантах осуществления одна или несколько гидроксильных групп в сахаре необязательно и независимо заменены на галоген, R' $-N(R')_2$, $-OR'$ или $-SR'$, где каждый R' независимо описан в настоящем изобретении.

[00790] В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеозид представляет собой любой модифицированный нуклеозид, описанный в WO 2018/022473, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом модифицированные нуклеозиды из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки.

[00791] В некоторых вариантах осуществления модификация сахара представляет собой 5'-винил (R или S), 5'-метил (R или S), 2'-SH, 2'-F, 2'-OCH_3, 2'-OCH_2CH_3, 2'-OCH_2CH_2F или 2'-$O(CH_2)_{20}CH_3$. В некоторых вариантах осуществления заместитель в 2'-положении, например, 2'-модификация, представляет собой аллил, амино, азидо, тио, O-аллил, O-C_1-C_{10}алкил, OCF_3, OCH_2F, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2$-O-$N(R_m)(R_n)$, O-CH_2-C(=O)-$N(R_m)(R_n)$ и O-CH_2-C(=O)-$N(R_l)$-$(CH_2)_2$-$N(R_m)(R_n)$, где каждый аллил, амино и алкил является необязательно замещенным, и каждый из R_l, R_m и R_n независимо представляет собой R', описанный в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления каждый из R_l, R_m и R_n независимо представляет собой −H или необязательно замещенный C_1-C_{10}алкил.

[00792] В некоторых вариантах осуществления бициклические сахара содержат мостик, например, $-L^b-L^b-$, $-L-$ и т. д., между двумя атомами углерода сахара, например,

между 4'- и 2'- атомами углерода рибозильного кольца. В некоторых вариантах осуществления мостик представляет собой 4'−(CH_2)−O−2' (например, в сахарах LNA), 4'−(CH_2)−S−2', 4'−(CH_2)$_2$−O−2' (например, в сахарах ENA), 4'−CH(R')−O−2' (например, 4'−CH(CH_3)−O−2', 4'−CH(CH_2OCH_3)−O−2' и примеры в US 7399845 и т. д.), 4'−CH(R')$_2$−O−2' (например, 4'−C(CH_3)(CH_3)−O−2' и примеры в WO 2009006478 и т. д.), 4'-CH_2-N(OR')-2' (например, 4'-CH_2-N(OCH_3)-2', примеры в WO 2008150729 и т. д.), 4'−CH_2−O−N(R')−2' (например, 4'−CH_2−O−N(CH_3)−2', примеры в US 20040171570 и т. д.), 4'−CH_2−N(R')−O−2' [например, где R представляет собой −H, C_1-C_{12}алкил или защитную группу (например, см. US 7427672)], 4'−C(R')$_2$−C(H)(R')−2' (например, 4'−CH_2−C(H)(CH_3)−2', примеры в Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134 и т. д.) или 4'−C(R')$_2$−C(=C(R')$_2$)−2' (например, 4'−CH_2−C(=CH_2)−2', примеры в WO 2008154401 и т. д.).

[00793] В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой тетрагидропиран или THP-сахар. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеозид представляет собой тетрагидропирановый нуклеозид или THP-нуклеозид, который представляет собой нуклеозид с шестичленным тетрагидропирановым сахаром, замещающим пентофуранозильный остаток в типичных природных нуклеозидах. THP-сахара и/или нуклеозиды включают те, окоторые используются в гексит-нуклеиновой кислоте (HNA), анит-нуклеиновой кислоте (ANA), маннит-нуклеиновой кислоте (MNA) (описанных, например, в Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841-854) или фтор-HNA (F-HNA).

[00794] В некоторых вариантах осуществления сахара содержат кольца с более чем 5 атомами и/или более чем одним гетероатомом, например, морфолиновые сахара, которые описаны, например, в Braasch et al., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510; US 5698685; US 5166315; US 5185444; US 5034506 и т. д.

[00795] Как будет понятно специалистам в данной области, модификации сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей и т. д. могут использоваться и зачастую используются в комбинации в олигонуклеотидах, например, см. различные олигонуклеотиды, указанные в таблице 1.

[00796] В некоторых вариантах осуществления нуклеозид имеет шестичленный циклогексенил вместо пентофуранозильного остатка во встречающихся в природе нуклеозидах. Примеры циклогексенильных нуклеозидов, их получение и пути применения описаны, например, в WO 2010036696; Robeyns et al., J. Am. Chem. Soc., 2008, 130(6), 1979-1984; Horvath et al., Tetrahedron Letters, 2007, 48, 3621-3623; Nauwelaerts et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(30), 9340-9348; Gu et al., Nucleosides, Nucleotides & Nucleic

Acids, 2005, 24(5-7), 993-998; Nauwelaerts et al., Nucleic Acids Research, 2005, 33(8), 2452-2463; Robeyns et al., Acta Crystallographica, Section F: Structural Biology and Crystallization Communications, 2005, F61(6), 585-586; Gu et al., Tetrahedron, 2004, 60(9), 2111-2123; Gu et al., Oligonucleotides, 2003, 13(6), 479-489; Wang et al., J. Org. Chem., 2003, 68, 4499-4505; Verbeure et al., Nucleic Acids Research, 2001, 29(24), 4941-4947; Wang et al., J. Org. Chem., 2001, 66, 8478-82; Wang et al., Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2001, 20(4-7), 785-788; Wang et al., J. Am. Chem., 2000, 122, 8595-8602; WO 2006047842; WO 2001049687 и т. д.

[00797] Многие моноциклические, бициклические и трициклические кольцевые системы применимы в качестве заменителей сахаров (модифицированных сахаров) и могут использоваться в соответствии с настоящим изобретением. См., например, Leumann, Christian J. Bioorg. & Med. Chem., 2002, 10, 841-854. Такие кольцевые системы можно подвергать различным дополнительным заменам для дополнительного улучшения их свойств и/или форм активности.

[00798] В некоторых вариантах осуществления 2'-модифицированный сахар представляет собой фуранозильный сахар, модифицированный в 2' положении. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой галоген, −R' (где R' не представляет собой −H), −OR' (где R' не представляет собой −H), −SR', $-N(R')_2$, необязательно замещенный $-CH_2-CH=CH_2$, необязательно замещенный алкенил или необязательно замещенный алкинил. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификации выбраны из $-O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $-O(CH_2)_nNH_2$, $-O(CH_2)_nCH_3$, $-O(CH_2)_nF$, $-O(CH_2)_nONH_2$, $-OCH_2C(=O)N(H)CH_3$ и $-O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3]_2$, где каждый n и m независимо составляет от 1 до приблизительно 10. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой необязательно замещенный C_1-C_{12}алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный алкарил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный −O−алкарил, необязательно замещенный −O−аралкил, −SH, $-SCH_3$, −OCN, −Cl, −Br, −CN, −F, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-ONO_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NH_2$, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкарил, необязательно замещенный аминоалкиламино, необязательно замещенный полиалкиламино, замещенный силил, репортерную группу, интеркалятор, группу для улучшения фармакокинетических свойств, группу для улучшения фармакодинамических свойств и другие заместители. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой 2'-MOE-модификацию (например, см. Baker et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 11944-12000). Сообщалось, что в некоторых случаях 2'-MOE-модификация

характеризовалась улучшенной аффинностью связывания по сравнению с немодифицированными сахарами и некоторыми другими модификациями нуклеозидов, такими как 2'-O-метил, 2'-O-пропил и 2'-O-аминопропил. Также сообщалось, что олигонуклеотиды с 2'-MOE-модификацией способны ингибировать экспрессию генов с перспективными признаками для применения in vivo (см., например, Martin, Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504; Altmann et al., Chimia, 1996, 50, 168-176; Altmann et al., Biochem. Soc. Trans., 1996, 24, 630-637 и Altmann et al., Nucleosides Nucleotides, 1997, 16, 917-926; и т. д.).

[00799] В некоторых вариантах осуществления 2'-модифицированный или 2'-замещенный сахар или нуклеозид представляет собой сахар или нуклеозид, содержащий заместитель в 2'-положении сахара, отличный от −H (который, как правило, не считается заместителем) или −OH. В некоторых вариантах осуществления 2'-модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар, содержащий мостик, соединяющий два атома углерода кольца сахара, один из которых является 2'-атомом углерода. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация не является мостиковой, например, представляет собой аллил, амино, азидо, тио, необязательно замещенный −O−аллил, необязательно замещенный $-O-C_1-C_{10}$алкил, $-OCF_3$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $2'-O(CH_2)_2SCH_3$, $-O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$ или $-OCH_2C(=O)N(R_m)(R_n)$, где каждый R_m и R_n независимо представляет собой −H или необязательно замещенный C_1-C_{10}алкил.

[00800] Определенные модифицированные сахара, их получение и пути применения описаны в US 4981957, US 5118800, US 5319080, US 5359044, US 5393878, US 5446137, US 5466786, US 5514785, US 5519134, US 5567811, US 5576427, US 5591722, US 5597909, US 5610300, US 5627053, US 5639873, US 5646265, US 5670633, US 5700920, US 5792847, US 6600032 и WO 2005121371.

[00801] В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой сахар N-метонакарба, LNA, cMOE BNA, cEt BNA, □-L-LNA или родственных аналогов, HNA, Me-ANA, MOE-ANA, Ara-FHNA, FHNA, R-6'-Me-FHNA, S-6'-Me-FHNA, ENA или c-ANA. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой C3-амидную связь (например, сахар, который имеет амидную модификацию, присоединенную к C3'-атому, Mutisya et al. 2014 Nucleic Acids Res. 2014 Jun 1; 42(10): 6542–6551), формацетальную, тиоформацетальную связь, связь MMI [например, метилен(метилимино), Peoc'h et al. 2006 Nucleosides and Nucleotides 16 (7-9)], связь PMO (морфолиновой нуклеиновой кислоты с фосфородиамидатной связью) (которая соединяет два сахара) или связь PNA (пептидной нуклеиновой кислоты). В некоторых вариантах осуществления примеры межнуклеотидных связей и/или сахаров описаны в

Allerson et al. 2005 J. Med. Chem. 48: 901-4; BMCL 2011 21: 1122; BMCL 2011 21: 588; BMCL 2012 22: 296; Chattopadhyaya et al. 2007 J. Am. Chem. Soc. 129: 8362; Chem. Bio. Chem. 2013 14: 58; Curr. Prot. Nucl. Acids Chem. 2011 1.24.1; Egli et al. 2011 J. Am. Chem. Soc. 133: 16642; Hendrix et al. 1997 Chem. Eur. J. 3: 110; Hyrup et al. 1996 Bioorg. Med. Chem. 4: 5; Imanishi 1997 Tet. Lett. 38: 8735; J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143; J. Med. Chem. 2009 52: 10; J. Org. Chem. 2010 75: 1589; Jepsen et al. 2004 Oligo. 14: 130-146; Jones et al. J. Org. Chem. 1993, 58, 2983; Jung et al. 2014 ACIEE 53: 9893; Kodama et al. 2014 AGDS; Koizumi 2003 BMC 11: 2211; Koizumi et al. 2003 Nuc. Acids Res. 12: 3267-3273; Koshkin et al. 1998 Tetrahedron 54: 3607-3630; Kumar et al. 1998 Bioo. Med. Chem. Let. 8: 2219-2222; Lauritsen et al. 2002 Chem. Comm. 5: 530-531; Lauritsen et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13: 253-256; Lima et al. 2012 Cell 150: 883-894; Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226; Migawa et al. 2013 Org. Lett. 15: 4316; Mol. Ther. Nucl. Acids 2012 1: e47; Morita et al. 2001 Nucl. Acids Res. Supp. 1: 241-242; Morita et al. 2002 Bioo. Med. Chem. Lett. 12: 73-76; Morita et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 2211-2226; Murray et al. 2012 Nucl. Acids Res. 40: 6135; Nielsen et al. 1997 Chem. Soc. Rev. 73; Nielsen et al. 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1: 3423-3433; Obika et al. 1997 Tetrahedron Lett. 38 (50): 8735-8; Obika et al. 1998 Tetrahedron Lett. 39: 5401-5404; Obika et al. 2008 J. Am. Chem. Soc. 130: 4886; Obika et al. 2011 Org. Lett. 13: 6050; Oestergaard et al. 2014 JOC 79: 8877; Pallan et al. 2012 Biochem. 51: 7; Pallan et al. 2012 Chem. Comm. 48: 8195-8197; Petersen et al. 2003 TRENDS Biotech. 21: 74-81; Prakash et al. 2010 J. Med. Chem. 53: 1636; Prakash et al. 2015 Nucl. Acids Res. 43: 2993-3011; Prakash et al. 2016 Bioorg. Med. Chem. Lett. 26: 2817-2820; Rajwanshi et al. 1999 Chem. Commun. 1395-1396; Schultz et al. 1996 Nucleic Acids Res. 24: 2966; Seth et al. 2008 Nucl. Acid Sym. Ser. 52: 553; Seth et al. 2009 J. Med. Chem. 52: 10-13; Seth et al. 2010 J. Am. Chem. Soc. 132: 14942; Seth et al. 2010 J. Med. Chem. 53: 8309-8318; Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75: 1569-1581; Seth et al. 2011 BMCL 21: 4690; Seth et al. 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22: 296-299; Seth et al. 2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. 1, e47; Seth et al., Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554; Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247-1248; Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 10035-39; Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 6078-6079; Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131; Starrup et al. 2010 Nucl. Acids Res. 38: 7100; Swayze et al. 2007 Nucl. Acids Res. 35: 687; Ts'o et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220; Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338; Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006; WO 2007090071; WO 2016079181; US 6326199; US 6066500 или US 6440739.

[00802] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид или его часть (например, домен, субдомен и т. д.) характеризуются высоким уровнем 2'-F-

модифицированных сахаров, например, приблизительно 10-100% (например, приблизительно 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше или приблизительно 100%) сахаров в олигонуклеотиде или его части (например, домене, субдомене и т. д.) содержат 2'-F. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 50% или больше сахаров в олигонуклеотиде или его части содержат 2'-F. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 60% или больше сахаров в олигонуклеотиде или его части содержат 2'-F. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 70% или больше сахаров в олигонуклеотиде или его части содержат 2'-F. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 80% или больше сахаров в олигонуклеотиде или его части содержат 2'-F. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 90% или больше сахаров в олигонуклеотиде или его части содержат 2'-F. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид или его часть также содержат один или несколько сахаров, не содержащих 2'-F (например, сахаров, не содержащих модификации, и/или сахаров, содержащих другие модификации).

[00803] В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 1-95% (например, не более чем приблизительно 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и т. д.) сахаров в олигонуклеотиде или его части (например, домене, субдомене и т. д.) содержат 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления не более чем приблизительно 50% сахаров в олигонуклеотиде или его части содержат 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления ни один из сахаров в олигонуклеотиде или его части не содержит 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров в олигонуклеотиде или его части содержат 2'-MOE.

[00804] Различные дополнительные сахара, применимые при получении олигонуклеотидов или их аналогов, известны из уровня техники и могут использоваться в соответствии с настоящим изобретением.

Межнуклеотидные связи

[00805] Среди прочего, в настоящем изобретении представлены различные межнуклеотидные связи, в том числе различные модифицированные межнуклеотидные связи, которые можно использовать вместе с другими структурными элементами, например, различными сахарами, как описано в данном документе, для получения олигонуклеотидов и композиций на их основе.

[00806] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модификации оснований, модификации сахаров и/или модификации межнуклеотидных связей. В соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные

межнуклеотидные связи для связывания звеньев, содержащих нуклеиновые основания, например, нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат как одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей, так и одну или несколько природных фосфатных связей. Как широко известно специалистам в данной области, природные фосфатные связи широко встречаются в молекулах природных ДНК и РНК; они имеют структуру $-OP(O)(OH)O-$, соединяют сахара в нуклеозидах в ДНК и РНК и могут находиться в различных солевых формах, например, при физиологическом pH (приблизительно 7,4) природные фосфатные связи преимущественно существуют в солевых формах, при этом анион представляет собой $-OP(O)(O^-)O-$. Модифицированная межнуклеотидная связь или неприродная фосфатная связь представляет собой межнуклеотидную связь, которая не является природной фосфатной связью или ее солевой формой. Модифицированные межнуклеотидные связи, в зависимости от их структур, также могут находиться в своих солевых формах. Например, как понятно специалистам в данной области, фосфотиоатные межнуклеотидные связи, которые имеют структуру $-OP(O)(SH)O-$, могут находиться в различных солевых формах, например, при физиологическом pH (приблизительно 7,4), при этом анион представляет собой $-OP(O)(S^-)O-$.

[00807] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит межнуклеотидную связь, которая представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь, например, фосфотиоатную, фосфодитиоатную, метилфосфонатную, фосфорамидатную, тиофосфатную, 3'-тиофосфатную или 5'-тиофосфатную.

[00808] В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой хиральную межнуклеотидную связь, которая содержит хиральный атом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную связь. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью с точки зрения ее хирального атома фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь является стереохимически чистой с точки зрения ее хирального атома фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой

хиральностью. В некоторых вариантах осуществления паттерн хиральных центров остова содержит положения межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью и конфигурации атома фосфора в составе связи (*R*p или *S*p) в них и положения ахиральных межнуклеотидных связей (например, природных фосфатных связей) или состоит из них.

[00809] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь содержит P-модификацию, где P-модификация представляет собой модификацию по атому фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фрагмент, который не содержит фосфор, но служит для связывания двух сахаров или двух фрагментов, каждый из которых независимо содержит нуклеиновое основание, например, как в пептидной нуклеиновой кислоте (PNA).

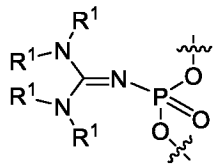
[00810] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит модифицированную межнуклеотидную связь, например, связи, имеющие структуру формулы **I**, **I-a**, **I-b** или **I-c** и описанные в данном документе и/или в WO 2018/022473, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом межнуклеотидные связи (например, связи формулы **I**, **I-a**, **I-b**, **I-c** и т. д.) из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой хиральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

[00811] В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат одну или несколько межнуклеотидных связей, не являющихся отрицательно заряженными. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой положительно заряженную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения представлены олигонуклеотиды, содержащие одну или несколько нейтральных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь имеет структуру формулы **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **I-n-4**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2**, **II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2** и т. д.

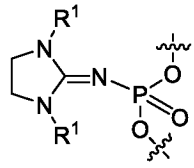
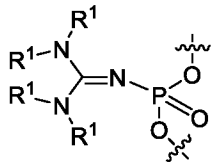
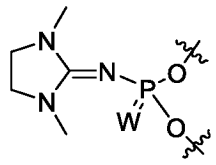
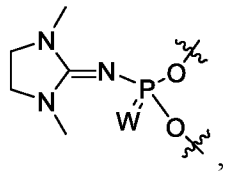
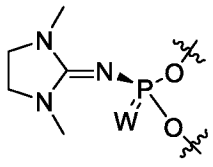
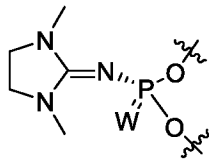
или ее солевой формы, как описано в данном документе и/или в US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/032612, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи (например, связи формулы **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **I-n-4**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2**, **II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2** и т. д. или их подходящая солевая форма) из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки.

[00812] В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь может улучшать доставку и/или формы активности (например, активность редактирования аденозина).

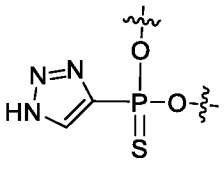
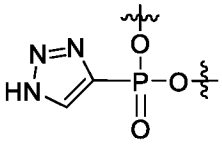
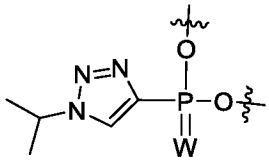
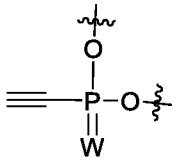
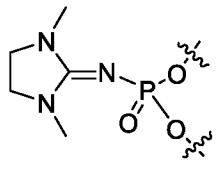
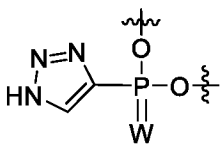
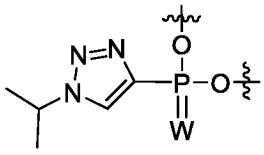
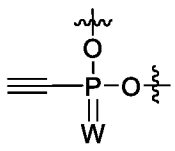
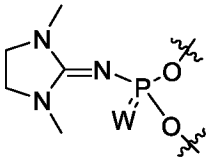
[00813] В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь (например, межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной) содержит необязательно замещенный триазолил. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь (например, межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной) содержит необязательно замещенный алкинил. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь содержит триазольный или алкиновый фрагмент. В некоторых вариантах осуществления триазольный фрагмент, например, триазолильная группа, является необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления триазольный фрагмент, например, триазолильная группа, является необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления триазольный фрагмент является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь содержит необязательно замещенный циклический гуанидиновый фрагмент. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь имеет структуру



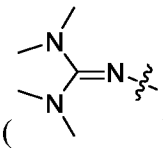
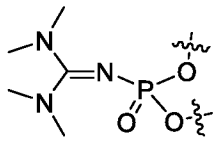
и необязательно характеризуется контролируемой хиральностью, где R^1 представляет собой −L−R', где L представляет собой L^B, как описано в данном документе, и R' является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 независимо представляет собой R'. В некоторых вариантах осуществления каждый R' независимо представляет собой R. В некоторых вариантах

осуществления два R^1 представляют собой R и взяты вместе с образованием кольца, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления два R^1 при двух разных атомах азота представляют собой R и взяты вместе с образованием кольца, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^1 независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления два R' при одном и том же атоме азота представляют собой R и взяты вместе с образованием кольца, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь имеет структуру  и необязательно характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь содержит необязательно замещенный циклический гуанидиновый фрагмент и имеет структуру  ,  или  , где W представляет собой O или S. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой стереохимией.

[00814] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, или нейтральная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, содержащую триазольный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, или межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную триазолильную группу. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, содержащая триазольный фрагмент

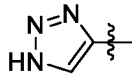
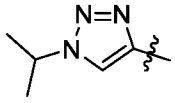
(например, необязательно замещенную триазолильную группу), имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, содержащая триазольный фрагмент, имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, содержащая триазольный фрагмент, имеет формулу  , где W представляет собой O или S. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, содержащая алкиновый фрагмент (например, необязательно замещенную алкинильную группу), имеет формулу  , где W представляет собой O или S. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, например, не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь, нейтральная межнуклеотидная связь, содержит циклический гуанидиновый фрагмент. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, содержащая циклический гуанидиновый фрагмент, имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, или нейтральная межнуклеотидная связь представляет собой или содержит структуру, выбранную из  ,  ,  ,  или , где W представляет собой O или S.

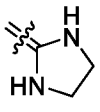
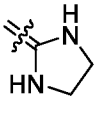
[00815] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь содержит

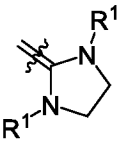
группу Tmg (). В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь содержит группу Tmg и имеет структуру  ("межнуклеотидная связь с Tmg"). В некоторых вариантах осуществления нейтральные межнуклеотидные связи включают межнуклеотидные связи PNA и PMO, а также межнуклеотидную связь Tmg.

[00816] В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь имеет структуру формулы **I**, **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **I-n-4**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2**, **II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2** и т. д. или ее солевой формы. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 3-20-членную гетероциклильную или гетероарильную группу с 1-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 3-20-членную гетероциклильную или гетероарильную группу с 1-10 гетероатомами, где по меньшей мере один гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления такая гетероциклильная или гетероарильная группа представлена 5-членным кольцом. В некоторых вариантах осуществления такая гетероциклильная или гетероарильная группа представлена 6-членным кольцом.

[00817] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 5-20-членную гетероарильную группу с 1-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 5-20-членную гетероарильную группу, содержащую 1-10 гетероатомов, где по меньшей мере один гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1-4 гетероатомов, где по меньшей мере один гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 5-членную гетероарильную группу, содержащую 1-4 гетероатома, где по меньшей мере один гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа непосредственно связана с атомом

фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную триазолильную группу. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит незамещенную триазолильную группу, например,  . В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит замещенную триазолильную группу, например,  .

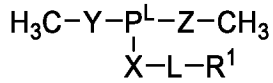
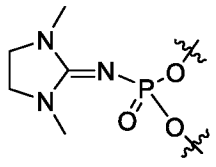
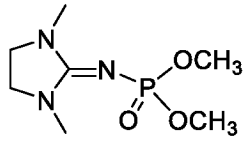
[00818] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 5-20-членную гетероциклильную группу с 1-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 5-20-членную гетероциклильную группу с 1-10 гетероатомами, где по меньшей мере один гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 5-6-членную гетероциклильную группу с 1-4 гетероатомами, где по меньшей мере один гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 5-членную гетероциклильную группу с 1-4 гетероатомами, где по меньшей мере один гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два гетероатома представляют собой атом азота. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильная группа непосредственно связана с атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильная группа связана с атомом фосфора в составе связи посредством линкера, например, =N–, если гетероциклильная группа является частью гуанидинового фрагмента, который непосредственно связан с атомом фосфора в составе связи посредством своего =N–. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную группу  . В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит замещенную группу  . В некоторых вариантах

осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь содержит группу  , где каждый R^1 независимо представляет собой −L−R. В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 независимо представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 независимо представляет собой метил.

[00819] В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь, например, межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит триазольный или алкиновый фрагмент, каждый из которых является необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь содержит триазольный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь содержит незамещенный триазольный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь содержит замещенный триазольный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь содержит алкильный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь содержит необязательно замещенную алкинильную группу. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь содержит незамещенную алкинильную группу. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь содержит замещенную алкинильную группу. В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа непосредственно связана с атомом фосфора в составе связи.

[00820] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит разные типы межнуклеотидных фосфорных связей. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид с контролируемой хиральностью содержит по меньшей мере одну природную фосфатную связь и по меньшей мере одну модифицированную (неприродную) межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну природную фосфатную связь и по меньшей мере один фосфотиоат. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну природную фосфатную связь и по меньшей мере одну межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную межнуклеотидную связь

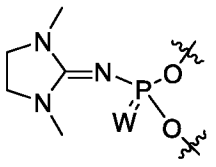
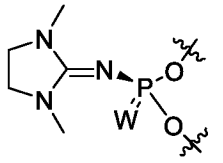
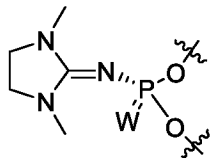
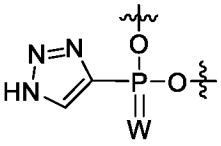
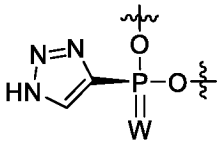
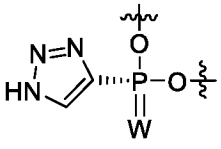
и по меньшей мере одну межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную межнуклеотидную связь, по меньшей мере одну природную фосфатную связь и по меньшей мере одну межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одну или несколько, например, 1-50, 1-40, 1-30, 1-20, 1-15, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше, не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат не более чем определенное количество не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей, например, не более чем 1, не более чем 2, не более чем 3, не более чем 4, не более чем 5, не более чем 6, не более чем 7, не более чем 8, не более чем 9, не более чем 10, не более чем 11, не более чем 12, не более чем 13, не более чем 14, не более чем 15, не более чем 16, не более чем 17, не более чем 18, не более чем 19, не более чем 20, не более чем 21, не более чем 22, не более чем 23, не более чем 24, не более чем 25, не более чем 26, не более чем 27, не более чем 28, не более чем 29 или не более чем 30 не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды не содержат не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, не является отрицательно заряженной в том смысле, что при указанном pH в водном растворе менее 50%, 40%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5% или 1% межнуклеотидных связей находится в форме отрицательно заряженной соли. В некоторых вариантах осуществления pH предусматривает pH, составляющий приблизительно 7,4. В некоторых вариантах осуществления pH составляет приблизительно 4-9. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет менее 10%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет менее 5%. В некоторых вариантах осуществления процентная доля составляет менее 1%. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной в том смысле, что нейтральная форма межнуклеотидной связи характеризуется значением pKa, которое в воде составляет более чем приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7. В некоторых вариантах осуществления pKa не составляет 7 или меньше. В некоторых вариантах осуществления pKa не составляет 6 или меньше. В некоторых вариантах осуществления pKa не составляет 5 или меньше. В некоторых вариантах осуществления pKa не составляет 4 или меньше. В некоторых вариантах осуществления pKa не составляет 3 или меньше. В

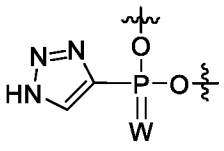
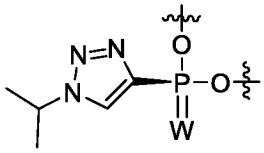
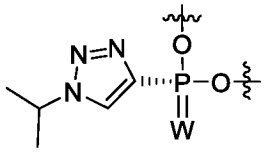
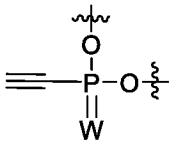
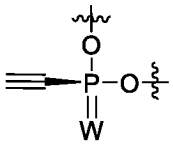
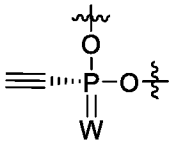
некоторых вариантах осуществления pKa не составляет 2 или меньше. В некоторых вариантах осуществления pKa не составляет 1 или меньше. В некоторых вариантах осуществления pKa нейтральной формы межнуклеотидной связи может быть представлена в виде pKa нейтральной формы соединения, имеющего структуру CH_3–межнуклеотидная связь–CH_3. Например, pKa нейтральной формы межнуклеотидной связи, имеющей структуру формулы I, может быть представлена в виде pKa нейтральной формы соединения, имеющего структуру  (где каждый из X, Y, Z независимо представляет собой –O–, –S–, –N(R')–; L представляет собой L^B, и R^1 представляет собой –L–R'), pKa  может быть представлена в виде pKa  . В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой положительно заряженную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит гуанидиновый фрагмент. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит гетероарильный основный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит триазольный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит алкинильный фрагмент.

[00821] В некоторых вариантах осуществления нейтральная межнуклеотидная связь или межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, имеет структуру любой нейтральной межнуклеотидной связи или межнуклеотидной связи, не являющейся отрицательно заряженной, описанной в любом из US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/032612, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO

2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом каждая нейтральная межнуклеотидная связь или не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь из каждого из них включена в данный документ посредством ссылки.

[00822] В некоторых вариантах осуществления каждый R' независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый R' независимо представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R' независимо представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^s представляет собой $-H$.

[00823] В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно

заряженной межнуклеотидная связь имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления W представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления нейтральная межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь, описанную выше.

[00824] В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат 1 или несколько межнуклеотидных связей формулы **I, I-a, I-b, I-c, I-n-1, I-n-2, I-n-3, I-n-4, II, II-a-1, II-a-2, II-b-1, II-b-2, II-c-1, II-c-2, II-d-1** или **II-d-2**, которые описаны в US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/032612, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032607, WO 2019/032612, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO

2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом формулы **I, I-a, I-b, I-c, I-n-1, I-n-2, I-n-3, I-n-4, II, II-a-1, II-a-2, II-b-1, II-b-2, II-c-1, II-c-2, II-d-1** или **II-d-2** или их солевые формы из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки.

[00825] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нейтральную межнуклеотидную связь и межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нейтральную межнуклеотидную связь и межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью, которая не является нейтральной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нейтральную межнуклеотидную связь и фосфотиоатную межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, содержащий одну или несколько межнуклеотидных связей, не являющихся отрицательно заряженными, и одну или несколько фосфотиоатных межнуклеотидных связей, где каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь в олигонуклеотиде независимо представляет собой межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, содержащий одну или несколько нейтральных межнуклеотидных связей и одну или несколько фосфотиоатных межнуклеотидных связей, где каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь в олигонуклеотиде независимо представляет собой межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше фосфотиоатных межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления нейтральная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления нейтральная межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) хиральных межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью и одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) хиральных межнуклеотидных связей без контролируемой хиральности. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит одну или несколько

(например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью и одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей без контролируемой хиральности (в некоторых вариантах осуществления каждая из которых независимо представляет собой n001). В некоторых вариантах осуществления нейтральная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления нейтральная межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) нейтральных межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью и одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) нейтральных межнуклеотидных связей без контролируемой хиральности (в некоторых вариантах осуществления каждая из которых независимо представляет собой n001).

[00826] Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, в настоящем изобретении отмечают, что нейтральная межнуклеотидная связь может быть более гидрофобной, чем фосфотиоатная межнуклеотидная связь (PS), которая может быть более гидрофобной, чем природная фосфатная связь (PO). Как правило, в отличие от PS или PO, нейтральная межнуклеотидная связь несет меньший заряд. Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, в настоящем изобретении отмечается, что включение одной или нескольких нейтральных межнуклеотидных связей в состав олигонуклеотида может приводить к увеличению способности олигонуклеотидов поглощаться клеткой и/или ускользать от эндосом. Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, в настоящем изобретении отмечают, что включение одной или нескольких нейтральных межнуклеотидных связей можно использовать для модулирования температуры плавления дуплексов, образующихся между олигонуклеотидом и его нуклеиновой кислотой-мишенью.

[00827] Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, в настоящем изобретении отмечают, что включение одной или нескольких не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей, например, нейтральных межнуклеотидных связей, в состав олигонуклеотида может быть способно приводить к повышению способности олигонуклеотида опосредовать функцию, такую как редактирование аденозина-мишени.

[00828] Как понятно специалистам в данной области, межнуклеотидные связи, такие как природные фосфатные связи и связи формулы **I**, **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **I-n-4**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2**, **II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2** или их солевые формы, как

правило, соединяют два нуклеозида (которые могут быть природными либо модифицированными), как описано в US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/032612, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом формулы **I, I-a, I-b, I-c, I-n-1, I-n-2, I-n-3, I-n-4, II, II-a-1, II-a-2, II-b-1, II-b-2, II-c-1, II-c-2, II-d-1, II-d-2** или их солевые формы из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки. Типичное соединение, как в природных ДНК и РНК, является таким, что межнуклеотидная связь образует связи с двумя сахарами (которые могут являться немодифицированными либо модифицированными, как описано в данном документе). Во многих вариантах осуществления, как проиллюстрировано в данном документе, межнуклеотидная связь образует связи посредством своих атомов кислорода или гетероатомов (например, Y и Z в различных формулах) с одной необязательно модифицированной рибозой или дезоксирибозой при ее 5'-атоме углерода и другой необязательно модифицированной рибозой или дезоксирибозой при ее 3'-атоме углерода. В некоторых вариантах осуществления каждое нуклеозидное звено, соединенное межнуклеотидной связью, независимо содержит нуклеиновое основание, которое независимо представляет собой необязательно замещенный A, T, C, G или U, или замещенный таутомер A, T, C, G или U, или нуклеиновое основание, содержащее необязательно замещенное гетероциклильное и/или гетероарильное кольцо с по меньшей мере одним атомом азота.

[00829] В некоторых вариантах осуществления связь имеет структуру или содержит $-Y-P^L(-X-R^L)-Z-$ или его солевую форму, где:

P^L представляет собой P, P(=W), P–>B($-L^L-R^L$)$_3$ или P^N;

W представляет собой O, N($-L^L-R^L$), S или Se;

P^N представляет собой $P=N-C(-L^L-R')(=L^N-R')$ или $P=N-L^L-R^L$;

L^N представляет собой $=N-L^{L1}-$, $=CH-L^{L1}-$, где CH является необязательно замещенным, или $=N^+(R')(Q^-)-L^{L1}-$;

Q^- представляет собой анион;

каждый из X, Y и Z независимо представляет собой –O–, –S–, $-L^L-N(-L^L-R^L)-L^L-$, $-L^L-N=C(-L^L-R^L)-L^L-$ или L^L;

каждый R^L независимо представляет собой $-L^L-N(R')_2$, $-L^L-R'$, $-N=C(-L^L-R')_2$, $-L^L-N(R')C(NR')N(R')_2$, $-L^L-N(R')C(O)N(R')_2$, углевод или один или несколько

дополнительных химических фрагментов, необязательно соединенных с помощью линкера;

каждый из L^{L1} и L^{L} независимо представляет собой L;

$-Cy^{IL}-$ представляет собой −Cy−;

каждый L независимо представляет собой ковалентную связь или двухвалентную необязательно замещенную линейную или разветвленную группу, выбранную из C_{1-30}алифатической группы и C_{1-30}гетероалифатической группы с 1-10 гетероатомами, где одно или несколько метиленовых звеньев необязательно и независимо заменены на необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6}алкилена, C_{1-6}алкенилена, —C≡C—, двухвалентной C_1–C_6гетероалифатической группы с 1-5 гетероатомами, $-C(R')_2-$, −Cy−, −O−, −S−, −S−S−, −N(R')−, −C(O)−, −C(S)−, −C(NR')−, −C(NR')N(R')−, −N(R')C(NR')N(R')−, −C(O)N(R')−, −N(R')C(O)N(R')−, −N(R')C(O)O−, −S(O)−, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, −C(O)S−, −C(O)O−, −P(O)(OR')−, −P(O)(SR')−, −P(O)(R')−, −P(O)(NR')−, −P(S)(OR')−, −P(S)(SR')−, −P(S)(R')−, −P(S)(NR')−, −P(R')−, −P(OR')−, −P(SR')−, −P(NR')−, $-P(OR')[B(R')_3]-$, −OP(O)(OR')O−, −OP(O)(SR')O−, −OP(O)(R')O−, −OP(O)(NR')O−, −OP(OR')O−, −OP(SR')O−, −OP(NR')O−, −OP(R')O−, $-OP(OR')[B(R')_3]O-$ и $-[C(R')_2C(R')_2O]n-$, где n равняется 1-50, и один или несколько атомов азота или углерода необязательно и независимо заменены на Cy^{L};

каждый −Cy− независимо представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 3-30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо с 0-10 гетероатомами;

каждый Cy^{L} независимо представляет собой необязательно замещенное трехвалентное или четырехвалентное 3-30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо с 0-10 гетероатомами;

каждый R' независимо представляет собой −R, −C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, −C(O)OR или $-S(O)_2R$;

каждый R независимо представляет собой −H или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-30}алифатической группы, C_{1-30}гетероалифатической группы с 1-10 гетероатомами, C_{6-30}арила, C_{6-30}арилалифатической группы, C_{6-30}арилгетероалифатической группы с 1-10 гетероатомами, 5-30-членного гетероарила с 1-10 гетероатомами и 3-30-членного гетероциклила с 1-10 гетероатомами, или

две группы R необязательно и независимо взяты вместе с образованием ковалентной связи, или

две или больше групп R при одном и том же атоме необязательно и независимо взяты вместе с этим атомом с образованием необязательно замещенного 3-30-членного

моноциклического, бициклического или полициклического кольца, содержащего в дополнение к указанному атому 0-10 гетероатомов; или

две или более группы R при двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, содержащего в дополнение к промежуточным атомам 0-10 гетероатомов.

[00830] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-O-P^{L}(-X-R^{L})-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-O-P(=W)(-X-R^{L})-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-O-P(=W)[-N(-L^{L}-R^{L})-R^{L}]-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-O-P(=W)(-NH-L^{L}-R^{L})-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-O-P(=W)[-N(R')_2]-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-O-P(=W)(-NHR')-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-O-P(=W)(-NHSO_2R)-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь представляет собой $-O-P(=O)(-NHSO_2CH_3)-O-$. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-O-P(=W)[-N=C(-L^{L}-R')_2]-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-O-P(=W)[-N=C[N(R')_2]_2]-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-OP(=W)(-N=C(R'')_2)-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-OP(=W)(-N(R'')_2)-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления такая межнуклеотидная

связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления такая межнуклеотидная связь представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь.

[00831] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-P^L(-X-R^L)-Z-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-P^L(-X-R^L)-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-P(=W)(-X-R^L)-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-P(=W)[-N(-L^L-R^L)-R^L]-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-P(=W)(-NH-L^L-R^L)-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-P(=W)[-N(R')_2]-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-P(=W)(-NHR')-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-P(=W)(-NHSO_2R)-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь представляет собой $-P(=O)(-NHSO_2CH_3)-O-$. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-P(=W)[-N=C(-L^L-R')_2]-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-P(=W)[-N=C[N(R')_2]_2]-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-P(=W)(-N=C(R'')_2)-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-P(=W)(-N(R'')_2)-O-$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления такая межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной

межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления такая межнуклеотидная связь представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления P в такой межнуклеотидной связи связан с N в сахаре.

[00832] В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой тиофосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь.

[00833] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько метиленовых звеньев необязательно и независимо заменены на фрагмент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L или L^L представляет собой или содержит $-SO_2-$. В некоторых вариантах осуществления L или L^L представляет собой или содержит $-SO_2N(R')-$. В некоторых вариантах осуществления L или L^L представляет собой или содержит $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L или L^L представляет собой или содержит $-C(O)O-$. В некоторых вариантах осуществления L или L^L представляет собой или содержит $-C(O)N(R')-$. В некоторых вариантах осуществления L или L^L представляет собой или содержит $-P(=W)(R')-$. В некоторых вариантах осуществления L или L^L представляет собой или содержит $-P(=O)(R')-$. В некоторых вариантах осуществления L или L^L представляет собой или содержит $-P(=S)(R')-$. В некоторых вариантах осуществления L или L^L представляет собой или содержит $-P(R')-$. В некоторых вариантах осуществления L или L^L представляет собой или содержит $-P(=W)(OR')-$. В некоторых вариантах осуществления L или L^L представляет собой или содержит $-P(=O)(OR')-$. В некоторых вариантах осуществления L или L^L представляет собой или содержит $-P(=S)(OR')-$. В некоторых вариантах осуществления L или L^L представляет собой или содержит $-P(OR')-$.

[00834] В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N(R')SO_2R^L$. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N(R')C(O)R^L$. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N(R')P(=O)(R')R^L$.

[00835] В некоторых вариантах осуществления связь, например, не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь или нейтральная межнуклеотидная связь, имеет структуру или содержит $-P(=W)(-N=C(R'')_2)-$, $-P(=W)(-N(R')SO_2R'')-$, $-P(=W)(-N(R')C(O)R'')-$, $-P(=W)(-N(R'')_2)-$, $-P(=W)(-N(R')P(O)(R'')_2)-$, $-OP(=W)(-N=C(R'')_2)O-$, $-OP(=W)(-N(R')SO_2R'')O-$, $-OP(=W)(-N(R')C(O)R'')O-$, $-OP(=W)(-N(R'')_2)O-$, $-OP(=W)(-N(R')P(O)(R'')_2)O-$, $-P(=W)(-N=C(R'')_2)O-$, $-P(=W)(-N(R')SO_2R'')O-$, $-P(=W)(-N(R')C(O)R'')O-$, $-P(=W)(-N(R'')_2)O-$ или $-P(=W)(-N(R')P(O)(R'')_2)O-$ или их солевую форму, где:

W представляет собой O или S;

каждый R” независимо представляет собой R’, −OR’, −P(=W)(R’)$_2$ или −N(R’)$_2$;

каждый R’ независимо представляет собой −R, −C(O)R, −C(O)N(R)$_2$, −C(O)OR или −S(O)$_2$R;

каждый R независимо представляет собой −H или необязательно замещенную группу, выбранную из C$_{1-30}$алифатической группы, C$_{1-30}$гетероалифатической группы с 1-10 гетероатомами, C$_{6-30}$арила, C$_{6-30}$арилалифатической группы, C$_{6-30}$арилгетероалифатической группы с 1-10 гетероатомами, 5-30-членного гетероарила с 1-10 гетероатомами и 3-30-членного гетероциклила с 1-10 гетероатомами, или

две группы R необязательно и независимо взяты вместе с образованием ковалентной связи, или

две или больше групп R при одном и том же атоме необязательно и независимо взяты вместе с этим атомом с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, содержащего в дополнение к указанному атому 0-10 гетероатомов; или

две или более группы R при двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, содержащего в дополнение к промежуточным атомам 0-10 гетероатомов.

[00836] В некоторых вариантах осуществления W представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=O)(−N=C(R”)$_2$)−, −P(=O)(−N(R’)SO$_2$R”)−, −P(=O)(−N(R’)C(O)R”)−, −P(=O)(−N(R”)$_2$)−, −P(=O)(−N(R’)P(O)(R”)$_2$)−, −OP(=O)(−N=C(R”)$_2$)O−, −OP(=O)(−N(R’)SO$_2$R”)O−, −OP(=O)(−N(R’)C(O)R”)O−, −OP(=O)(−N(R”)$_2$)O−, −OP(=O)(−N(R’)P(O)(R”)$_2$)O−, −P(=O)(−N=C(R”)$_2$)O−, −P(=O)(−N(R’)SO$_2$R”)O−, −P(=O)(−N(R’)C(O)R”)O−, −P(=O)(−N(R”)$_2$)O− или −P(=O)(−N(R’)P(O)(R”)$_2$)O− или их солевой формы. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=O)(−N=C(R”)$_2$)− −P(=O)(−N(R”)$_2$)−, −OP(=O)(−N=C(R”)$_2$)−O−, −OP(=O)(−N(R”)$_2$)−O−, −P(=O)(−N=C(R”)$_2$)−O− или −P(=O)(−N(R”)$_2$)−O− или их солевой формы. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=O)(−N=C(R”)$_2$)−O− или −OP(=O)(−N(R”)$_2$)−O− или их солевой формы. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=O)(−N=C(R”)$_2$)−O− или его солевой формы. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=O)(−N(R”)$_2$)−O− или его солевой формы. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру

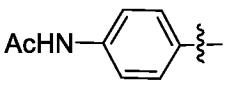
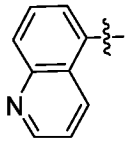
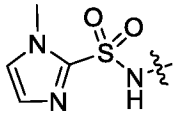
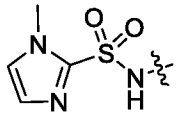
−OP(=O)(−N(R’)SO_2R”)O− или его солевой формы. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=O)(−N(R’)C(O)R”)O− или его солевой формы. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=O)(−N(R’)P(O)(R”)$_2$)O− или его солевой формы. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь представляет собой n001.

[00837] В некоторых вариантах осуществления W представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=S)(−N=C(R”)$_2$)−, −P(=S)(−N(R’)SO_2R”)−, −P(=S)(−N(R’)C(O)R”)−, −P(=S)(−N(R”)$_2$)−, −P(=S)(−N(R’)P(O)(R”)$_2$)−, −OP(=S)(−N=C(R”)$_2$)O−, −OP(=S)(−N(R’)SO_2R”)O−, −OP(=S)(−N(R’)C(O)R”)O−, −OP(=S)(−N(R”)$_2$)O−, −OP(=S)(−N(R’)P(O)(R”)$_2$)O−, −P(=S)(−N=C(R”)$_2$)O−, −P(=S)(−N(R’)SO_2R”)O−, −P(=S)(−N(R’)C(O)R”)O−, −P(=S)(−N(R”)$_2$)O− или −P(=S)(−N(R’)P(O)(R”)$_2$)O− или их солевой формы. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=S)(−N=C(R”)$_2$)− −P(=S)(−N(R”)$_2$)−, −OP(=S)(−N=C(R”)$_2$)−O−, −OP(=S)(−N(R”)$_2$)−O−, −P(=S)(−N=C(R”)$_2$)−O− или −P(=S)(−N(R”)$_2$)−O− или их солевой формы. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=S)(−N=C(R”)$_2$)−O− или −OP(=S)(−N(R”)$_2$)−O− или их солевой формы. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=S)(−N=C(R”)$_2$)−O− или его солевой формы. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=S)(−N(R”)$_2$)−O− или его солевой формы. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=S)(−N(R’)SO_2R”)O− или его солевой формы. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=S)(−N(R’)C(O)R”)O− или его солевой формы. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=S)(−N(R’)P(O)(R”)$_2$)O− или его солевой формы. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь представляет собой *n001.

[00838] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=O)(−N(R’)SO_2R”)−, где R” является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=S)(−N(R’)SO_2R”)−, где R” является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=O)(−N(R’)SO_2R”)O−, где R” является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=S)(−N(R’)SO_2R”)O−, где R” является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру

−OP(=O)(−N(R’)SO_2R”)O−, где R” является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=S)(−N(R’)SO_2R”)O−, где R” является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R’, например, в −N(R’)−, представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R”, например, в −SO_2R”, представляет собой R’, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=O)(−NHSO_2R”)−, где R” является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=S)(−NHSO_2R”)−, где R” является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=O)(−NHSO_2R”)O−, где R” является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=S)(−NHSO_2R”)O−, где R” является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=O)(−NHSO_2R”)O−, где R” является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=S)(−NHSO_2R”)O−, где R” является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления −X−R^L представляет собой −N(R’)SO_2R^L, где каждый из R’ и R^L независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой R”. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой R’. В некоторых вариантах осуществления −X−R^L представляет собой −N(R’)SO_2R”, где R’ является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления −X−R^L представляет собой −N(R’)SO_2R’, где R’ является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления −X−R^L представляет собой −NHSO_2R’, где R’ является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой R, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R”, например, в −SO_2R”, представляет

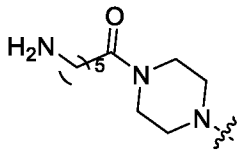
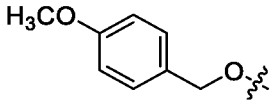
собой R. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6}алифатической группы, арила, гетероциклила и гетероарила. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный метил. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-NHSO_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный этил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CH_2CHF_2$. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CH_2CH_2OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный пропил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный бутил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-(CH_2)_6NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную линейную C_{2-20}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный линейный C_{2-20}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой линейный C_{2-20}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_1-, C_2-, C_3-, C_4-, C_5-, C_6-, C_7-, C_8-, C_9-, C_{10}-, C_{11}-, C_{12}-, C_{13}-, C_{14}-, C_{15}-, C_{16}-, C_{17}-, C_{18}-, C_{19}- или C_{20}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_1-, C_2-, C_3-, C_4-, C_5-, C_6-, C_7-, C_8-, C_9-, C_{10}-, C_{11}-, C_{12}-, C_{13}-, C_{14}-, C_{15}-, C_{16}-, C_{17}-, C_{18}-, C_{19}- или C_{20}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный линейный C_1-, C_2-, C_3-, C_4-, C_5-, C_6-, C_7-, C_8-, C_9-, C_{10}-, C_{11}-, C_{12}-, C_{13}-, C_{14}-, C_{15}-, C_{16}-, C_{17}-, C_{18}-, C_{19}- или C_{20}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой линейный C_1-, C_2-, C_3-, C_4-, C_5-, C_6-, C_7-, C_8-, C_9-, C_{10}-, C_{11}-, C_{12}-, C_{13}-, C_{14}-, C_{15}-, C_{16}-, C_{17}-, C_{18}-, C_{19}- или C_{20}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой п-метилфенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой 4-

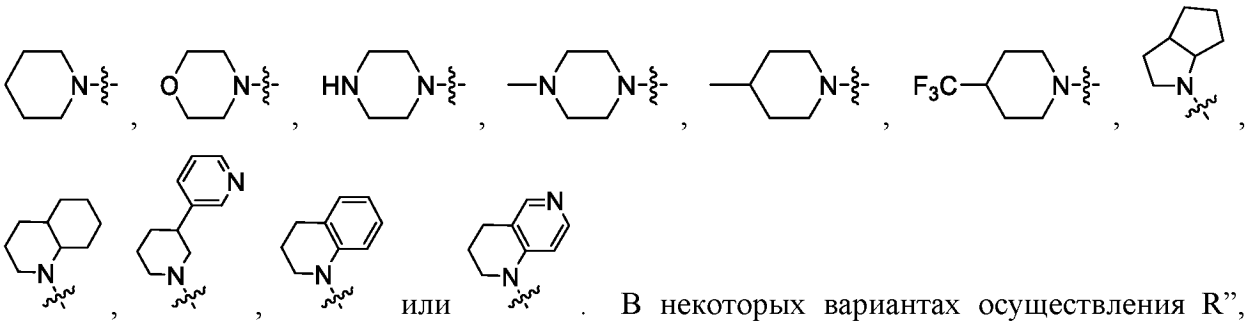
диметиламинофенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой 3-пиридинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой бензил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 1,3-диазолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 2-(1,3)-диазолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 1-метил-2-(1,3)-диазолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления R" представляет собой $-N(R')_2$. В некоторых вариантах осуществления R" представляет собой $-N(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления R", например, в $-SO_2R$", представляет собой $-OR'$, где R' является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой R, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R" представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой $-OP(=O)(-NHSO_2R)O-$, где R является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный линейный алкил, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой линейный алкил, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой $-OP(=O)(-NHSO_2CH_3)O-$. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой $-OP(=O)(-NHSO_2CH_2CH_3)O-$. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой $-OP(=O)(-NHSO_2CH_2CH_2OCH_3)O-$. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой $-OP(=O)(-NHSO_2CH_2Ph)O-$. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой $-OP(=O)(-NHSO_2CH_2CHF_2)O-$. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой $-OP(=O)(-NHSO_2(4\text{-метилфенил}))O-$. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой $-OP(=O)(-X-R^L)O-$, где $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления связь

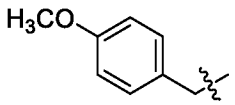
представляет собой $-OP(=O)(-NHSO_2CH(CH_3)_2)O-$. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой $-OP(=O)(-NHSO_2N(CH_3)_2)O-$. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой n002. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой n006. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой n020. В некоторых вариантах осуществления такие межнуклеотидные связи можно использовать вместо связей, таких как n001.

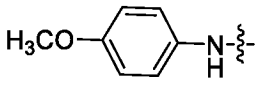
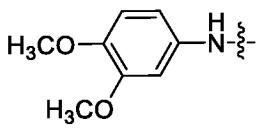
[00839] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=O)(−N(R')C(O)R")−, где R" является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=S)(−N(R')C(O)R")−, где R" является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=O)(−N(R')C(O)R")O−, где R" является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=S)(−N(R')C(O)R")O−, где R" является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=O)(−N(R')C(O)R")O−, где R" является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=S)(−N(R')C(O)R")O−, где R" является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R', например, в −N(R')−, представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R", например, в −C(O)R", представляет собой R', описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=O)(−NHC(O)R")−, где R" является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=S)(−NHC(O)R")−, где R" является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=O)(−NHC(O)R")O−, где R" является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=S)(−NHC(O)R")O−, где R" является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=O)(−NHC(O)R")O−, где R" является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=S)(−NHC(O)R")O−, где R" является таким, как описано в данном документе. В

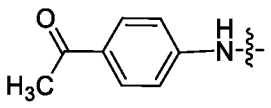
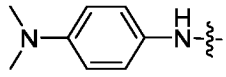
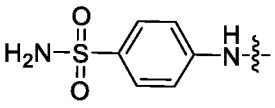
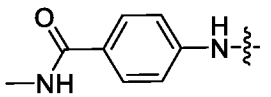
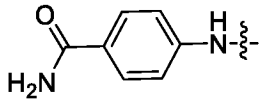
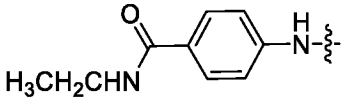
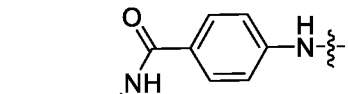
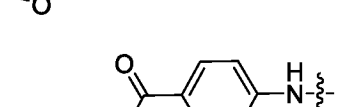
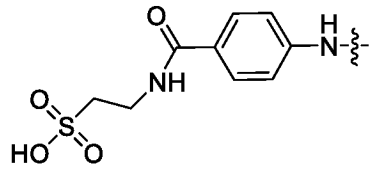
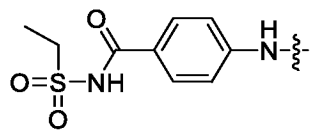
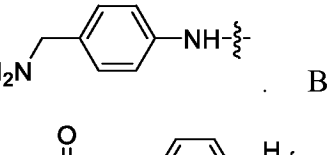
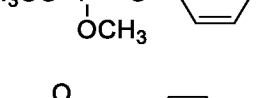
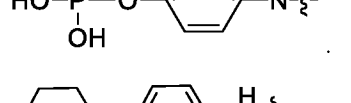
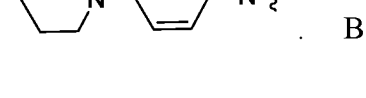
некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N(R')COR^L$, где R^L является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N(R')COR''$, где R'' является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N(R')COR'$, где R' является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-NHCOR'$, где R' является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой R, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R'', например, в $-C(O)R''$, представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6}алифатической группы, арила, гетероциклила и гетероарила. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-NHC(O)CH_3$. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный этил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CH_2CHF_2$. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CH_2CH_2OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-20}- (например, C_{1-6}, C_{2-6}, C_{3-6}, C_{1-10}, C_{2-10}, C_{3-10}, C_{2-20}, C_{3-20}, C_{10-20}, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-20}алкил (например, C_{1-6}, C_{2-6}, C_{3-6}, C_{1-10}, C_{2-10}, C_{3-10}, C_{2-20}, C_{3-20}, C_{10-20}, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную линейную C_{2-20}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R

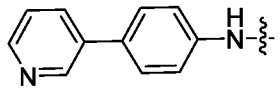
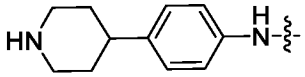
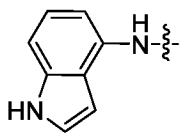
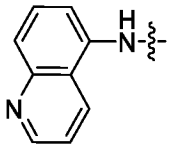
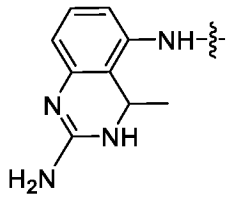
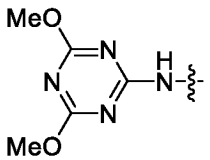
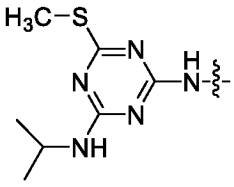
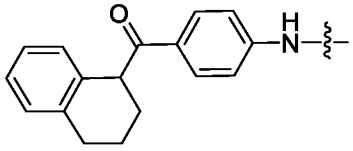
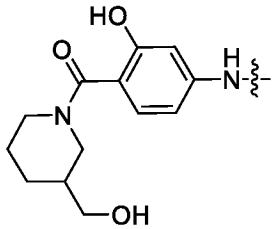
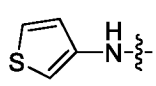
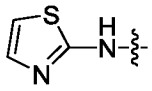
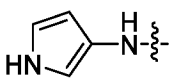
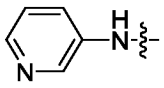
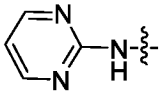
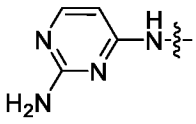
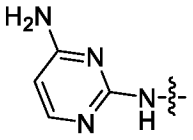
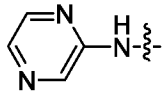
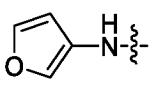
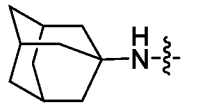
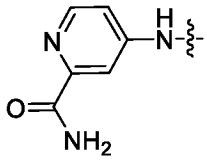
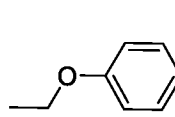
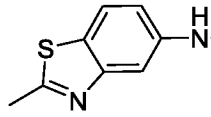
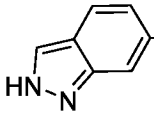
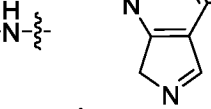
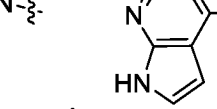
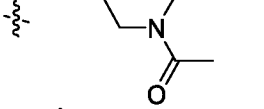
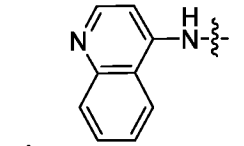
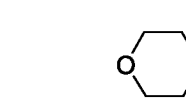
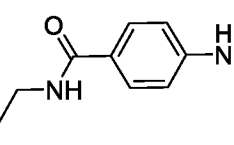
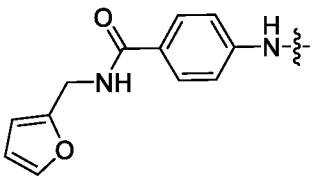
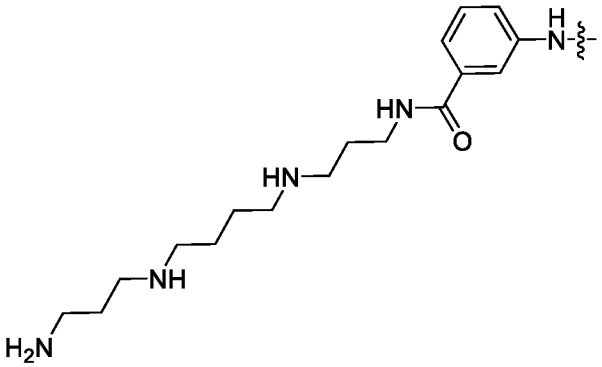
представляет собой необязательно замещенный линейный C_{2-20}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой линейный C_{2-20}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_1-, C_2-, C_3-, C_4-, C_5-, C_6-, C_7-, C_8-, C_9-, C_{10}-, C_{11}-, C_{12}-, C_{13}-, C_{14}-, C_{15}-, C_{16}-, C_{17}-, C_{18}-, C_{19}- или C_{20}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_1-, C_2-, C_3-, C_4-, C_5-, C_6-, C_7-, C_8-, C_9-, C_{10}-, C_{11}-, C_{12}-, C_{13}-, C_{14}-, C_{15}-, C_{16}-, C_{17}-, C_{18}-, C_{19}- или C_{20}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный линейный C_1-, C_2-, C_3-, C_4-, C_5-, C_6-, C_7-, C_8-, C_9-, C_{10}-, C_{11}-, C_{12}-, C_{13}-, C_{14}-, C_{15}-, C_{16}-, C_{17}-, C_{18}-, C_{19}- или C_{20}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой линейный C_1-, C_2-, C_3-, C_4-, C_5-, C_6-, C_7-, C_8-, C_9-, C_{10}-, C_{11}-, C_{12}-, C_{13}-, C_{14}-, C_{15}-, C_{16}-, C_{17}-, C_{18}-, C_{19}- или C_{20}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой п-метилфенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой бензил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 1,3-диазолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 2-(1,3)-диазолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 1-метил-2-(1,3)-диазолил. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-(CH_2)_5NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R" представляет собой $-N(R')_2$. В некоторых вариантах осуществления R" представляет собой $-N(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N(R')CON(R^L)_2$, где каждый из R' и R^L независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-NHCON(R^L)_2$, где R^L является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления два R' или два R^L взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца, как описано в данном документе, например, необязательно замещенного  ,  ,  ,



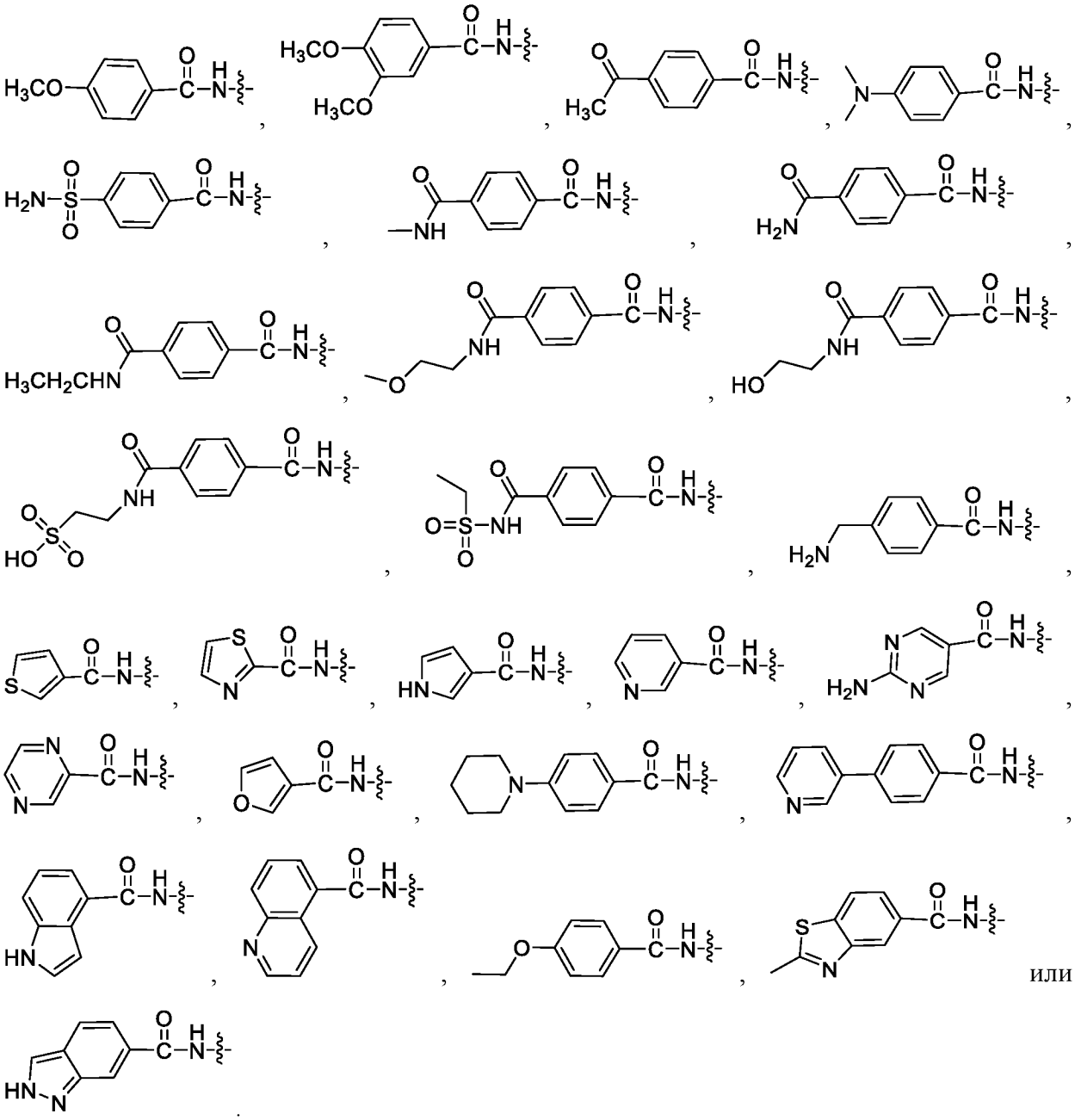
. В некоторых вариантах осуществления R”, например, в −C(O)R”, представляет собой −OR’, где R’ является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой R, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R” представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N(R')C(O)OR^L$, где каждый из R’ и R^L независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-NHC(O)OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-NHC(O)N(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой $-OP(O)(NHC(O)CH_3)O-$. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой $-OP(O)(NHC(O)OCH_3)O-$. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой −OP(O)(NHC(O)(п-метилфенил))O−. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой $-OP(O)(NHC(O)N(CH_3)_2)O-$. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N(R')R^L$, где каждый из R’ и R^L независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N(R')R^L$, где каждый из R’ и R^L независимо не представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-NHR^L$, где R^L является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^L не представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N(R')_2$, где каждый R’ независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-NHR'$, где R’ является таким, как описано в данном

документе. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-NHR$, где R является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой R^L, где R^L является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-N(R')_2$, где каждый R' независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-NHR'$, где R' является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-NHR$, где R является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-N(R')_2$, где каждый R' независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления ни один из R' в $-N(R')_2$ не представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-N(R')_2$, где каждый R' независимо представляет собой C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-L-R'$, где каждый из L и R' независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-L-R$, где каждый из L и R независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-N(R')-Cy-N(R')-R'$. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-N(R')-Cy-C(O)-R'$. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-N(R')-Cy-O-R'$. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-N(R')-Cy-SO_2-R'$. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-N(R')-Cy-SO_2-N(R')_2$. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-N(R')-Cy-C(O)-N(R')_2$. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-N(R')-Cy-OP(O)(R'')_2$. В некоторых вариантах осуществления $-Cy-$ представляет собой необязательно замещенную двухвалентную арильную группу. В некоторых вариантах осуществления $-Cy-$ представляет собой необязательно замещенный фенилен. В некоторых вариантах осуществления $-Cy-$ представляет собой необязательно замещенный 1,4-фенилен. В некоторых вариантах осуществления $-Cy-$ представляет собой 1,4-фенилен. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-N(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-N(i\text{-}Pr)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L

представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R^L

представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,  ,  , ,  , , или  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N(R')-C(O)-Cy-R^L$. В некоторых вариантах осуществления

–X–R^L представляет собой R^L. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой –N(R')–C(O)–Cy–O–R'. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой –N(R')–C(O)–Cy–R'. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой –N(R')–C(O)–Cy–C(O)–R'. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой –N(R')–C(O)–Cy–$N(R')_2$. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой –N(R')–C(O)–Cy–SO_2–$N(R')_2$. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой –N(R')–C(O)–Cy–C(O)–$N(R')_2$. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой –N(R')–C(O)–Cy–C(O)–N(R')–SO_2–R'. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой R, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой



[00840] Как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления одно

или несколько метиленовых звеньев в L или в переменной, которая содержит или представляет собой L, независимо заменены на −O−, −N(R')−, −C(O)−, −C(O)N(R')−, $-SO_2-$, $-SO_2N(R')-$ или −Cy−. В некоторых вариантах осуществления метиленовое звено заменено на −Cy−. В некоторых вариантах осуществления −Cy− представляет собой необязательно замещенную двухвалентную арильную группу. В некоторых вариантах осуществления −Cy− представляет собой необязательно замещенный фенилен. В некоторых вариантах осуществления −Cy− представляет собой необязательно замещенный 1,4-фенилен. В некоторых вариантах осуществления −Cy− представляет собой необязательно замещенную двухвалентную 5-20-членную (например, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- или 20-членную) гетероарильную группу с 1-10 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления −Cy− является моноциклическим. В некоторых вариантах осуществления −Cy− является бициклическим. В некоторых вариантах осуществления −Cy− является полициклическим. В некоторых вариантах осуществления каждое моноциклическое звено в −Cy− независимо является 3-10-членным (например, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членным) и независимо является насыщенным, частично насыщенным или ароматическим. В некоторых вариантах осуществления −Cy− представляет собой необязательно замещенную 3-20-членную (например, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- или 20-членную) моноциклическую, бициклическую или полициклическую алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления −Cy− представляет собой необязательно замещенную 3-20-членную (например, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- или 20-членную) моноциклическую, бициклическую или полициклическую гетероалифатическую группу с 1-10 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) гетероатомами.

[00841] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-P(=O)(-N(R')P(O)(R'')_2)-$, где каждый R" независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-P(=S)(-N(R')P(O)(R'')_2)-$, где каждый R" независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-P(=O)(-N(R')P(O)(R'')_2)O-$, где каждый R" независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-P(=S)(-N(R')P(O)(R'')_2)O-$, где каждый R" независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру $-OP(=O)(-N(R')P(O)(R'')_2)O-$, где каждый R" независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых

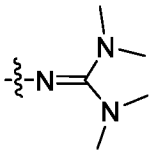
вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=S)(−N(R')P(O)(R")$_2$)O−, где каждый R" независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R', например, в −N(R')−, представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R", например, в −P(O)(R")$_2$, представляет собой R', описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=O)(−NHP(O)(R")$_2$)−, где каждый R" независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=S)(−NHP(O)(R")$_2$)−, где каждый R" независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=O)(−NHP(O)(R")$_2$)O−, где каждый R" независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −P(=S)(−NHP(O)(R")$_2$)O−, где каждый R" независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=O)(−NHP(O)(R")$_2$)O−, где каждый R" независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру −OP(=S)(−NHP(O)(R")$_2$)O−, где каждый R" независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вариант R", например, в −P(O)(R")$_2$, представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6}алифатической группы, арила, гетероциклила и гетероарила. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный этил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CH_2CHF_2$. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CH_2CH_2OCH_3$. В некоторых вариантах

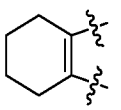
осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-20}- (например, C_{1-6}, C_{2-6}, C_{3-6}, C_{1-10}, C_{2-10}, C_{3-10}, C_{2-20}, C_{3-20}, C_{10-20}, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-20}алкил (например, C_{1-6}, C_{2-6}, C_{3-6}, C_{1-10}, C_{2-10}, C_{3-10}, C_{2-20}, C_{3-20}, C_{10-20}, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную линейную C_{2-20}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный линейный C_{2-20}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой линейный C_{2-20}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_1-, C_2-, C_3-, C_4-, C_5-, C_6-, C_7-, C_8-, C_9-, C_{10}-, C_{11}-, C_{12}-, C_{13}-, C_{14}-, C_{15}-, C_{16}-, C_{17}-, C_{18}-, C_{19}- или C_{20}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_1-, C_2-, C_3-, C_4-, C_5-, C_6-, C_7-, C_8-, C_9-, C_{10}-, C_{11}-, C_{12}-, C_{13}-, C_{14}-, C_{15}-, C_{16}-, C_{17}-, C_{18}-, C_{19}- или C_{20}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный линейный C_1-, C_2-, C_3-, C_4-, C_5-, C_6-, C_7-, C_8-, C_9-, C_{10}-, C_{11}-, C_{12}-, C_{13}-, C_{14}-, C_{15}-, C_{16}-, C_{17}-, C_{18}-, C_{19}- или C_{20}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой линейный C_1-, C_2-, C_3-, C_4-, C_5-, C_6-, C_7-, C_8-, C_9-, C_{10}-, C_{11}-, C_{12}-, C_{13}-, C_{14}-, C_{15}-, C_{16}-, C_{17}-, C_{18}-, C_{19}- или C_{20}алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R” независимо представляет собой R, описанный в данном документе, например, в некоторых вариантах осуществления каждый R” представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R” представляет собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой п-метилфенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой бензил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 1,3-диазолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 2-(1,3)-диазолил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 1-метил-2-(1,3)-диазолил. В некоторых вариантах осуществления вариант R” представляет собой $-N(R')_2$. В некоторых вариантах осуществления R” представляет собой $-N(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления вариант R”, например, в $-P(O)(R'')_2$, представляет собой −OR’, где R’ является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой R, описанный в данном документе. В

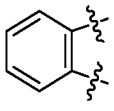
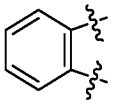
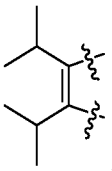
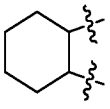
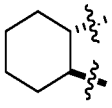
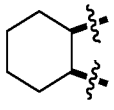
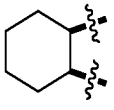
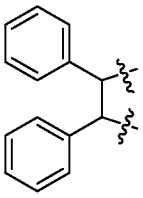
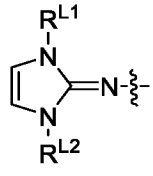
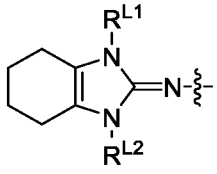
некоторых вариантах осуществления представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R" представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления каждый R" представляет собой −OR', описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждый R" представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления каждый R" представляет собой −OH. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой $-OP(O)(NHP(O)(OH)_2)O-$. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой $-OP(O)(NHP(O)(OCH_3)_2)O-$. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой $-OP(O)(NHP(O)(CH_3)_2)O-$.

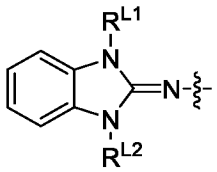
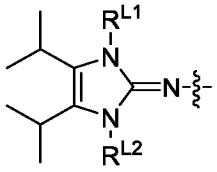
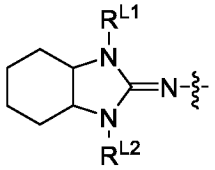
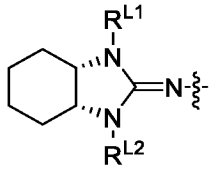
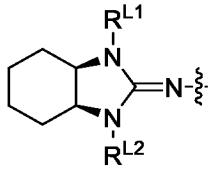
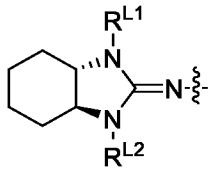
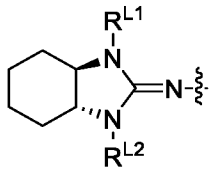
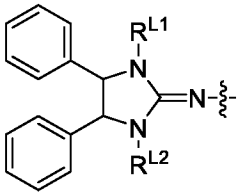
[00842] В некоторых вариантах осуществления $-N(R")_2$ представляет собой $-N(R')_2$. В некоторых вариантах осуществления $-N(R")_2$ представляет собой −NHR. В некоторых вариантах осуществления $-N(R")_2$ представляет собой −NHC(O)R. В некоторых вариантах осуществления $-N(R")_2$ представляет собой −NHC(O)OR. В некоторых вариантах осуществления $-N(R")_2$ представляет собой $-NHS(O)_2R$.

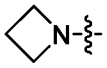
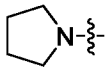
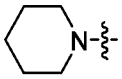
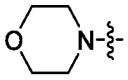
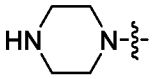
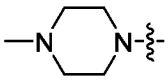
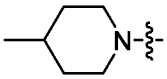
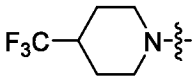
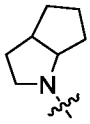
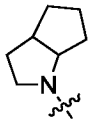
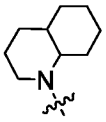
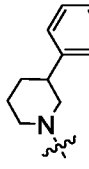
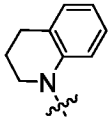
[00843] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь содержит $-X-R^L$, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N=C(-L^L-R^L)_2$. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N=C[N(R^L)_2]_2$. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N=C[NR'R^L]_2$. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N=C[N(R')_2]_2$. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N=C[N(R^L)_2](CHR^{L1}R^{L2})$, где каждый из R^{L1} и R^{L2} независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N=C(NR'R^L)(CHR^{L1}R^{L2})$, где каждый из R^{L1} и R^{L2} независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N=C(NR'R^L)(CR'R^{L1}R^{L2})$, где каждый из R^{L1} и R^{L2} независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N=C[N(R')_2](CHR'R^{L2})$. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N=C[N(R^L)_2](R^L)$. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N=C(NR'R^L)(R^L)$. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N=C(NR'R^L)(R')$. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N=C[N(R')_2](R')$. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N=C(NR'R^{L1})(NR'R^{L2})$, где каждый R^{L1} и R^{L2} независимо

представляет собой R^L, и каждый R’ и R^L независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N=C(NR'R^{L1})(NR'R^{L2})$, где переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N=C(NR'R^{L1})(CHR'R^{L2})$, где переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N=C(NR'R^{L1})(R')$, где переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждый R’ независимо представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную $C_{1\text{-}6}$алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления две группы, выбранные из R’, R^L, R^{L1}, R^{L2} и т. д. (в некоторых вариантах осуществления при одном и том же атоме (например, $-N(R')_2$, или $-NR'R^L$, или $-N(R^L)^2$, где R’ и R^L могут независимо представлять собой R, описанный в данном документе, и т. д.) или при разных атомах (например, два **R’** в $-N=C(N\mathbf{R'}R^L)(C\mathbf{R'}R^{L1}R^{L2})$ или $-N=C(N\mathbf{R'}R^{L1})(N\mathbf{R'}R^{L2})$; также могут быть две другие переменные, которые могут представлять собой R, например, R^L, R^{L1}, R^{L2} и т. д.)), независимо представляют собой R и взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием кольца, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления два из R, R’, R^L, R^{L1} или R^{L2} при одном и том же атоме, например, в $-N(R')_2$, $-N(R^L)_2$, $-NR'R^L$, $-NR'R^{L1}$, $-NR'R^{L2}$, $-CR'R^{L1}R^{L2}$ и т. д., взяты вместе с образованием кольца, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления два R’, R^L, R^{L1}, или R^{L2} при двух разных атомах, например, два **R’** в $-N=C(N\mathbf{R'}R^L)(C\mathbf{R'}R^{L1}R^{L2})$, $-N=C(N\mathbf{R'}R^{L1})(N\mathbf{R'}R^{L2})$ и т. д., взяты вместе с образованием кольца, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо представляет собой необязательно замещенное 3-20-членное (например, 3-15-, 3-12-, 3-10-, 3-9-, 3-8-, 3-7-, 3-6-, 4-15-, 4-12-, 4-10-, 4-9-, 4-8-, 4-7-, 4-6-, 5-15-, 5-12-, 5-10-, 5-9-, 5-8-, 5-7-, 5-6-, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19-, 20-членное и т. д.) моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо с 0-5 дополнительными гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является моноциклическим, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо представляет собой необязательно замещенное 5-10-членное моноциклическое кольцо. В некоторых

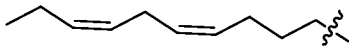
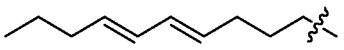
вариантах осуществления образованное кольцо является бициклическим. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является полициклическим. В некоторых вариантах осуществления две группы, которые представляют собой или могут представлять собой R (например, два **R'** в $-N=C(N\mathbf{R'}R^{L})(C\mathbf{R'}R^{L1}R^{L2})$ или $-N=C(N\mathbf{R'}R^{L1})(N\mathbf{R'}R^{L2})$, два **R'** в $-N=C(N\mathbf{R'}R^{L})(C\mathbf{R'}R^{L1}R^{L2})$, $-N=C(N\mathbf{R'}R^{L1})(N\mathbf{R'}R^{L2})$ и т. д.), взяты вместе с образованием необязательно замещенной двухвалентной углеводородной цепи, например, необязательно замещенной C_{1-20}алифатической цепи, необязательно замещенного $-(CH_2)n-$, где n равняется 1-20 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20). В некоторых вариантах осуществления углеводородная цепь является насыщенной. В некоторых вариантах осуществления углеводородная цепь является частично ненасыщенной. В некоторых вариантах осуществления углеводородная цепь является ненасыщенной. В некоторых вариантах осуществления две группы, которые представляют собой или могут представлять собой R (например, два **R'** в $-N=C(N\mathbf{R'}R^{L})(C\mathbf{R'}R^{L1}R^{L2})$ или $-N=C(N\mathbf{R'}R^{L1})(N\mathbf{R'}R^{L2})$, два **R'** в $-N=C(N\mathbf{R'}R^{L})(C\mathbf{R'}R^{L1}R^{L2})$, $-N=C(N\mathbf{R'}R^{L1})(N\mathbf{R'}R^{L2})$ и т. д.), взяты вместе с образованием необязательно замещенной двухвалентной гетероалифатической цепи, например, необязательно замещенной C_{1-20}гетероалифатической цепи с 1-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления гетероалифатическая цепь является насыщенной. В некоторых вариантах осуществления гетероалифатическая цепь является частично ненасыщенной. В некоторых вариантах осуществления гетероалифатическая цепь является ненасыщенной. В некоторых вариантах осуществления цепь представляет собой необязательно замещенный $-(CH_2)-$. В некоторых вариантах осуществления цепь представляет собой необязательно замещенный $-(CH_2)_2-$. В некоторых вариантах осуществления цепь представляет собой необязательно замещенный $-(CH_2)-$. В некоторых вариантах осуществления цепь представляет собой необязательно замещенный $-(CH_2)_2-$. В некоторых вариантах осуществления цепь представляет собой необязательно замещенный $-(CH_2)_3-$. В некоторых вариантах осуществления цепь представляет собой необязательно замещенный $-(CH_2)_4-$. В некоторых вариантах осуществления цепь представляет собой необязательно замещенный $-(CH_2)_5-$. В некоторых вариантах осуществления цепь представляет собой необязательно замещенный $-(CH_2)_6-$. В некоторых вариантах осуществления цепь представляет собой необязательно замещенный $-CH=CH-$. В некоторых вариантах осуществления цепь представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления цепь

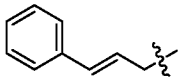
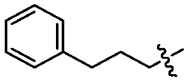
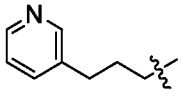
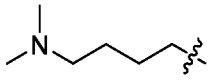
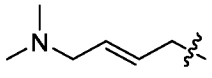
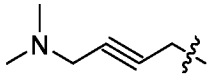
представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления цепь представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления цепь представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления цепь представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления цепь представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления цепь представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления цепь представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления цепь представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления два из R, R', R^L, R^{L1}, R^{L2} и т. д. при разных атомах взяты вместе с образованием кольца, как описано в данном документе. Например, в некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В

некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-N(R')_2$, $-N(R)_2$, $-N(R^L)_2$, $-NR'R^L$, $-NR'R^{L1}$, $-NR'R^{L2}$, $-NR^{L1}R^{L2}$ и т. д. представляют собой образованное кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой необязательно замещенный . В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой необязательно

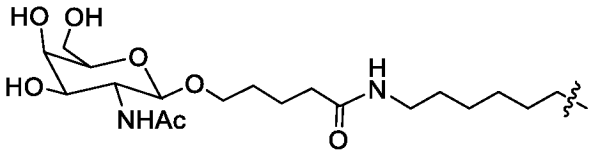
замещенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой необязательно замещенный  .

[00844] В некоторых вариантах осуществления R^{L1} и R^{L2} являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления R^{L1} и R^{L2} являются разными. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{L1} и R^{L2} независимо представляет собой R^L, описанный в данном документе, например, ниже.

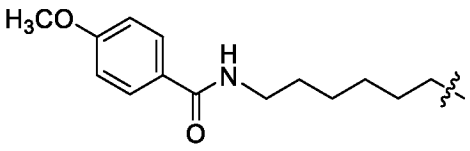
[00845] В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой необязательно замещенную C_{1-30}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой необязательно замещенный C_{1-30}алкил. В некоторых вариантах осуществления R^L является линейным. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой необязательно замещенный линейный C_{1-30}алкил. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой (E)−CH_2−CH=CH−CH_2−CH_3. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой (Z)−CH_2−CH=CH−CH_2−CH_3. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $CH_3(CH_2)_2C{\equiv}CC{\equiv}C(CH_2)_3$−. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $CH_3(CH_2)_5C{\equiv}C$−. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими галогенами. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, −N(R') или −N(R')C(O)R'. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой фенил, необязательно замещенный −Cl, −Br, −F, $-N(Me)_2$ или $-NHCOCH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-L^L-R'$, где L^L представляет собой необязательно замещенную насыщенную, частично ненасыщенную или ненасыщенную C_{1-20}углеводородную цепь. В некоторых вариантах осуществления такая углеводородная цепь является линейной. В некоторых вариантах осуществления такая углеводородная цепь является незамещенной. В некоторых вариантах осуществления L^L представляет собой (E)−CH_2−CH=CH−. В

некоторых вариантах осуществления L^L представляет собой $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^L представляет собой $-(CH_2)_3-$. В некоторых вариантах осуществления L^L представляет собой $-(CH_2)_4-$. В некоторых вариантах осуществления L^L представляет собой $-(CH_2)_n-$, где n равняется 1-30 (например, 1-20, 5-30, 6-30, 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 или 30 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой необязательно замещенный арил, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой необязательно замещенный гетероарил, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой 2'-пиридинил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой 3'-пиридинил. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-L^L-N(R')_2$, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждый R' независимо представляет собой C_{1-6}алифатическую группу, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $-N(R')_2$ представляет собой $-N(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления $-N(R')_2$ представляет собой $-NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-(CH_2)_n-N(R')_2$, где n равняется 1-30 (например, 1-20, 5-30, 6-30, 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 или 30 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-N(R')_2$, где n равняется 1-30 (например, 1-20, 5-30, 6-30, 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 или 30 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^L

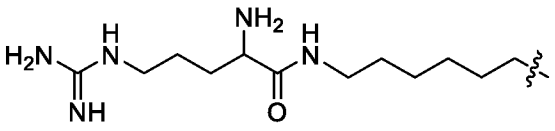
представляет собой $-(CH_2)_n-NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-R'$, где n равняется 1-30 (например, 1-20, 5-30, 6-30, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2CH_3$, где n равняется 1-30 (например, 1-20, 5-30, 6-30, 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 или 30 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2OH$, где n равняется 1-30 (например, 1-20, 5-30, 6-30, 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 или 30 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой или содержит углеводный фрагмент, например, GalNAc. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой $-L^L-$GalNAc. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой



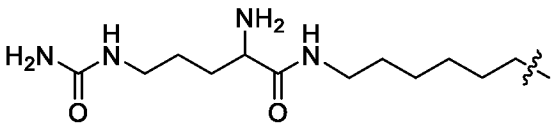
. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько метиленовых звеньев в L^L независимо заменены на $-Cy-$ (например, необязательно замещенный 1,4-фенилен, 3-30-членное двухвалентное необязательно замещенное моноциклическое, бициклическое или полициклическое циклоалифатическое кольцо и т. д.), $-O-$, $-N(R')-$ (например, $-NH$), $-C(O)-$, $-C(O)N(R')-$ (например, $-C(O)NH-$), $-C(NR')-$ (например, $-C(NH)-$), $-N(R')C(O)(N(R')-$ (например, $-NHC(O)NH-$), $-N(R')C(NR')(N(R')-$ (например, $-NHC(NH)NH-$), $-(CH_2CH_2O)_n-$ и т. д. Например, в некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой



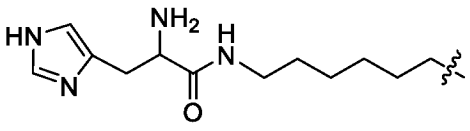
. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой

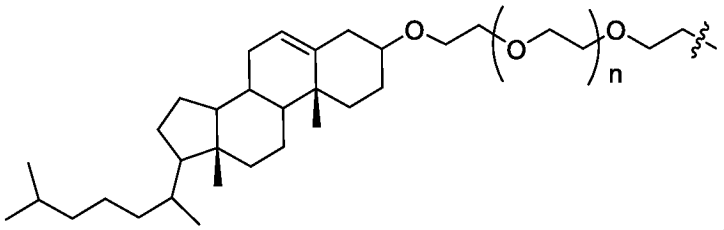


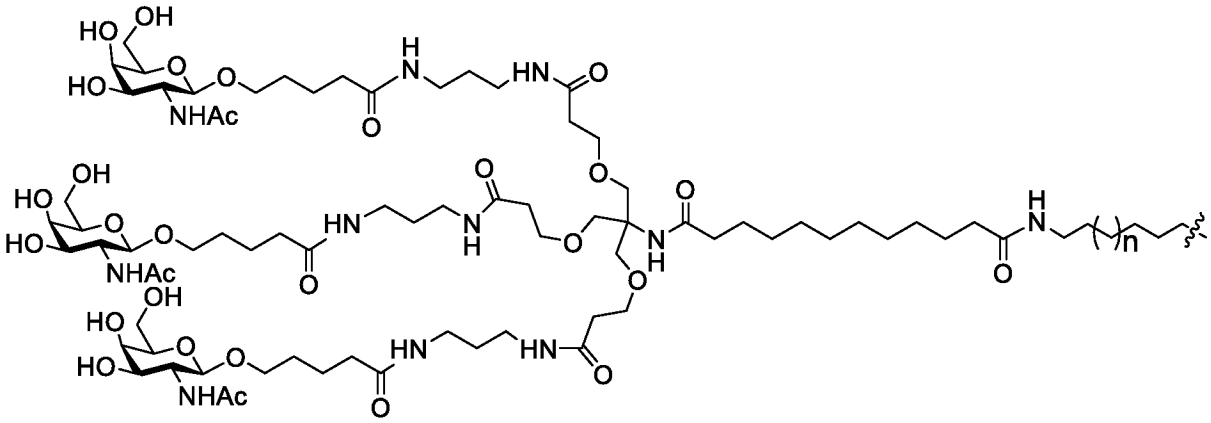
. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой

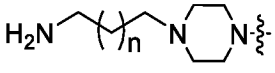


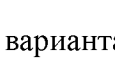
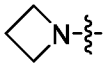
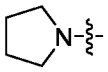
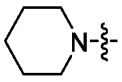
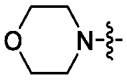
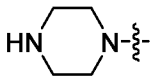
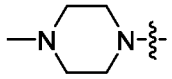
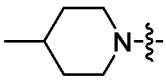
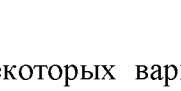
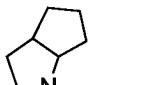
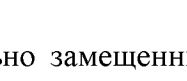
. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой

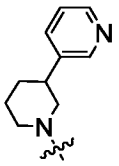
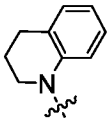
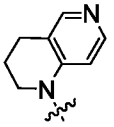


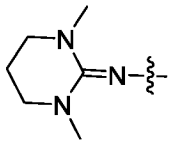
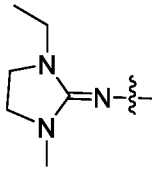
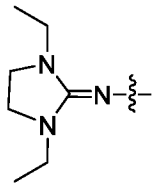
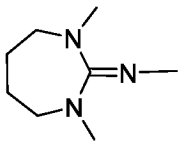
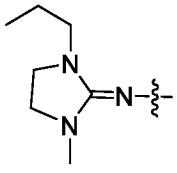
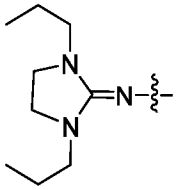
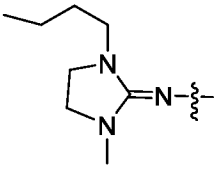
. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  , где n равняется 0-20. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой или содержит один или несколько дополнительных химических фрагментов (например, углеводных фрагментов, фрагментов GalNAc и т. д.), необязательно замещенных, соединенных с помощью линкера (который может быть двухвалентным или поливалентным). Например, в некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой

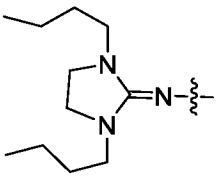
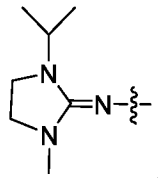
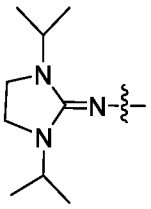
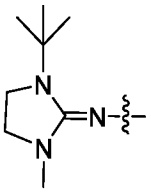
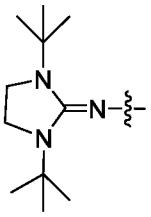
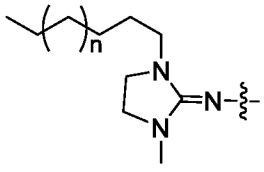
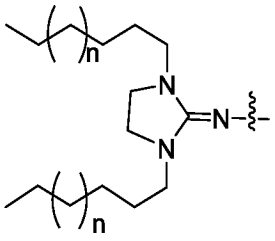


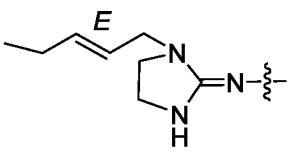
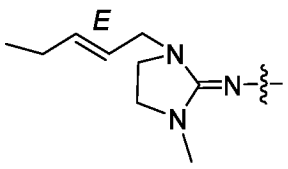
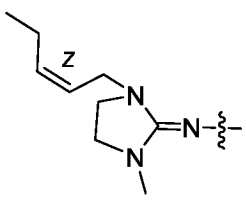
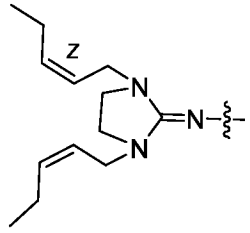
, где n равняется 0-20. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой  , где n равняется 0-20. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой R', описанный в данном документе. Как описано в данном документе, многие переменные независимо могут представлять собой R'. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой R, описанный в данном документе. Как описано в данном документе, различные переменные независимо могут представлять собой R. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную циклоалифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно

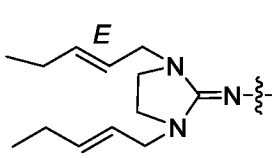
замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-20}гетероциклил с 1-5 гетероатомами, например, один из которых представляет собой атом азота. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный  .

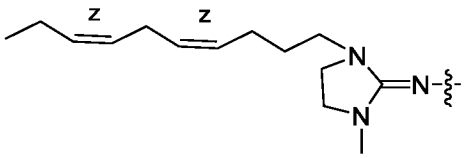

. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 
. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 
.

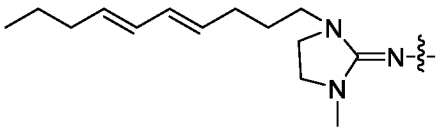
[00846] В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой 
. В некоторых

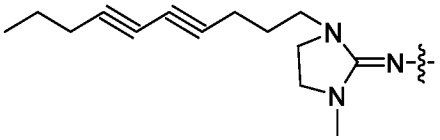
вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  , где n равняется 1-20. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  , где n равняется 1-20. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ выбран из

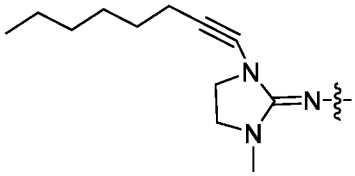
 ,  ,  ,  ,

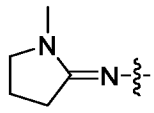


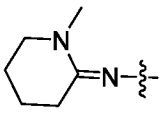
,


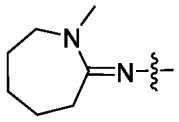
,


,


и


. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой


. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой


. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой


.

[00847] В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой R", описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой R, описанный в данном документе.

[00848] В некоторых вариантах осуществления R" или R^L представляет собой или содержит дополнительный химический фрагмент. В некоторых вариантах осуществления R" или R^L представляет собой или содержит дополнительный химический фрагмент, где дополнительный химический фрагмент представляет собой или содержит углеводный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления R" или R^L представляет собой или содержит GalNAc. В некоторых вариантах осуществления R^L или R" заменен на дополнительный химический фрагмент или используется для соединения с ним.

[00849] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой –O–. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой –S–. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-L^L-N(-L^L-R^L)-L^L-$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-N(-L^L-R^L)-L^L-$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-L^L-N(-L^L-R^L)-$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-N(-L^L-R^L)-$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-L^L-N=C(-L^L-R^L)-L^L-$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-N=C(-L^L-R^L)-L^L-$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-L^L-N=C(-L^L-R^L)-$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-N=C(-L^L-R^L)-$. В некоторых вариантах

осуществления X представляет собой L^L. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой ковалентную связь.

[00850] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой −O−. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой −N(R')−. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой −O−. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой −N(R')−. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой фенил.

[00851] Как описано в данном документе, различные переменные в структурах в настоящем изобретении могут представлять собой или содержать R. Подходящие варианты осуществления R подробно описаны в настоящем изобретении. Как понятно специалистам в данной области, варианты осуществления R, описанные для переменной, которая может представлять собой R, также могут быть применимы к другой переменной, которая может представлять собой R. Подобным образом, варианты осуществления, описанные для компонента/фрагмента (например, L) переменной, также могут быть применимы к другим переменным, которые могут представлять собой или содержать компонент/фрагмент.

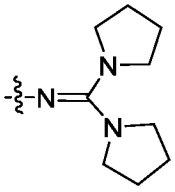
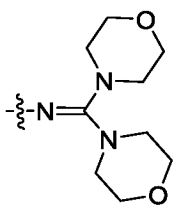
[00852] В некоторых вариантах осуществления R" представляет собой R'. В некоторых вариантах осуществления R" представляет собой $-N(R')_2$.

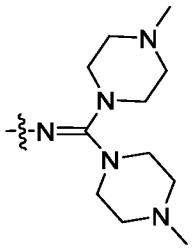
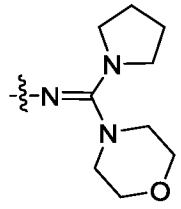
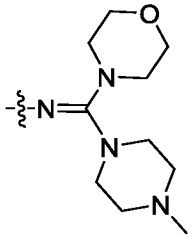
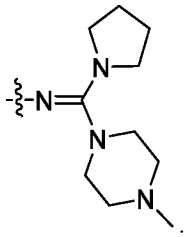
[00853] В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой −SH. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой −OH.

[00854] В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N(R')_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый R' независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый R' независимо представляет собой метил.

[00855] В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь имеет структуру $-OP(=O)(-N=C(N(R')_2)_2-O-$. В некоторых вариантах осуществления группа R' одного $N(R')_2$ представляет собой R,

группа R’ другого $N(R')_2$ представляет собой R, и две группы R взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного кольца, например, 5-членного кольца, как в n001. В некоторых вариантах осуществления каждый R’ независимо представляет собой R, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

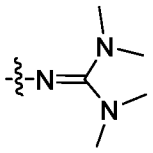
[00856] В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N=C(-L^L-R')_2$. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N=C(-L^{L1}-L^{L2}-L^{L3}-R')_2$, где каждый L^{L1}, L^{L2} и L^{L3} независимо представляет собой L”, где каждый L” независимо представляет собой ковалентную связь или двухвалентную необязательно замещенную, линейную или разветвленную группу, выбранную из C_{1-10}алифатической группы и C_{1-10}гетероалифатической группы с 1-5 гетероатомами, где одно или несколько метиленовых звеньев необязательно и независимо заменены на необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6}алкилена, C_{1-6}алкенилена, —C≡C—, двухвалентной C_1–C_6гетероалифатической группы с 1-5 гетероатомами, $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, $-C(O)O-$, $-P(O)(OR')-$, $-P(O)(SR')-$, $-P(O)(R')-$, $-P(O)(NR')-$, $-P(S)(OR')-$, $-P(S)(SR')-$, $-P(S)(R')-$, $-P(S)(NR')-$, $-P(R')-$, $-P(OR')-$, $-P(SR')-$, $-P(NR')-$, $-P(OR')[B(R')_3]-$, $-OP(O)(OR')O-$, $-OP(O)(SR')O-$, $-OP(O)(R')O-$, $-OP(O)(NR')O-$, $-OP(OR')O-$, $-OP(SR')O-$, $-OP(NR')O-$, $-OP(R')O-$ или $-OP(OR')[B(R')_3]O-$, и при этом один или несколько атомов азота или углерода необязательно и независимо заменены на Cy^L. В некоторых вариантах осуществления L^{L2} представляет собой $-Cy-$. В некоторых вариантах осуществления L^{L1} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{L3} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой $-N=C(-L^{L1}-Cy-L^{L3}-R')_2$. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$

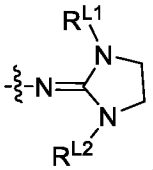
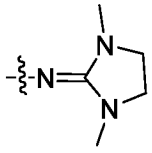
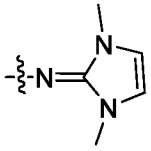
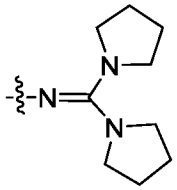
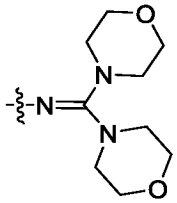
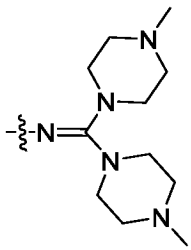
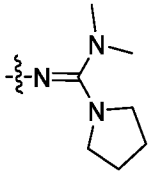
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  .

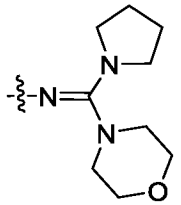
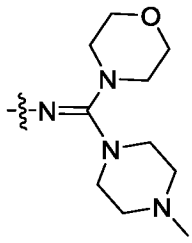
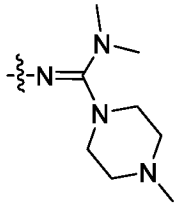
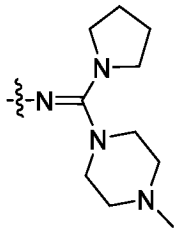
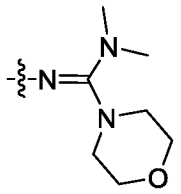
[00857] В некоторых вариантах осуществления, используемых в настоящем изобретении, L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой двухвалентную необязательно замещенную линейную или разветвленную группу, выбранную из C_{1-30}алифатической группы и C_{1-30}гетероалифатической группы с 1-10 гетероатомами, где одно или несколько метиленовых звеньев необязательно и независимо заменены на необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6}алкилена, C_{1-6}алкенилена, —C≡C— , двухвалентной C_1–C_6гетероалифатической группы с 1-5 гетероатомами, $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, $-C(O)O-$, $-P(O)(OR')-$, $-P(O)(SR')-$, $-P(O)(R')-$, $-P(O)(NR')-$, $-P(S)(OR')-$, $-P(S)(SR')-$, $-P(S)(R')-$, $-P(S)(NR')-$, $-P(R')-$, $-P(OR')-$, $-P(SR')-$, $-P(NR')-$, $-P(OR')[B(R')_3]-$, $-OP(O)(OR')O-$, $-OP(O)(SR')O-$, $-OP(O)(R')O-$, $-OP(O)(NR')O-$, $-OP(OR')O-$, $-OP(SR')O-$, $-OP(NR')O-$, $-OP(R')O-$ или $-OP(OR')[B(R')_3]O-$, и при этом один или несколько атомов азота или углерода необязательно и независимо заменены на Cy^L. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой двухвалентную необязательно замещенную

линейную или разветвленную группу, выбранную из C_{1-30} алифатической группы и C_{1-30}гетероалифатической группы с 1-10 гетероатомами, где одно или несколько метиленовых звеньев необязательно и независимо заменены на необязательно замещенную группу, выбранную из —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)O−, −S(O)−, −S(O)$_2$−, −S(O)$_2$N(R')−, −C(O)S−, −C(O)O−, −P(O)(OR')−, −P(O)(SR')−, −P(O)(R')−, −P(O)(NR')−, −P(S)(OR')−, −P(S)(SR')−, −P(S)(R')−, −P(S)(NR')−, −P(R')−, −P(OR')−, −P(SR')−, −P(NR')−, −P(OR')[B(R')$_3$]−, −OP(O)(OR')O−, −OP(O)(SR')O−, −OP(O)(R')O−, −OP(O)(NR')O−, −OP(OR')O−, −OP(SR')O−, −OP(NR')O−, −OP(R')O− или −OP(OR')[B(R')$_3$]O−, и при этом один или несколько атомов азота или углерода необязательно и независимо заменены на Cy^L. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой двухвалентную необязательно замещенную линейную или разветвленную группу, выбранную из C_{1-10}алифатической группы и C_{1-10}гетероалифатической группы с 1-10 гетероатомами, где одно или несколько метиленовых звеньев необязательно и независимо заменены на необязательно замещенную группу, выбранную из —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)O−, −S(O)−, −S(O)$_2$−, −S(O)$_2$N(R')−, −C(O)S−, −C(O)O−, −P(O)(OR')−, −P(O)(SR')−, −P(O)(R')−, −P(O)(NR')−, −P(S)(OR')−, −P(S)(SR')−, −P(S)(R')−, −P(S)(NR')−, −P(R')−, −P(OR')−, −P(SR')−, −P(NR')−, −P(OR')[B(R')$_3$]−, −OP(O)(OR')O−, −OP(O)(SR')O−, −OP(O)(R')O−, −OP(O)(NR')O−, −OP(OR')O−, −OP(SR')O−, −OP(NR')O−, −OP(R')O− или −OP(OR')[B(R')$_3$]O−, и при этом один или несколько атомов азота или углерода необязательно и независимо заменены на Cy^L. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько метиленовых звеньев необязательно и независимо заменены на необязательно замещенную группу, выбранную из —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)O−, −S(O)−, −S(O)$_2$−, −S(O)$_2$N(R')−, −C(O)S− или −C(O)O−.

[00858] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления −X−R^L представляет собой −N=C[N(R')$_2$]$_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый R' независимо представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил. В

некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления один R' при атоме азота взят с R' при другом атоме азота с образованием кольца, как описано в данном документе.

[00859] В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  , где R^1 и R^2 независимо представляют собой R'. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления два R' при одном и том же атоме азота взяты вместе с образованием кольца, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой

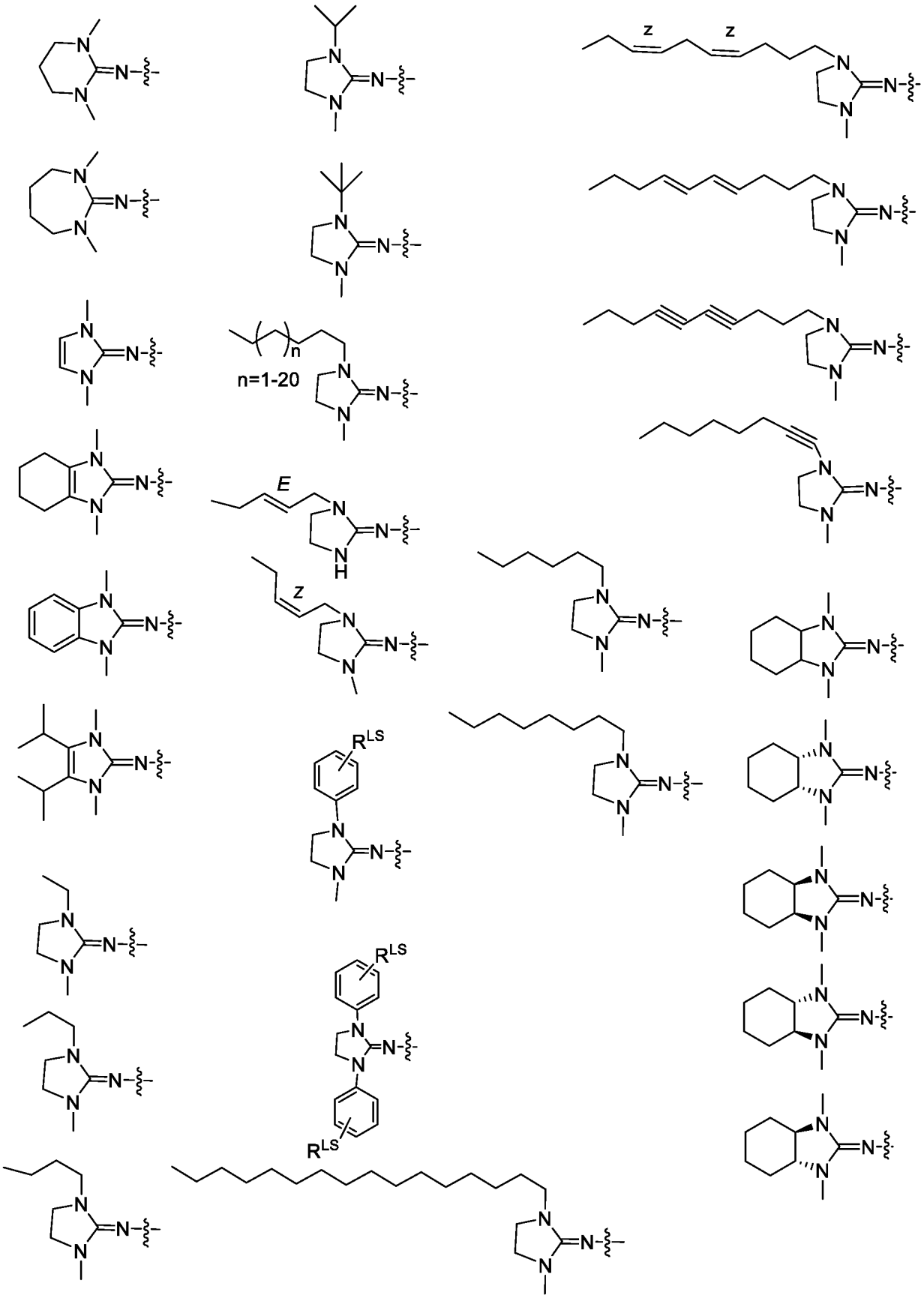
 . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой  .

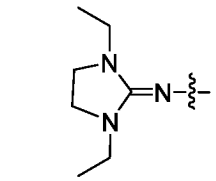
[00860] В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ представляет собой R, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R не представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил.

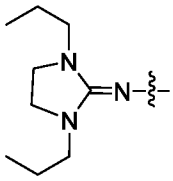
[00861] В некоторых вариантах осуществления $-X-R^L$ выбран из таблиц ниже. В некоторых вариантах осуществления X является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^L является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связь имеет структуру $-Y-P^L(-X-R^L)-Z-$, где $-X-R^L$ выбран из таблиц ниже, а каждая другая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связь имеет структуру или содержит $-P(O)(-X-R^L)-$, где $-X-R^L$ выбран из

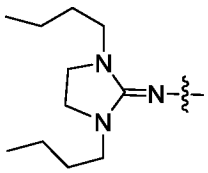
таблиц ниже. В некоторых вариантах осуществления связь имеет структуру или содержит −P(S)(−X−R^L)−, где −X−R^L выбран из таблиц ниже. В некоторых вариантах осуществления связь имеет структуру или содержит −P(−X−R^L)−, где −X−R^L выбран из таблиц ниже. В некоторых вариантах осуществления связь имеет структуру или содержит −P(O)(−X−R^L)−O−, где −X−R^L выбран из таблиц ниже. В некоторых вариантах осуществления связь имеет структуру или содержит −P(S)(−X−R^L)−O−, где −X−R^L выбран из таблиц ниже. В некоторых вариантах осуществления связь имеет структуру или содержит −P(−X−R^L)−O−, где −X−R^L выбран из таблиц ниже. В некоторых вариантах осуществления связь имеет структуру −P(O)(−X−R^L)−O−, где −X−R^L выбран из таблиц ниже. В некоторых вариантах осуществления связь имеет структуру −P(S)(−X−R^L)−O−, где −X−R^L выбран из таблиц ниже. В некоторых вариантах осуществления связь имеет структуру −P(−X−R^L)−O−, где −X−R^L выбран из таблиц ниже. В некоторых вариантах осуществления P связан с атомом азота (например, атомом азота в sm01, sm18 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления связь имеет структуру или содержит −O−P(O)(−X−R^L)−O−, где −X−R^L выбран из таблиц ниже. В некоторых вариантах осуществления связь имеет структуру или содержит −O−P(S)(−X−R^L)−O−, где −X−R^L выбран из таблиц ниже. В некоторых вариантах осуществления связь имеет структуру или содержит −O−P(−X−R^L)−O−, где −X−R^L выбран из таблиц ниже. В некоторых вариантах осуществления связь имеет структуру −O−P(O)(−X−R^L)−O−, где −X−R^L выбран из таблиц ниже. В некоторых вариантах осуществления связь имеет структуру −O−P(S)(−X−R^L)−O−, где −X−R^L выбран из таблиц ниже. В некоторых вариантах осуществления связь имеет структуру −O−P(−X−R^L)−O−, где −X−R^L выбран из таблиц ниже. В некоторых вариантах осуществления в таблицах ниже n равняется 0-20 или является таким, как описано в данном документе. Как понятно специалистам в данной области, связь может существовать в солевой форме.

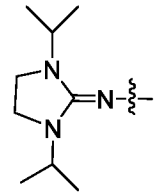
Таблица L-1. Определенные применимые фрагменты, связанные с атомом фосфора в составе связи (например, −X−R^L).

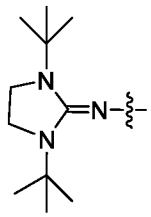

n=1-20
E
Z
Z
Z
R^LS
R^LS

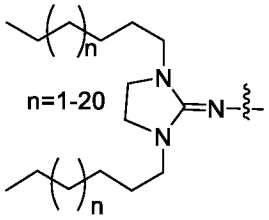


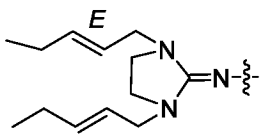


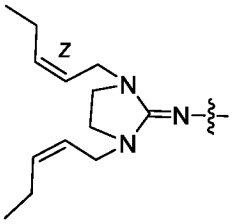


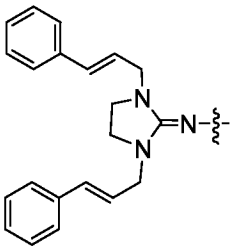


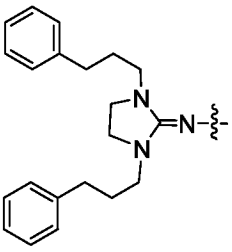


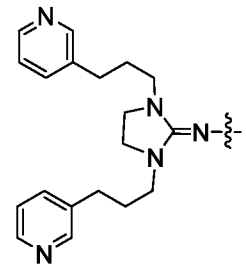

n=1-20

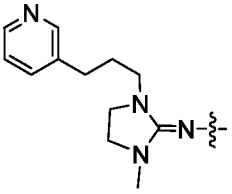

E

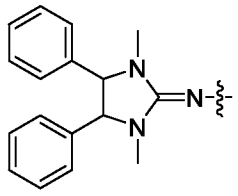

Z

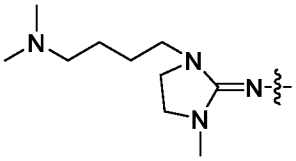


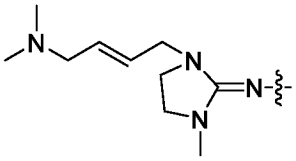


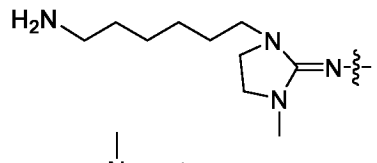


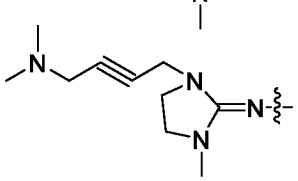


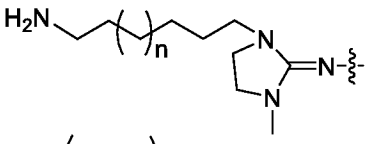


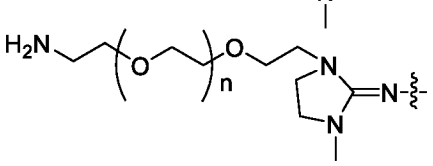


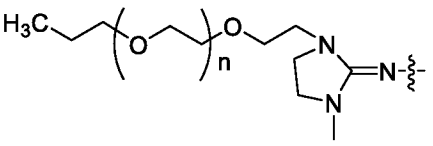


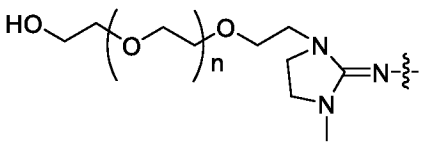


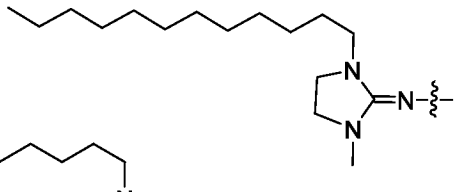


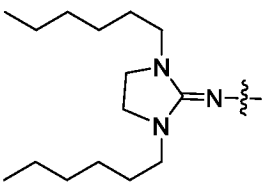


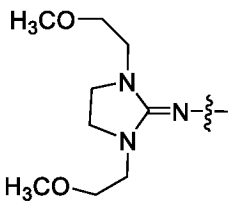


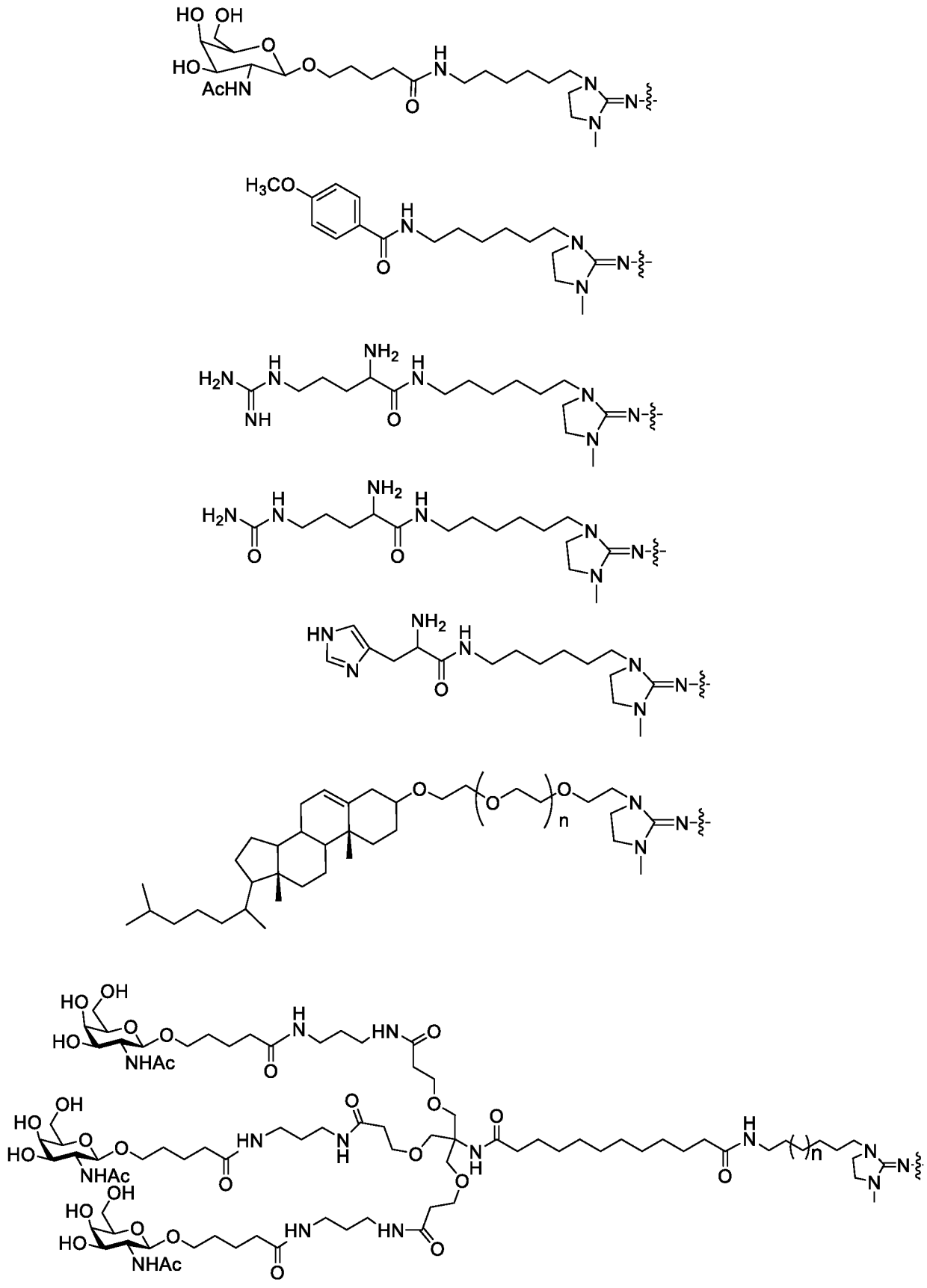










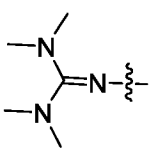
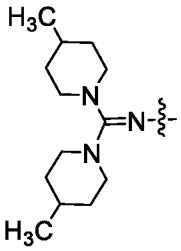
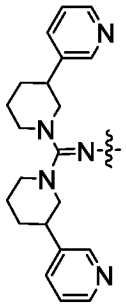
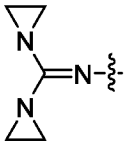
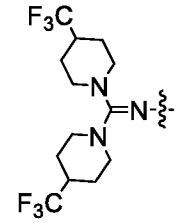
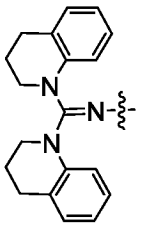
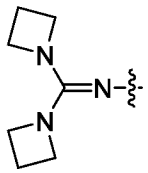
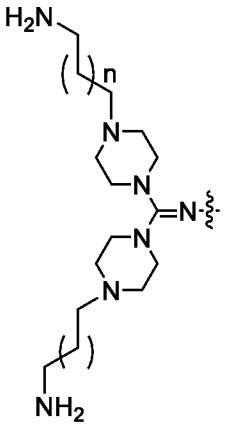
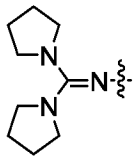
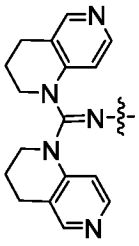
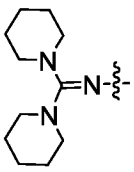
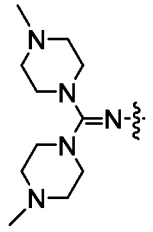
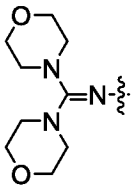


,

где каждый R^{LS} независимо представляет собой R^s. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{LS} независимо представляет собой −Cl, −Br, −F, $-N(Me)_2$ или $-NHCOCH_3$.

Таблица L-2. Определенные применимые фрагменты, связанные с атомом фосфора в

составе связи (например, −X−R^L).

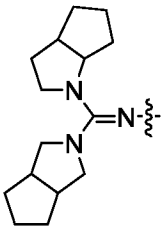
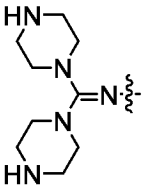
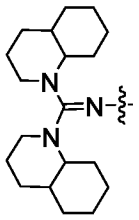




Таблица L-3. Определенные применимые фрагменты, связанные с атомом фосфора в составе связи (например, −X−R^L).

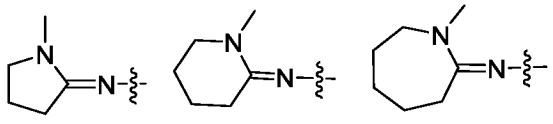
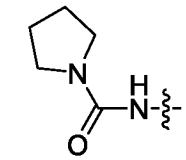
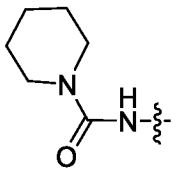
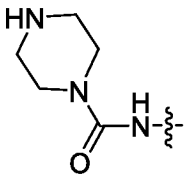
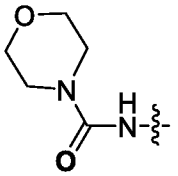
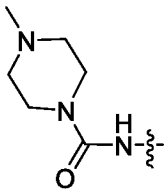
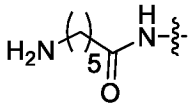
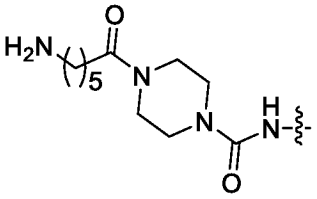
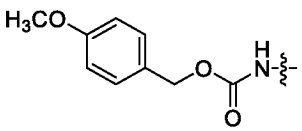
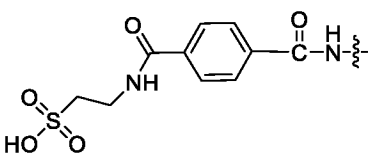
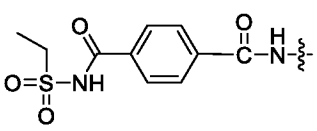
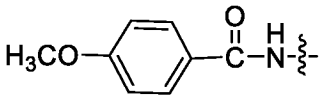
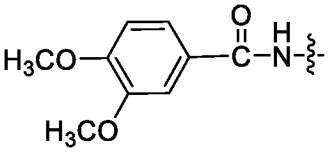
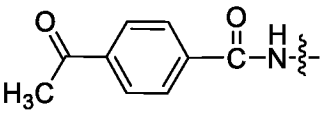
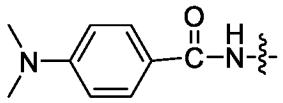
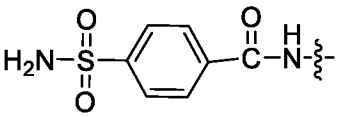
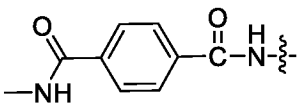
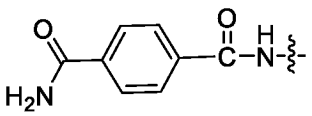
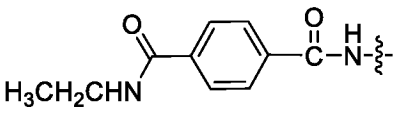
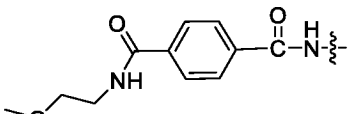
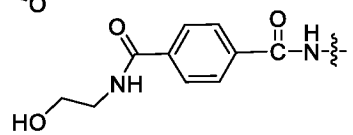
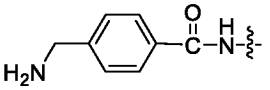
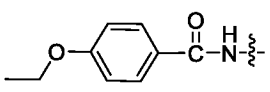
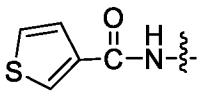
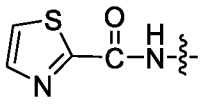
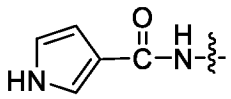
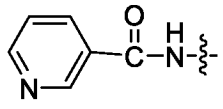
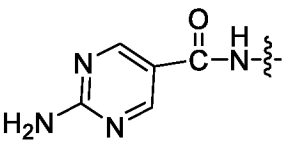
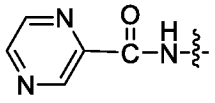
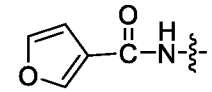
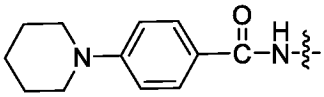
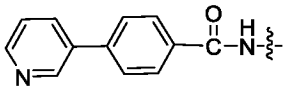
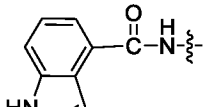
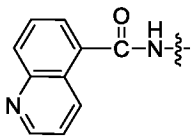


Таблица L-4. Определенные применимые фрагменты, связанные с атомом фосфора в составе связи (например, −X−R^L).

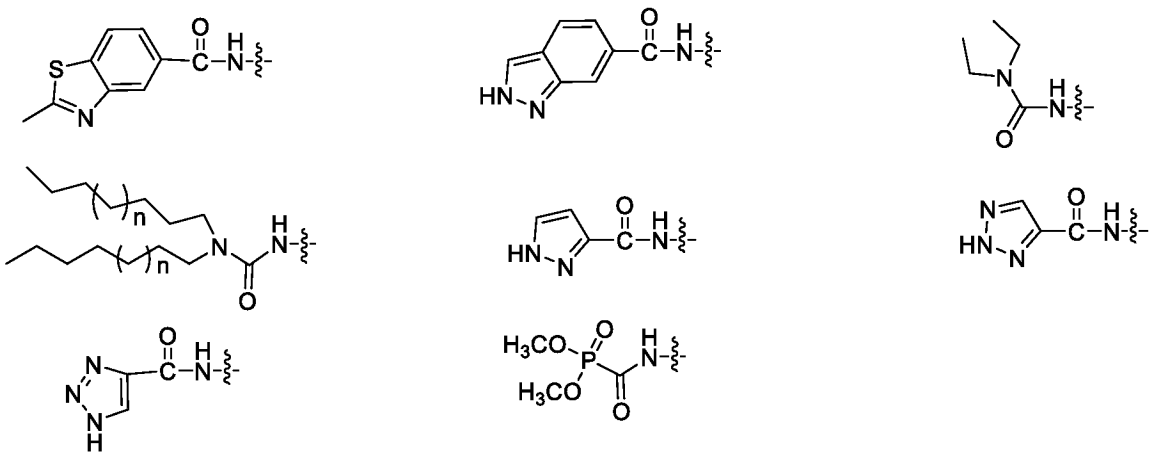
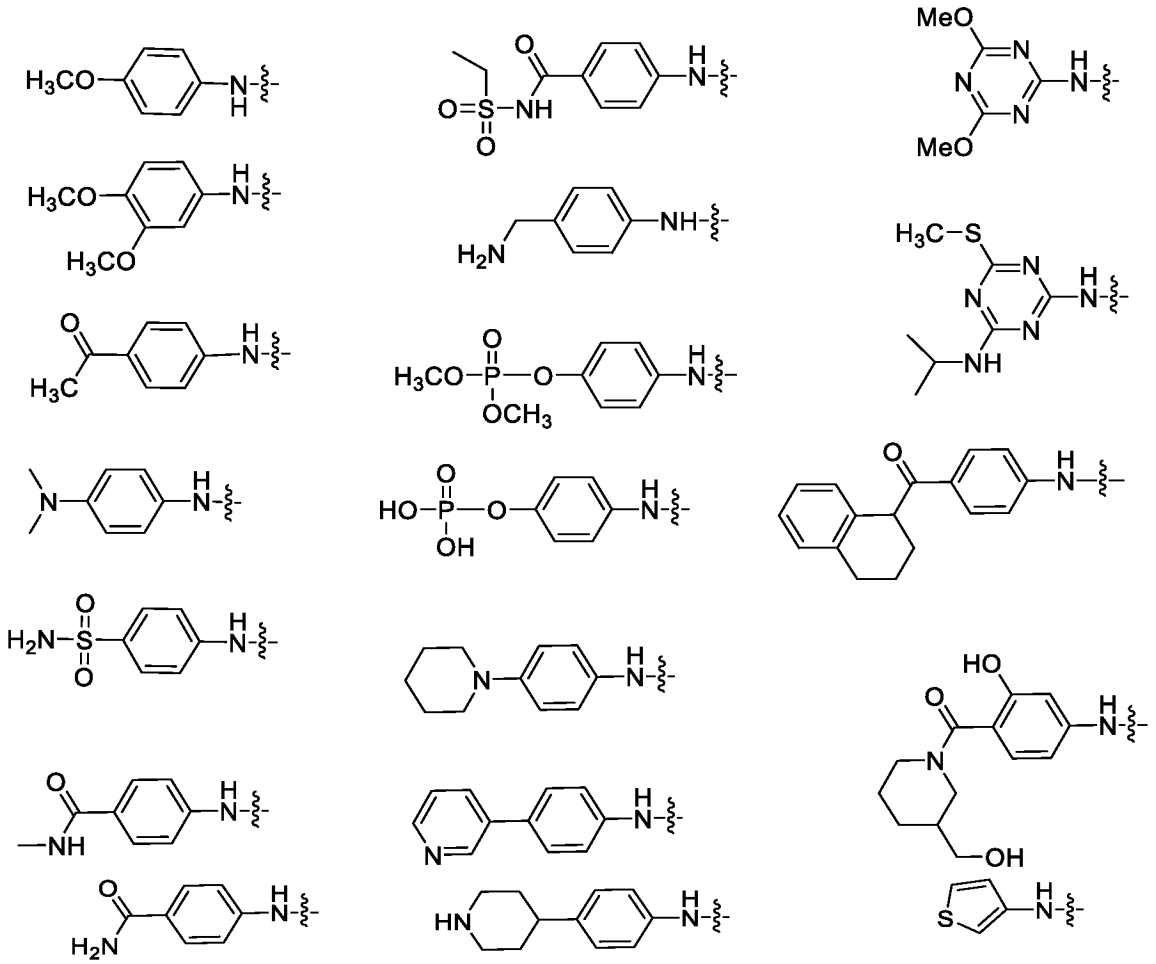
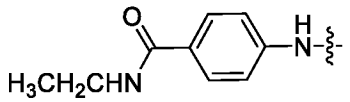
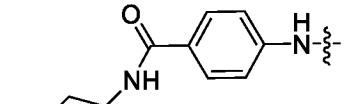
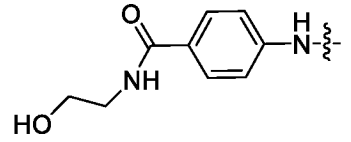


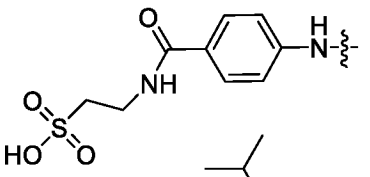
Таблица L-5. Определенные применимые фрагменты, связанные с атомом фосфора в составе связи (например, $-X-R^L$).

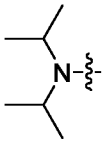


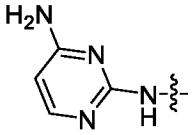


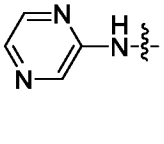


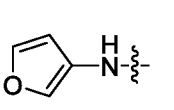


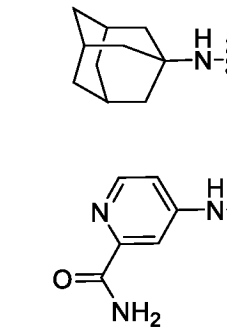


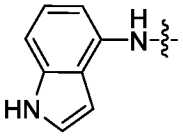


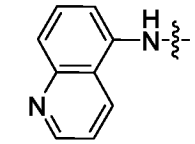


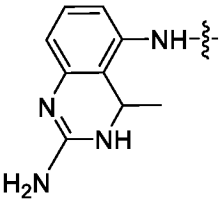




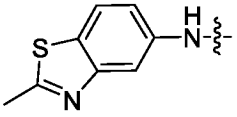


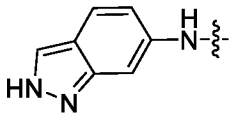


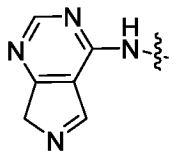


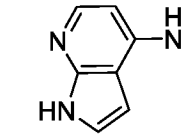


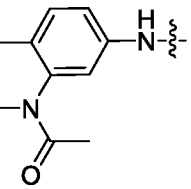


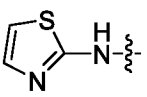


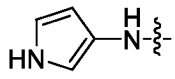


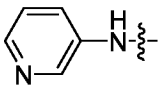


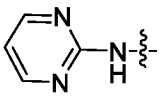


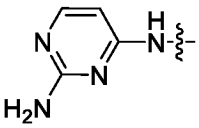


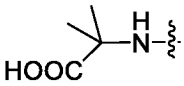


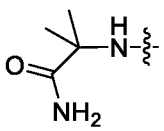


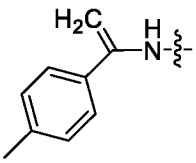


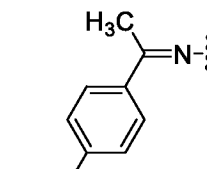


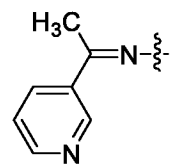












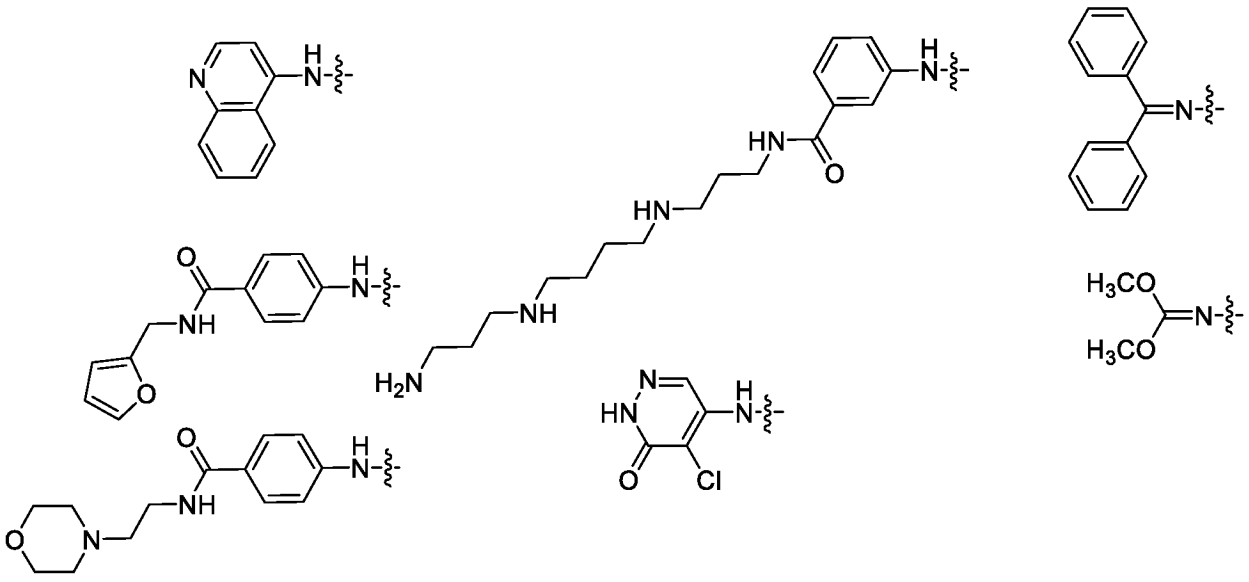
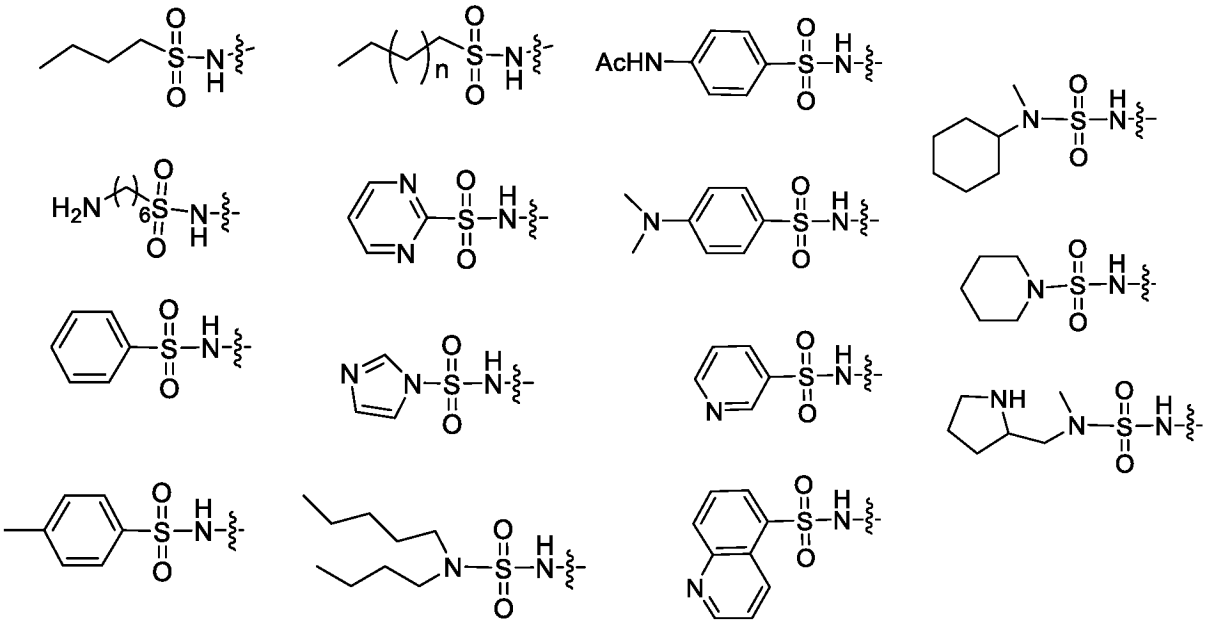
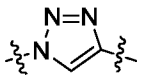
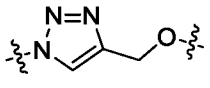


Таблица L-6. Определенные применимые фрагменты, связанные с атомом фосфора в составе связи (например, −X−R^L).



[00862] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, например, не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь или нейтральная межнуклеотидная связь, имеет структуру $-L^{L1}-Cy^{IL}-L^{L2}-$. В некоторых вариантах осуществления L^{L1} связан с 3'-атомом углерода сахара. В некоторых вариантах осуществления L^{L2} связан с 5'-атомом углерода сахара. В некоторых вариантах осуществления L^{L1} представляет собой $-O-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^{L2} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{L2} представляет собой −N(R')−. В некоторых вариантах осуществления L^{L2} представляет собой −NH−. В некоторых вариантах осуществления L^{L2} связан с 5'-атомом углерода сахара, при этом 5'-атом углерода замещен =O. В некоторых вариантах осуществления

Cy^{IL} представляет собой необязательно замещенное 3-10-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ароматическое кольцо с 0-5 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления Cy^{IL} представляет собой необязательно замещенное триазольное кольцо. В некоторых вариантах осуществления Cy^{IL} представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой  .

[00863] В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь имеет структуру $-OP(=W)(-N(R')_2)-O-$.

[00864] В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой $-C(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой $-C(O)OR$. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой $-S(O)_2R$.

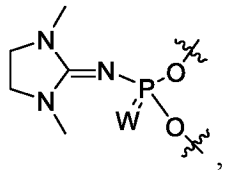
[00865] В некоторых вариантах осуществления R" представляет собой $-NHR'$. В некоторых вариантах осуществления $-N(R')_2$ представляет собой $-NHR'$.

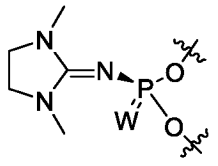
[00866] В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном документе, R представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой замещенный метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой замещенный этил.

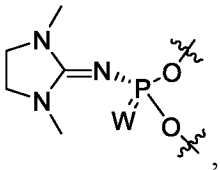
[00867] В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном документе, не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь.

[00868] В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь (например, межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной) содержит необязательно замещенный триазолил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой или содержит необязательно замещенный триазолил. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь (например, межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной) содержит необязательно замещенный алкинил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой необязательно замещенный алкинил. В некоторых вариантах

осуществления R' содержит необязательно замещенную тройную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь содержит триазольный или алкиновый фрагмент. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой или содержит необязательно замещенный триазольный или алкиновый фрагмент. В некоторых вариантах осуществления триазольный фрагмент, например, триазолильная группа, является необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления триазольный фрагмент, например, триазолильная группа, является необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления триазольный фрагмент является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь содержит необязательно замещенный гуанидиновый фрагмент. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь содержит необязательно замещенный циклический гуанидиновый фрагмент. В некоторых вариантах осуществления R', R^L или $-X-R^L$ представляет собой или содержит необязательно замещенный гуанидиновый фрагмент. В некоторых вариантах осуществления R', R^L или $-X-R^L$ представляет собой или содержит необязательно замещенный циклический гуанидиновый фрагмент. В некоторых вариантах осуществления R', R^L или $-X-R^L$ содержит необязательно замещенный циклический гуанидиновый фрагмент, и межнуклеотидная связь имеет структуру

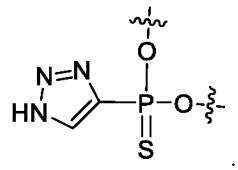
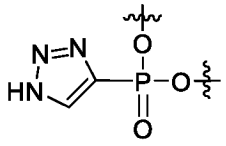
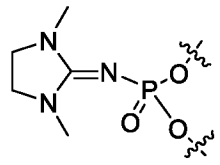
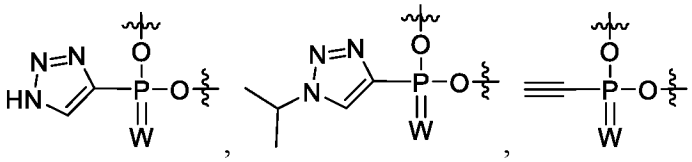


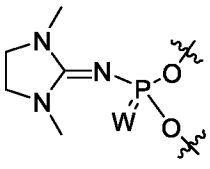
,


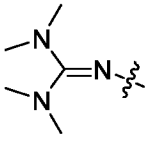
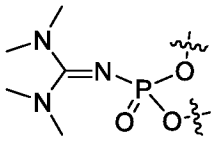
или


, где W представляет собой O или S. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой стереохимией.

[00869] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, или нейтральная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, содержащую триазольный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, или межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную триазолильную группу. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, содержащая триазольный фрагмент (например,

необязательно замещенную триазолильную группу), имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, содержащая триазольный фрагмент, имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, например, не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь, нейтральная межнуклеотидная связь, содержит циклический гуанидиновый фрагмент. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, содержащая циклический гуанидиновый фрагмент, имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, или нейтральная межнуклеотидная связь представляет собой или содержит структуру, выбранную из  , ,

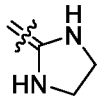
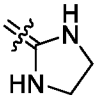
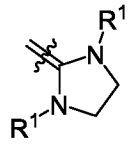
или  , где W представляет собой O или S.

[00870] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь содержит группу Tmg (). В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь содержит группу Tmg и имеет структуру  ("межнуклеотидная связь с Tmg"). В некоторых вариантах осуществления нейтральные межнуклеотидные связи включают межнуклеотидные связи PNA и PMO, а также межнуклеотидную связь Tmg.

[00871] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 3-20-членную гетероциклильную или гетероарильную группу с 1-10 гетероатомами. В некоторых

вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 3-20-членную гетероциклильную или гетероарильную группу с 1-10 гетероатомами, где по меньшей мере один гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления такая гетероциклильная или гетероарильная группа представлена 5-членным кольцом. В некоторых вариантах осуществления такая гетероциклильная или гетероарильная группа представлена 6-членным кольцом.

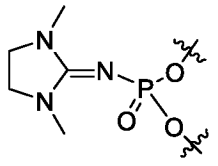
[00872] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 5-20-членную гетероарильную группу с 1-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 5-20-членную гетероарильную группу, содержащую 1-10 гетероатомов, где по меньшей мере один гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1-4 гетероатомов, где по меньшей мере один гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 5-членную гетероарильную группу, содержащую 1-4 гетероатома, где по меньшей мере один гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа непосредственно связана с атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 5-20-членную гетероциклильную группу с 1-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 5-20-членную гетероциклильную группу с 1-10 гетероатомами, где по меньшей мере один гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 5-6-членную гетероциклильную группу с 1-4 гетероатомами, где по меньшей мере один гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную 5-членную гетероциклильную группу с 1-4 гетероатомами, где по меньшей мере один гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два гетероатома представляют собой атом азота. В некоторых вариантах

осуществления гетероциклильная группа непосредственно связана с атомом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильная группа связана с атомом фосфора в составе связи посредством линкера, например, =N–, если гетероциклильная группа является частью гуанидинового фрагмента, который непосредственно связан с атомом фосфора в составе связи посредством своего =N–. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит необязательно замещенную группу  . В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, содержит замещенную группу  . В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь содержит группу  . В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 независимо представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 независимо представляет собой метил.

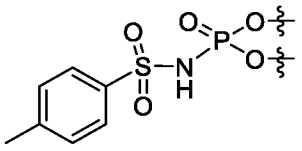
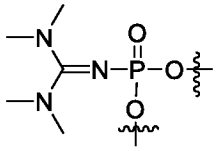
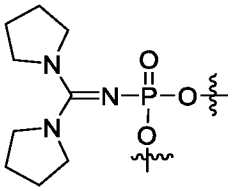
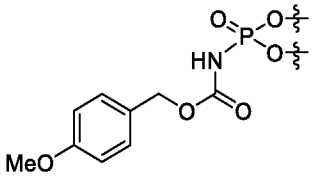
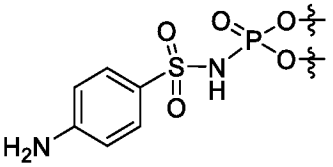
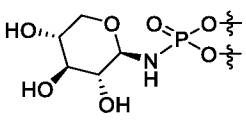
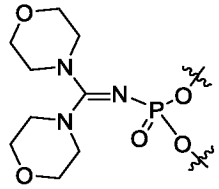
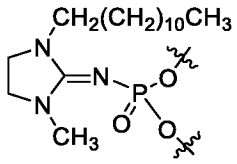
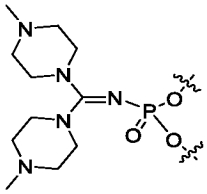
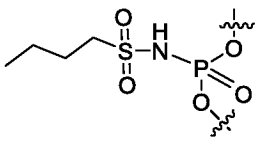
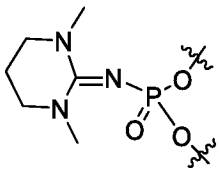
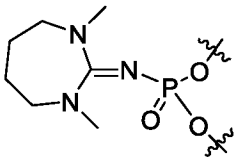
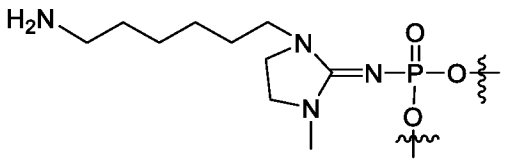
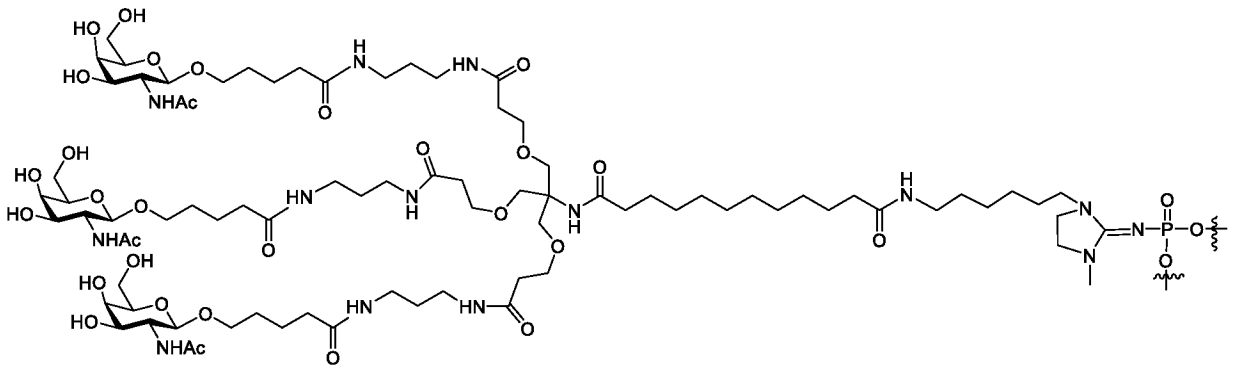
[00873] В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь, например, нейтральная межнуклеотидная связь, не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью, и атом фосфора в составе этой связи находится в Rp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью, и атом фосфора в составе этой связи находится в Sp-конфигурации.

[00874] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь не содержит атомов фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру –C(O)–(O)– или –C(O)–N(R')–, где R' является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру –C(O)–(O)–. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь имеет структуру –C(O)–N(R')–, где R' является таким, как описано в данном документе. В различных вариантах осуществления –C(O)–

связан с атомом азота. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь представляет собой или содержит −C(O)−O−, который является частью карбаматного фрагмента. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь представляет собой или содержит −C(O)−O−, который является частью мочевинного фрагмента.

[00875] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 1-20, 1-15, 1-10, 1-5 или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 1-20, 1-15, 1-10, 1-5 или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше нейтральных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления каждая из не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей и/или нейтральных межнуклеотидных связей необязательно и независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь в олигонуклеотиде независимо представляет собой межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая нейтральная межнуклеотидная связь в олигонуклеотиде независимо представляет собой межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь/нейтральная межнуклеотидная связь имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь, где атом фосфора в составе этой связи находится в конфигурации Rp, и по меньшей мере одну не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь, где атом фосфора в составе этой связи находится в конфигурации Sp.

[00876] Во многих вариантах осуществления, как подробно продемонстрировано, олигонуклеотиды по настоящему изобретению содержат две или более разные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит фосфотиоатную межнуклеотидную связь и не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит фосфотиоатную межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь и природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В

некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой n001, n002 (), n003 (), n004 (), n005 (), n006 (), n007 (), n008 (), n009 (), n010 () или n013. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой n020 (), n025 (), n026 (), n051 () или n057 (). В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления

каждая хиральная модифицированная межнуклеотидная связь независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей не характеризуются контролируемой хиральностью.

[00877] Типичное соединение, как в природных ДНК и РНК, является таким, что межнуклеотидная связь образует связи с двумя сахарами (которые могут являться немодифицированными либо модифицированными, как описано в данном документе). Во многих вариантах осуществления, как проиллюстрировано в данном документе, межнуклеотидная связь образует связи посредством своих атомов кислорода или гетероатомов с одной необязательно модифицированной рибозой или дезоксирибозой по ее 5'-атому углерода и другой необязательно модифицированной рибозой или дезоксирибозой по ее 3'-атому углерода. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидные связи соединяют сахара, которые не представляют собой рибозные сахара, например, сахара, содержащие атомы N кольца, и ациклические сахара, описанные в данном документе.

[00878] В некоторых вариантах осуществления каждое нуклеозидное звено, соединенное межнуклеотидной связью, независимо содержит нуклеиновое основание, которое независимо представляет собой необязательно замещенный A, T, C, G или U или необязательно замещенный таутомер A, T, C, G или U.

[00879] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит модифицированную межнуклеотидную связь (например, модифицированную межнуклеотидную связь, имеющую структуру формулы **I**, **I-a**, **I-b** или **I-c**, **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **I-n-4**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2**, **II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2** и т. д. или ее солевой формы), описанную в US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9598458, US 9982257, US 10160969, US 10479995, US 2020/0056173, US 2018/0216107, US 2019/0127733, US 10450568, US 2019/0077817, US 2019/0249173, US 2019/0375774, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784 и/или WO 2019/032612, при этом межнуклеотидные связи (например, связи формулы **I**, **I-a**, **I-b**, или **I-c**, **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **I-n-4**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2**, **II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2** и т. д.) из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат одну или несколько межнуклеотидных связей, не являющихся отрицательно заряженными. В некоторых

вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой положительно заряженную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения представлены олигонуклеотиды, содержащие одну или несколько нейтральных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь или нейтральная межнуклеотидная связь (например, связь формулы **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **I-n-4**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2**, **II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2** и т. д.) является такой, как описано в US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9598458, US 9982257, US 10160969, US 10479995, US 2020/0056173, US 2018/0216107, US 2019/0127733, US 10450568, US 2019/0077817, US 2019/0249173, US 2019/0375774, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784 и/или WO 2019/032612. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь или нейтральная межнуклеотидная связь представляет собой связь формулы **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **I-n-4**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2**, **II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2** и т. д., описанную в WO 2018/223056, WO 2019/032607, WO 2019/075357, WO 2019/032607, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784 и/или WO 2019/032612, при этом такие межнуклеотидные связи из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки.

[00880] Как описано в данном документе, различные переменные могут представлять собой R, например, R', R^L и т. д. Различные варианты осуществления R описаны в настоящем изобретении (например, при описании переменных, которые могут представлять собой R). Такие варианты осуществления, как правило, применимы для всех переменных, которые могут представлять собой R. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-30}- (например, 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 или 30) алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-20}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-10}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой

необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный этил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный пропил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный бутил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный пентил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный гексил.

[00881] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную 3-30-членную (например, 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- или 30-членную) циклоалифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалифатическая группа является моноциклической, бициклической или полициклической, где каждое моноциклическое звено независимо является насыщенным или частично насыщенным. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный циклопентил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный циклогексил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный адамантил.

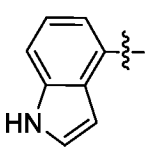
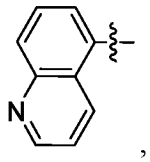
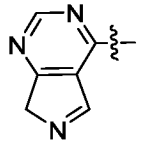
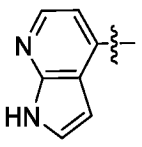
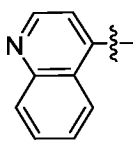
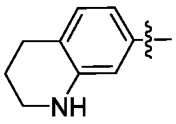
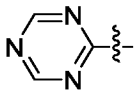
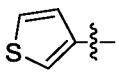
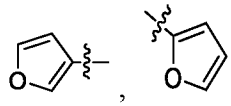
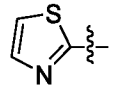
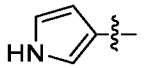
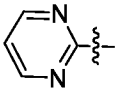
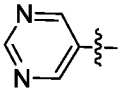
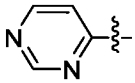
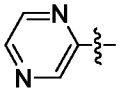
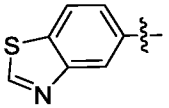
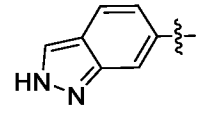
[00882] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-30}- (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30) гетероалифатическую группу с 1-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-20}алифатическую группу с 1-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-10}алифатическую группу с 1-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу с 1-3 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой

необязательно замещенную 3-30-членную (например, 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- или 30-членную) гетероциклоалифатическую группу с 1-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалифатическая группа является моноциклической, бициклической или полициклической, где каждое моноциклическое звено независимо является насыщенным или частично насыщенным.

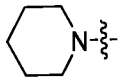
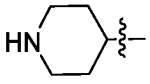
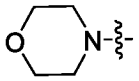
[00883] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{6-30}арил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой C_{6-14}арил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный бициклический арил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный полициклический арил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{6-30}арилалифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой C_{6-30}арилгетероалифатическую группу с 1-10 гетероатомами.

[00884] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 5-30-членный (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- или 30-членный) гетероарил с 1-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 5-20-членный гетероарил с 1-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил с 1-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил с 1-5 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил с 1-4 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил с 1-2 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил с одним гетероатомом. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил с 1-5 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 6-членный

гетероарил с 1-4 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил с 1-2 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил с одним гетероатомом. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный полициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой азот.

[00885] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 2-пиридинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 3-пиридинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 4-пиридинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  .

[00886] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 3-30-членный (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- или 30-членный) гетероциклил с 1-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 3-членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 4-членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 5-20-членный гетероциклил с 1-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой

необязательно замещенный 5-10-членный гетероциклил с 1-10 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероциклил с 1-5 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероциклил с 1-4 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероциклил с 1-3 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероциклил с одним гетероатомом. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероциклил с 1-5 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероциклил с 1-4 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероциклил с 1-3 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероциклил с одним гетероатомом. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный полициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный насыщенный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный частично ненасыщенный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный  .

[00887] В некоторых вариантах осуществления две группы R необязательно и независимо взяты вместе с образованием ковалентной связи. В некоторых вариантах

осуществления две или более группы R при одном и том же атоме необязательно и независимо взяты вместе с данным атомом с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, содержащего в дополнение к данному атому 0-10 гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления две или более группы R при двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-30-членного моноциклического, бициклического или полициклического кольца, содержащего в дополнение к промежуточным атомам 0-10 гетероатомов.

[00888] Различные переменные могут содержать необязательно замещенное кольцо или могут быть взяты вместе с их промежуточным(промежуточными) атомом(атомами) с образованием кольца. В некоторых вариантах осуществления кольцо является 3-30-членным (например, 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- или 30-членным). В некоторых вариантах осуществления кольцо является 3-20-членным. В некоторых вариантах осуществления кольцо является 3-15-членным. В некоторых вариантах осуществления кольцо является 3-10-членным. В некоторых вариантах осуществления кольцо является 3-8-членным. В некоторых вариантах осуществления кольцо является 3-7-членным. В некоторых вариантах осуществления кольцо является 3-6-членным. В некоторых вариантах осуществления кольцо является 4-20-членным. В некоторых вариантах осуществления кольцо является 5-20-членным. В некоторых вариантах осуществления кольцо является моноциклическим. В некоторых вариантах осуществления кольцо является бициклическим. В некоторых вариантах осуществления кольцо является полициклическим. В некоторых вариантах осуществления каждое моноциклическое кольцо или каждое моноциклическое кольцевое звено в бициклическом или полициклическом кольцах независимо является насыщенным, частично насыщенным или ароматическим. В некоторых вариантах осуществления каждое моноциклическое кольцо или каждое моноциклическое кольцевое звено в бициклическом или полициклическом кольцах независимо является 3-10-членным и имеет 0-5 гетероатомов.

[00889] В некоторых вариантах осуществления каждый гетероатом независимо выбран из кислорода, азота, серы, кремния и фосфора. В некоторых вариантах осуществления каждый гетероатом независимо выбран из кислорода, азота, серы и фосфора. В некоторых вариантах осуществления каждый гетероатом независимо выбран из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах осуществления гетероатом находится в окисленной форме.

[00890] Как понятно специалистам в данной области, многие другие типы

межнуклеотидных связей можно использовать в соответствии с настоящим изобретением, например, описанные в патентах США №№ 3687808; 4469863; 4476301; 5177195; 5023243; 5034506; 5166315; 5185444; 5188897; 5214134; 5216141; 5235033; 5264423; 5264564; 5276019; 5278302; 5286717; 5321131; 5399676; 5405938; 5405939; 5434257; 5453496; 5455233; 5466677; 5466677; 5470967; 5476925; 5489677; 5519126; 5536821; 5541307; 5541316; 5550111; 5561225; 5563253; 5571799; 5587361; 5596086; 5602240; 5608046; 5610289; 5618704; 5623070; 5625050; 5633360; 564562; 5663312; 5677437; 5677439; 6160109; 6239265; 6028188; 6124445; 6169170; 6172209; 6277603; 6326199; 6346614; 6444423; 6531590; 6534639; 6608035; 6683167; 6858715; 6867294; 6878805; 7015315; 7041816; 7273933; 7321029 или RE39464. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой связь, описанную в US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9598458, US 9982257, US 10160969, US 10479995, US 2020/0056173, US 2018/0216107, US 2019/0127733, US 10450568, US 2019/0077817, US 2019/0249173, US 2019/0375774, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784 и/или WO 2019/032612, при этом нуклеиновые основания, сахара, межнуклеотидные связи, хиральные вспомогательные средства/реагенты и технологии для синтеза олигонуклеотидов (реагенты, условия, циклы и т. д.) из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки.

[00891] В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь в олигонуклеотиде независимо выбрана из природной фосфатной связи, фосфотиоатной связи и не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связи (например, n001, n002, n003, n004, n005, n006, n007, n008, n009, n010, n013 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь в олигонуклеотиде независимо выбрана из природной фосфатной связи, фосфотиоатной связи и нейтральной межнуклеотидной связи (например, n001, n002, n003, n004, n005, n006, n007, n008, n009, n010, n013 и т. д.).

[00892] Олигонуклеотиды могут содержать различные количества природных фосфатных связей, например, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-10, 1-5 или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-10, 1-5 или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше) природных фосфатных связей в олигонуклеотиде являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды не содержат природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления представленные

олигонуклеотиды содержат одну природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат от 1 до 30 или больше природных фосфатных связей.

[00893] В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой хиральную межнуклеотидную связь, которая содержит хиральный атом фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную связь. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью с точки зрения ее хирального атома фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь является стереохимически чистой с точки зрения ее хирального атома фосфора в составе связи. В некоторых вариантах осуществления хиральная межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления паттерн хиральных центров остова содержит положения межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью и конфигурации атома фосфора в составе связи (*R*p или *S*p) в них и положения ахиральных межнуклеотидных связей (например, природных фосфатных связей) или состоит из них.

[00894] В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат одну или несколько межнуклеотидных связей, не являющихся отрицательно заряженными. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат одну или несколько нейтральных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат одну или несколько фосфорилгуанидиновых межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления нейтральная межнуклеотидная связь или не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая нейтральная межнуклеотидная связь или не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая нейтральная межнуклеотидная связь и не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо представляет собой n001.

[00895] В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь в

представленном олигонуклеотиде независимо выбрана из фосфотиоатной межнуклеотидной связи, фосфорилгуанидиновой межнуклеотидной связи и природной фосфатной связи. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь в представленном олигонуклеотиде независимо выбрана из фосфотиоатной межнуклеотидной связи, n001 и природной фосфатной связи.

[00896] Для достижения желаемых свойств и/или форм активности олигонуклеотидов можно использовать различные типы межнуклеотидных связей в комбинации с другими структурными элементами, например, сахарами. Например, в настоящем изобретении в разработанных олигонуклеотидах обычно используются модифицированные межнуклеотидные связи и модифицированные сахара, необязательно с природными фосфатными связями и природными сахарами. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, содержащий один или несколько модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, содержащий один или несколько модифицированных сахаров и одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей, одна или несколько из которых являются природными фосфатными связями.

[00897] В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь представляет собой фосфорилгуанидиновую, фосфориламидиновую, фосфорилизомочевинную, фосфорилизотиомочевинную, фосфорилимидатную или фосфорилимидотиоатную межнуклеотидную связь, например, описанную в US 20170362270.

[00898] Как понятно специалистам в данной области, многие другие типы межнуклеотидных связей можно использовать в соответствии с настоящим изобретением, например, описанные в патентах США №№ 3687808; 4469863; 4476301; 5177195; 5023243; 5034506; 5166315; 5185444; 5188897; 5214134; 5216141; 5235033; 5264423; 5264564; 5276019; 5278302; 5286717; 5321131; 5399676; 5405938; 5405939; 5434257; 5453496; 5455233; 5466677; 5466677; 5470967; 5476925; 5489677; 5519126; 5536821; 5541307; 5541316; 5550111; 5561225; 5563253; 5571799; 5587361; 5596086; 5602240; 5608046; 5610289; 5618704; 5623070; 5625050; 5633360; 564562; 5663312; 5677437; 5677439; 6160109; 6239265; 6028188; 6124445; 6169170; 6172209; 6277603; 6326199; 6346614; 6444423; 6531590; 6534639; 6608035; 6683167; 6858715; 6867294; 6878805; 7015315; 7041816; 7273933; 7321029 или RE39464. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой связь, описанную в US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, WO 2017192664, WO 2017015575, WO 2017062862, WO 2018067973, WO 2017160741, WO 2017192679, WO 2017210647, WO 2018098264, WO 2018223056, WO 2018237194 или WO 2019055951, при этом

нуклеиновые основания, сахара, межнуклеотидные связи, хиральные вспомогательные средства/реагенты и технологии для синтеза олигонуклеотидов (реагенты, условия, циклы и т. д.) из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь описана в WO 2012/030683, WO 2021/030778, WO 2019112485, US 20170362270, WO 2018156056, WO 2018056871, WO 2020/154344, WO 2020/154343, WO 2020/154342, WO 2020/165077, WO 2020/201406, WO 2020/216637 или WO 2020/252376, и ее можно использовать в соответствии с настоящим изобретением.

[00899] В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь в олигонуклеотиде независимо выбрана из природной фосфатной связи, фосфотиоатной связи и межнуклеотидной связи, не являющейся отрицательно заряженной (например, n001). В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь в олигонуклеотиде независимо выбрана из природной фосфатной связи, фосфотиоатной связи и нейтральной межнуклеотидной связи (например, n001).

[00900] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит один или несколько нуклеотидов, которые независимо содержат модификацию по атому фосфора, склонную к "самовысвобождению" при определенных условиях. Иными словами, при определенных условиях конкретная модификация по атому фосфора разрабатывается таким образом, чтобы она самостоятельно отщеплялась от олигонуклеотида с получением, например, природной фосфатной связи. В некоторых вариантах осуществления такая модификация по атому фосфора имеет структуру –O–L–R^1, где L представляет собой L^B, описанный в данном документе, и R^1 представляет собой R', описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления модификация по атому фосфора имеет структуру –S–L–R^1, где каждый L и R^1 независимо является таким, как описано в настоящем изобретении. Конкретные примеры таких групп с модификацией по атому фосфора можно найти в US 9982257. В некоторых вариантах осуществления самовысвобождающаяся группа содержит морфолиновую группу. В некоторых вариантах осуществления для самовысвобождающейся группы характерна способность доставлять к межнуклеотидному фосфорному линкеру определенное средство, при этом данное средство облегчает дополнительную модификацию по атому фосфора, такую как, например, десульфирование. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой воду, а дополнительная модификация представляет собой гидролиз с образованием природной фосфатной связи.

[00901] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит одну или несколько межнуклеотидных связей, которые улучшают одно или несколько

фармацевтических свойств и/или форм активности олигонуклеотида. В уровне техники документально подтверждено, что определенные олигонуклеотиды быстро разрушаются нуклеазами и демонстрируют плохое поглощение клетками через цитоплазматическую клеточную мембрану (Poijarvi-Virta et al., Curr. Med. Chem. (2006), 13(28);3441-65; Wagner et al., Med. Res. Rev. (2000), 20(6):417-51; Peyrottes et al., Mini Rev. Med. Chem. (2004), 4(4):395-408; Gosselin et al., (1996), 43(1):196-208; Bologna et al., (2002), Antisense & Nucleic Acid Drug Development 12:33-41). Vives et al. (Nucleic Acids Research (1999), 27(20):4071-76) сообщали, что проолигонуклеотиды с трет-бутил-SATE демонстрировали заметное увеличение проникновения в клетки по сравнению с исходным олигонуклеотидом при определенных условиях.

[00902] Олигонуклеотиды могут содержать различное количество природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления 5% или больше межнуклеотидных связей в представленных олигонуклеотидах являются природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления 10% или больше межнуклеотидных связей в представленных олигонуклеотидах являются природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления 15% или больше межнуклеотидных связей в представленных олигонуклеотидах являются природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления 20% или больше межнуклеотидных связей в представленных олигонуклеотидах являются природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления 25% или больше межнуклеотидных связей в представленных олигонуклеотидах являются природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления 30% или больше межнуклеотидных связей в представленных олигонуклеотидах являются природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления 35% или больше межнуклеотидных связей в представленных олигонуклеотидах являются природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления 40% или больше межнуклеотидных связей в представленных олигонуклеотидах являются природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления количество природных фосфатных связей составляет 2. В некоторых вариантах осуществления количество природных фосфатных связей составляет 3. В некоторых вариантах осуществления количество природных фосфатных связей составляет 4. В некоторых вариантах осуществления количество природных фосфатных

связей составляет 5. В некоторых вариантах осуществления количество природных фосфатных связей составляет 6. В некоторых вариантах осуществления количество природных фосфатных связей составляет 7. В некоторых вариантах осуществления количество природных фосфатных связей составляет 8. В некоторых вариантах осуществления некоторые или все из природных фосфатных связей являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления не более чем определенное количество межнуклеотидных связей в представленных олигонуклеотидах представляют собой природные фосфатные связи, например, не более чем 1, не более чем 2, не более чем 3, не более чем 4, не более чем 5, не более чем 6, не более чем 7, не более чем 8, не более чем 9, не более чем 10, не более чем 11, не более чем 12, не более чем 13, не более чем 14, не более чем 15, не более чем 16, не более чем 17, не более чем 18, не более чем 19, не более чем 20, не более чем 21, не более чем 22, не более чем 23, не более чем 24, не более чем 25, не более чем 26, не более чем 27, не более чем 28, не более чем 29 или не более чем 30 природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды не содержат природных фосфатных связей.

[00903] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении показано, что по меньшей мере в некоторых случаях *S*p-межнуклеотидные связи, в частности на 5'- и/или 3'-конце, могут улучшать стабильность олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении показано, что, среди прочего, природные фосфатные связи и/или *R*p-межнуклеотидные связи могут улучшать удаление олигонуклеотидов из системы. Среднему специалисту в данной области понятно, что различные анализы, известные в данной области техники, могут быть использованы для оценки таких свойств в соответствии с настоящим изобретением.

[00904] В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь в олигонуклеотиде или его части (например, домене, субдомене и т. д.) независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая из них независимо представляет собой *S*p или *R*p. В некоторых вариантах осуществления высокий уровень имеет *S*p, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь в олигонуклеотиде или его части характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько, например, приблизительно 1-5 (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) из них, представляют собой *R*p.

[00905] В некоторых вариантах осуществления, как проиллюстрировано в определенных примерах, олигонуклеотид или его часть содержит одну или несколько не

являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей, каждая из которых необязательно и независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления количество не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде или его части составляет приблизительно 1-10 или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 1. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 2. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 3. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 5. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 6. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 7. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 8. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 9. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 10. В некоторых вариантах осуществления две или более не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления никакие две не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи не являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления все не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи в олигонуклеотиде или его части являются последовательными (например, 3 последовательные не являющиеся отрицательно заряженными

межнуклеотидные связи). В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь или две или более (например, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4 и т. д.) последовательные не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи находятся на 3'-конце олигонуклеотида или его части. В некоторых вариантах осуществления последние две, или три, или четыре межнуклеотидные связи олигонуклеотида или его части содержат по меньшей мере одну межнуклеотидную связь, отличную от не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связи. В некоторых вариантах осуществления последние две, или три, или четыре межнуклеотидные связи олигонуклеотида или его части содержат по меньшей мере одну межнуклеотидную связь, отличную от n001. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида олигонуклеотида или его части, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида олигонуклеотида или его части, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая первые два нуклеозида олигонуклеотида или его части, представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связывающая последние два нуклеозида олигонуклеотида или его части, представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p.

[00906] В некоторых вариантах осуществления одна или несколько хиральных межнуклеотидных связей характеризуются контролируемой хиральностью, и одна или несколько хиральных межнуклеотидных связей не характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь независимо характеризуется контролируемой хиральностью, и одна или несколько не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей не характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь независимо характеризуется контролируемой хиральностью, и каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь между первыми двумя нуклеозидами олигонуклеотида представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая

межнуклеотидная связь между последними двумя нуклеозидами независимо представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления обе из них независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит одну или несколько дополнительных межнуклеотидных связей, например, одна из которых расположена между нуклеозидами в положениях -1 и -2 относительно нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени) (двумя нуклеозидами, ближайшими с 3'-стороны к нуклеозиду, противоположному нуклеозиду-мишени (например, в $\ldots N_0N_{-1}N_{-2}\ldots$ N_0 представляет собой нуклеозид, противоположный нуклеозиду-мишени, N_{-1} и N_{-2} находятся в положениях -1 и -2 соответственно). В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидной связь, не являющаяся отрицательно заряженной, независимо представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо представляет собой n001.

[00907] Как показано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи, такие как n001, могут обеспечивать улучшенные свойства и/или формы активности. В некоторых вариантах осуществления в олигонуклеотиде 5'-концевая межнуклеотидная связь и/или 3'-концевая межнуклеотидная связь, каждая из которых независимо связана с двумя нуклеозидами, содержащими нуклеиновое основание, как описано в данном документе, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления первые одна или несколько (например, первые 1, 2 и/или 3) и/или последние одна или несколько (например, последние 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7) межнуклеотидных связей, каждая из которых независимо связана с двумя нуклеозидами в первом домене, независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления первая межнуклеотидная связь первого домена представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления последняя межнуклеотидная связь, которая связана с двумя нуклеозидами первого домена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления последняя межнуклеотидная связь второго домена представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько из межнуклеотидных связей в середине второго домена, например, одна или

несколько из 4-й, 5-й и 6-й межнуклеотидных связей, каждая из которых независимо связана с двумя нуклеозидами второго домена, независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления 11-я межнуклеотидная связь, которая связана с двумя нуклеозидами второго домена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, которая не связана с нуклеозидом, противоположным нуклеозиду-мишени, но связана с ближайшим к нему с 3'-стороны нуклеозидом, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь является стерически неупорядоченной. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько межнуклеотидных связей первого домена, например, одна или несколько из 4-й, 5-й, 6-й, 7-й и 8-й межнуклеотидных связей, каждая из которых независимо связана с двумя нуклеозидами первого домена, не независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько межнуклеотидных связей второго домена, например, одна или несколько из 1ой, 2ой, 3ей, 7ой, 8ой, 9ой, 12ой и 13ой межнуклеотидных связей, каждая из которых независимо связывается с двумя нуклеозидами первого домена, независимо представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления одна или обе из 2-й и 3-й межнуклеотидных связей второго домена не представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, которая не представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь, представляет

собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой стерически неупорядоченную фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью.

[00908] В некоторых вариантах осуществления одна, или несколько, или все из межнуклеотидных связей в положениях +11, +9, +5, -2 и -5 относительно нуклеозида, противоположного аденозину-мишени, независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи ("+" отсчитывают от нуклеозида, противоположного аденозину-мишени в направлении 5'-конца олигонуклеотида, при этом межнуклеотидная связь в положении +1 является межнуклеотидной связью между нуклеозидом, противоположным аденозину-мишени, и ближайшим к нему с 5'-стороны нуклеозидом (например, расположенной между N_1 и N_0 в 5'-$N_1N_0N_{-1}$-3', где, как описано в данном документе, N_0 представляет собой нуклеозид, противоположный аденозину-мишени), и "-" отсчитывают от нуклеозида в направлении 3'-конца олигонуклеотида, при этом межнуклеотидная связь в положении -1 является межнуклеотидной связью между нуклеозидом, противоположным аденозину-мишени, и ближайшим к нему с 3'-стороны нуклеозидом (например, расположенной между N_{-1} и N_0 в 5'-$N_1N_0N_{-1}$-3', где, как описано в данном документе, N_0 представляет собой нуклеозид, противоположный аденозину-мишени)). В некоторых вариантах осуществления первая межнуклеотидная связь олигонуклеотида представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления последняя межнуклеотидная связь олигонуклеотида представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из первой и последней межнуклеотидных связей олигонуклеотида независимо представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления одна, или несколько, или все из межнуклеотидных связей в положениях +21, +20, +18, +17, +16, +15, +14, +13, +12, +11, +10, +6, +5, +4 и -2 независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи (например, фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь, такую как n001). В некоторых вариантах осуществления одна, или несколько, или все из межнуклеотидных связей в положениях +24, +23, +22, +19, +16, +15, +14, +13, +12, +11, +10, +6, +5, +4, -2 и -5 независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи (например,

фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь, такую как n001). В некоторых вариантах осуществления одна, или несколько, или все из межнуклеотидных связей в положениях +23, +22, +19, +16, +15, +14, +13, +12, +11, +10, +6, +5, +4 и -2 независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи (например, фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь, такую как n001). В некоторых вариантах осуществления первая и последняя межнуклеотидные связи олигонуклеотида независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи (например, фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь, такую как n001). В некоторых вариантах осуществления первая и последняя межнуклеотидные связи и одна, или несколько, или все из межнуклеотидных связей в положениях +23, +22, +19, +16, +15, +14, +13, +12, +11, +10, +6, +5, +4 и -2 независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи (например, фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь, такую как n001). В некоторых вариантах осуществления обе из первой и последней межнуклеотидных связей представляют собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления каждая из фосфотиоатных межнуклеотидных связей представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении -2 представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении -5 представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +5 представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +9 представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +11 представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из межнуклеотидных связей в положениях -2 и -5 независимо представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из межнуклеотидных связей в положениях +5, -2 и -5 независимо представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из межнуклеотидных связей в положениях +11, +9, -2 и -5 независимо представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из межнуклеотидных связей в положениях +11, +9, +5, -2 и -5 независимо представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной

межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления одна, или несколько, или каждая из 1-й, 14-й, 16-й, 20-й, 26-й и 29-й межнуклеотидных связей (если не указано иное, с 5'-конца) независимо представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид не содержит не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного аденозину-мишени, за исключением того, что первая межнуклеотидная связь олигонуклеотида необязательно может представлять собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид не содержит внутренних не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей, за исключением таковой в положении -2. В некоторых вариантах осуществления одна или обе из первой и последней межнуклеотидных связей первого домена независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления одна или обе из первой и последней межнуклеотидных связей второго домена независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления одна или обе из первой и последней межнуклеотидных связей олигонуклеотида независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления обе из первой и последней межнуклеотидных связей первого домена независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления обе из первой и последней межнуклеотидных связей второго домена независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления обе из первой и последней межнуклеотидных связей олигонуклеотида независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной

межнуклеотидная связь независимо представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо представляет собой *R*p, *S*p или связь без контролируемой хиральности. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей независимо не характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей независимо характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, например, n001, связанная с инозином, или дезоксиинозином, или 2'-модифицированным инозином (например, где 2'-OH заменен на отличный от H фрагмент, такой как −F, −OMe, −MOE и т. д.) в его 3'-положении, не характеризуется контролируемой хиральностью или характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления она характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды и композиции на их основе, содержащие не являющиеся отрицательно заряженными *S*p-межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью (например, фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи, такие как n001), связанные с 3'-положениями нуклеозидов, содержащих гипоксантин, обеспечивают различные преимущества по сравнению с содержащими соответствующие стерически неупорядоченные или *R*p-межнуклеотидные связи, например, обеспечивают такие же или лучшие свойства и/или формы активности, улучшенную эффективность изготовления и/или сниженную стоимость изготовления и т. д. В некоторых вариантах осуществления наблюдалось, что способы конструирования не являющихся отрицательно заряженными *S*p-межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью (например, фосфорилгуанидиновых межнуклеотидных связей, таких как n001), связанных с 3'-положениями нуклеозидов, содержащих гипоксантин, можно проводить более просто (например, с более высокими концентрациями реагентов, меньшими объемами растворов, более коротким временем

осуществления реакции и т. д.) и/или с меньшей стоимостью (например, с более легкодоступными материалами). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды и композиции на их основе, содержащие *R*p-фосфотиоатные межнуклеотидные связи с контролируемой хиральностью, связанные с 3'-положениями нуклеозидов, содержащих гипоксантин, обеспечивают различные преимущества по сравнению с содержащими соответствующие стерически неупорядоченные или *S*p-межнуклеотидные связи, например, обеспечивают такие же или лучшие свойства и/или формы активности, улучшенную эффективность изготовления и/или сниженную стоимость изготовления и т. д. В некоторых вариантах осуществления способы конструирования *R*p-фосфотиоатных межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, связанных с 3'-положениями нуклеозидов, содержащих гипоксантин, можно проводить более просто (например, с более высокими концентрациями реагентов, меньшими объемами растворов, более коротким временем осуществления реакции и т. д.) и/или с меньшей стоимостью (например, с более легкодоступными материалами).

[00909] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит одну или несколько (например, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше и т. д.) природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления оба нуклеозида, связанные с природной фосфатной связью, независимо представляют собой 2'-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления оба нуклеозида, связанные с большинством (например, по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше) природных фосфатных связей, независимо представляют собой 2'-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления оба нуклеозида, связанные с каждой природной фосфатной связью, независимо представляют собой 2'-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления 2'-модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар или 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-модифицированный сахар независимо представляет собой бициклический сахар или 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe-

модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления природная фосфатная связь используется с не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связью (например, фосфорилгуанидиновой межнуклеотидной связью, такой как n001). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит чередующиеся природные фосфатные связи и не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи (например, фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи, такие как n001) (например, см. WV-43047).

[00910] В некоторых вариантах осуществления одна или несколько межнуклеотидных связей в положениях -1 и -2 независимо представляют собой *R*p-фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько межнуклеотидных связей в положениях -3, -2, -1, +1, +3, +4, +5, +7, +8, +9, +10, +11, +12, +13,+16, +17 и +18 независимо представляют собой *R*p-фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении -3 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении -2 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении -1 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +1 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +3 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +4 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +5 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +7 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +8 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +9 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +10 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +11 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В

некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +12 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +13 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +16 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +17 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +18 представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит одну и только одну *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления он содержит их две и не более чем две. В некоторых вариантах осуществления он содержит их три и не более чем три. В некоторых вариантах осуществления он содержит их четыре и не более чем четыре. В некоторых вариантах осуществления он содержит их пять и не более чем пять.

[00911] В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь, связанная с 3'-атомом углерода dI, представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь, связанная с 3'-атомом углерода dI, представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления фосфорилгуанидиновая межнуклеотидная связь, связанная с 3'-атомом углерода dI, представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь n001, связанная с 3'-атомом углерода dI, представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь, связанная с 3'-атомом углерода dI, независимо представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая нейтральная межнуклеотидная связь, связанная с 3'-атомом углерода dI, независимо представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфорилгуанидиновая межнуклеотидная связь, связанная с 3'-атомом углерода dI, независимо представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая n001, связанная с 3'-атомом углерода dI, независимо представляет собой *S*p.

[00912] В некоторых вариантах осуществления контролируемый уровень олигонуклеотидов в композиции составляют желаемые олигонуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления из всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований (например, требуемую последовательность для какой-либо цели), или из всех олигонуклеотидов в композиции уровень желаемых олигонуклеотидов (которые могут существовать в различных формах (например, солевых формах) и обычно

отличаются только межнуклеотидными связями без контролируемой хиральности (различные формы одного и того же стереоизомера могут считаться одинаковыми для этой цели)) составляет приблизительно 5-100%, 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-100%, 60-100%, 70-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 50-90%, приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% или по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99%. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления уровень составляет или составляет по меньшей мере $(DS)^{nc}$, где DS составляет приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5%, а nc представляет собой количество межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, описанных в настоящем изобретении (например, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или больше). В некоторых вариантах осуществления уровень представляет собой или составляет по меньшей мере $(DS)^{nc}$, где DS составляет 95-100%.

[00913] Для достижения желаемых свойств и/или форм активности олигонуклеотидов можно использовать различные типы межнуклеотидных связей в комбинации с другими структурными элементами, например, сахарами. Например, в настоящем изобретении при разработке олигонуклеотидов обычно используются модифицированные межнуклеотидные связи и модифицированные сахара, необязательно с природными фосфатными связями и природными сахарами. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, содержащий один или несколько модифицированных сахаров. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, содержащий один или несколько модифицированных сахаров и одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей, одна или несколько из которых являются природными фосфатными связями.

[00914] В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды

содержат ряд сахаров природной РНК (например, 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 или 30 или больше, при этом два или более или все из них необязательно являются последовательными). В некоторых вариантах осуществления такие олигонуклеотиды содержат модифицированные сахара, например, 2'-модифицированные сахара (например, 2'-F и т. д.) и/или 2'-OR-модифицированные сахара, где R не представляет собой −H (например, 2-OMe, 2-MOE и т. д.), на одном или обоих концах и/или различные модифицированные межнуклеотидные связи (например, фосфотиоатные межнуклеотидные связи, не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи и т. д.). В некоторых вариантах осуществления на 5'-конце имеются один или несколько, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше, таких 2'-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления на 3'-конце имеются один или несколько, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или больше, таких 2'-OR-модифицированных сахаров, где R не представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R не представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления, как описано в данном документе, 2'-OR представляет собой 2'-OMe. В некоторых вариантах осуществления 2'-OR представляет собой 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления каждый из 2'-OR независимо представляет собой 2'-OMe или 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR представляет собой 2'-OMe.

[00915] В некоторых вариантах осуществления оценивается стабильность различных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидные связи подвергают различным условиям, используемым для изготовления олигонуклеотидов, например, при твердофазном синтезе олигонуклеотидов, включающим реагенты, растворители, температуры (в некоторых случаях более высокие температуры, чем комнатная температура), условия расщепления, условия удаления защитной группы, условия очистки и т. д., и оценивают стабильность. В некоторых вариантах осуществления для использования в различных композициях на основе олигонуклеотидов и в ряде путей применения выбирают стабильные межнуклеотидные связи (например, характеризующиеся уровнем разрушения не более чем 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1% при воздействии одного или нескольких условий и/или процессов или после осуществления полного процесса изготовления олигонуклеотида).

Дополнительные химические фрагменты

[00916] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит один или

несколько дополнительных химических фрагментов. Различные дополнительные химические фрагменты, например, нацеливающие фрагменты, углеводные фрагменты, липидные фрагменты и т. д., известны из уровня техники и могут использоваться в соответствии с настоящим изобретением для модулирования свойств и/или форм активности представленных олигонуклеотидов, например, стабильности, периода полувыведения, форм активности, доставки, фармакодинамических свойств, фармакокинетических свойств и т. д. В некоторых вариантах осуществления определенные дополнительные химические фрагменты облегчают доставку олигонуклеотидов к требуемым клеткам, тканям и/или органам, включая без ограничения клетки центральной нервной системы. В некоторых вариантах осуществления определенные дополнительные химические фрагменты облегчают интернализацию олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления определенные дополнительные химические фрагменты повышают стабильность олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии включения различных дополнительных химических фрагментов в состав олигонуклеотидов.

[00917] В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой или содержит низкомолекулярный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления малая молекула представляет собой лиганд белка (например, рецептора). В некоторых вариантах осуществления малая молекула связывается с полипептидом. В некоторых вариантах осуществления малая молекула представляет собой ингибитор полипептида. В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой или содержит пептидный фрагмент (например, антитело). В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой или содержит фрагмент нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота обеспечивает получение нового свойства и/или активности. В некоторых вариантах осуществления фрагмент нуклеиновой кислоты образует дуплекс или другую вторичную структуру с исходной олигонуклеотидной цепью (перед конъюгацией) или ее частью. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой или содержит олигонуклеотид, нацеливающийся на ту же или отличную мишень, и может осуществлять свою активность посредством такого же или отличного механизма. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой или содержит средство для RNAi. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой или содержит средство на основе miRNA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой

или содержит вещество, зависимое от РНКазы Н. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой или содержит gRNA. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой или содержит аптамер. В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой или содержит углеводный фрагмент, описанный в данном документе. В соответствии с настоящим изобретением с олигонуклеотидами, описанными в данном документе, можно конъюгировать многие применимые средства, например, малые молекулы, пептиды, углеводы, средства на основе нуклеиновых кислот и т. д.

[00918] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, содержащий дополнительный химический фрагмент, демонстрирует повышение доставки и/или активности в ткани по сравнению с эталонным олигонуклеотидом, например, эталонным олигонуклеотидом, который не содержит дополнительный химический фрагмент, но в остальном является идентичным.

[00919] В некоторых вариантах осуществления неограничивающие примеры дополнительных химических фрагментов включают углеводные фрагменты, нацеливающие фрагменты и т. д., которые при включении в состав олигонуклеотидов могут улучшать одно или несколько свойств. В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент выбран из глюкозы, GluNAc (N-ацетиламиноглюкозамина) и анизамидных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид может содержать два или более дополнительных химических фрагмента, где дополнительные химические фрагменты являются идентичными или неидентичными или относятся к одинаковой категории (например, углеводный фрагмент, сахарный фрагмент, нацеливающий фрагмент и т. д.) или к неодинаковой категории.

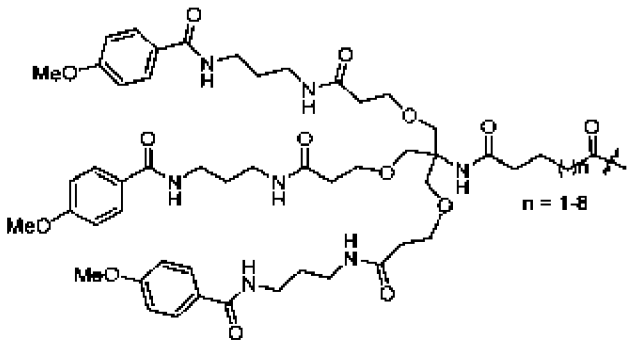
[00920] В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой нацеливающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой или содержит углеводный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой или содержит липидный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой или содержит фрагмент-лиганд, например, для клеточных рецепторов, таких как сигма-рецептор, асиалогликопротеиновый рецептор и т. д. В некоторых вариантах осуществления фрагмент-лиганд представляет собой или содержит анизамидный фрагмент, который может представлять собой фрагмент-лиганд для сигма-рецептора. В некоторых вариантах осуществления фрагмент-лиганд представляет собой или содержит фрагмент GalNAc,

который может представлять собой фрагмент-лиганд для асиалогликопротеинового рецептора. В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент облегчает доставку в печень.

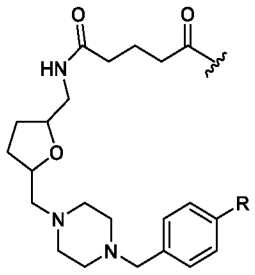
[00921] В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид может содержать один или несколько линкеров и дополнительных химических фрагментов (например, нацеливающих фрагментов), и/или может характеризоваться контролируемой хиральностью или не характеризоваться контролируемой хиральностью, и/или имеет последовательность оснований и/или одну или несколько модификаций и/или форматов, как описано в данном документе.

[00922] В соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные линкеры, углеводные фрагменты и нацеливающие фрагменты, включая многие известные в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления углеводный фрагмент представляет собой нацеливающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления нацеливающий фрагмент представляет собой углеводный фрагмент.

[00923] В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид содержит дополнительный химический фрагмент, подходящий для доставки, например, глюкозу, GluNAc (N-ацетиламиноглюкозамин) и анизамид, или структуру, выбранную из

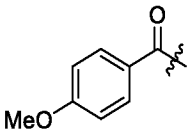


,

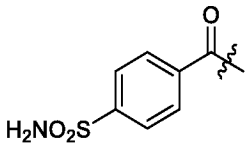


R = F, OMe, OH, NHAc, $NHCOCF_3$

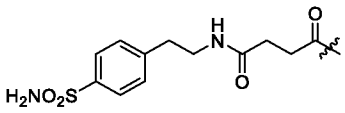
,



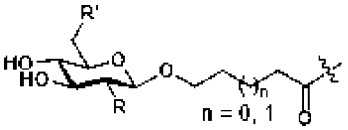
,



,

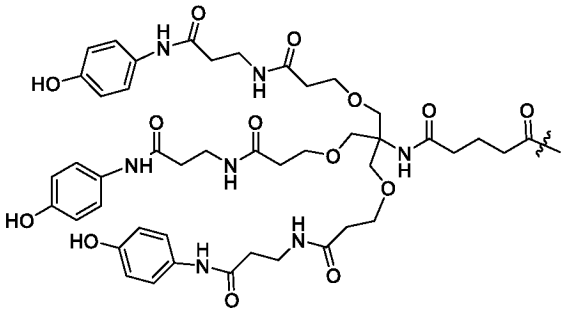


,

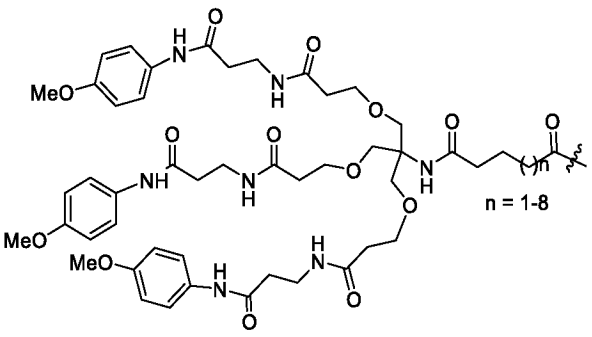


R = NHAc, R^2 = OH; R = NHCOC6H4OMe (п-анизоил),
R^2 = OH;
R = NHAc, R^2 = NHCOC6H4OMe (п-анизоил);
R = OH, R^2 = NHCOC6H4OMe (п-анизоил)

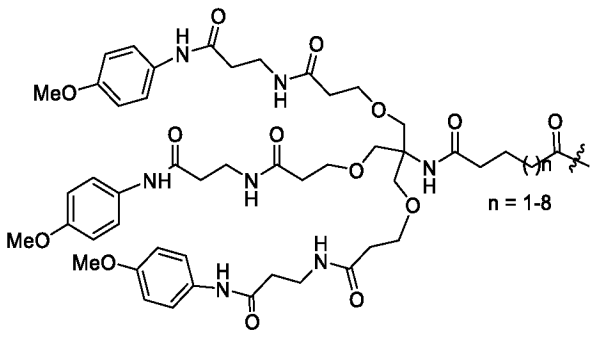
,



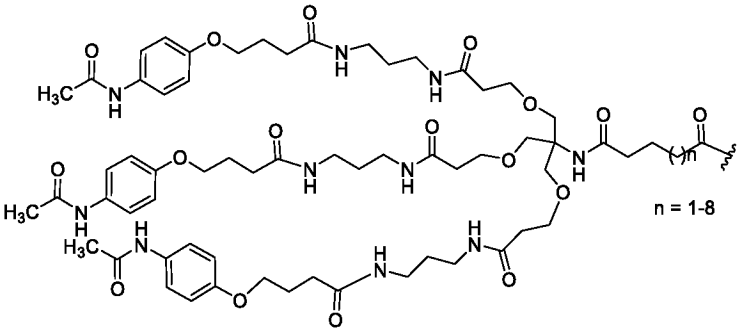
,



,



и



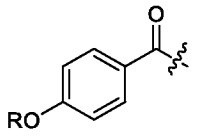
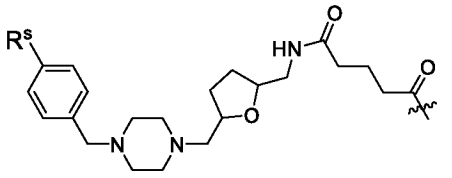
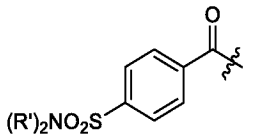
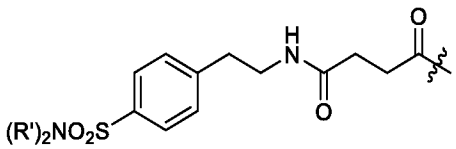
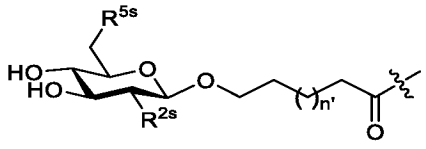
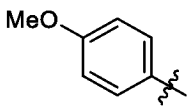
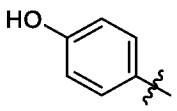
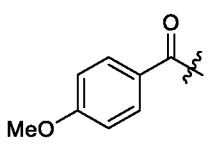
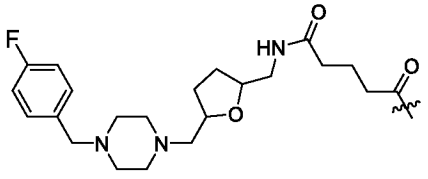
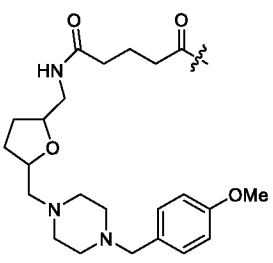
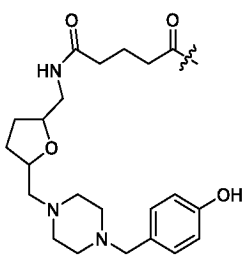
. В некоторых вариантах осуществления n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления n равняется 4. В некоторых вариантах осуществления n равняется 5. В некоторых вариантах осуществления n равняется 6. В некоторых вариантах осуществления n равняется 7. В некоторых вариантах осуществления n равняется 8.

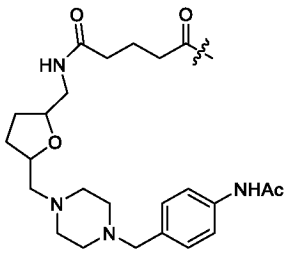
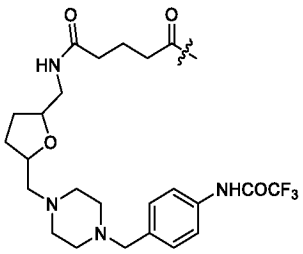
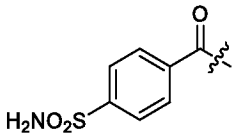
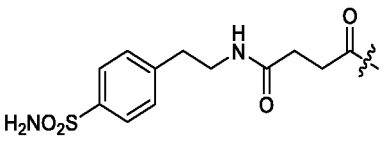
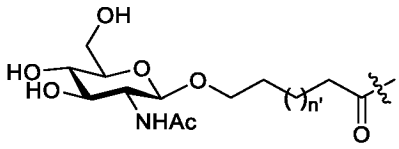
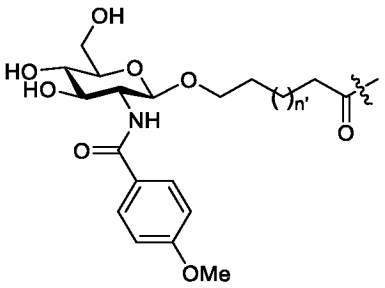
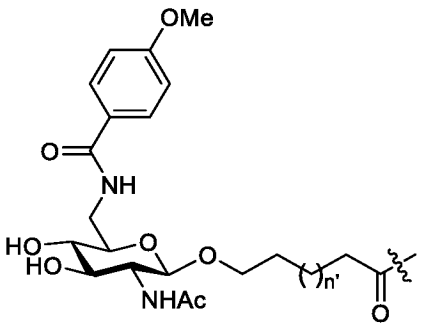
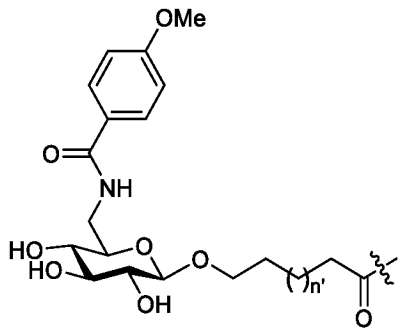
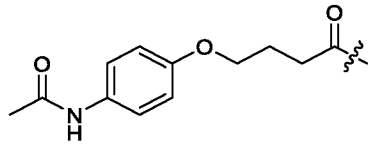
[00924] В некоторых вариантах осуществления дополнительные химические фрагменты представляют собой любые из фрагментов, описанных в примерах, включая примеры различных дополнительных химических фрагментов, включенных в состав различных олигонуклеотидов.

[00925] В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент, конъюгированный с олигонуклеотидом, способен нацеливать олигонуклеотид на клетку центральной нервной системы.

[00926] В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент содержит или представляет собой лиганд клеточного рецептора. В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент содержит или представляет собой связывающий белок, например, который связывается с белком клеточной поверхности. Такие фрагменты, среди прочего, могут быть применимы для нацеливания олигонуклеотидов на клетки, экспрессирующие соответствующие рецепторы или белки. В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представленного олигонуклеотида содержит анизамид или его производное или аналог и способен нацеливать олигонуклеотид на клетку, экспрессирующую конкретный рецептор, такой как рецептор сигма-1.

[00927] В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид составлен для введения в клетку и/или ткань организма, которые экспрессируют его мишень. В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент, конъюгированный с олигонуклеотидом, способен нацеливать олигонуклеотид на клетку.

[00928] В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент выбран из необязательно замещенного фенила,  ,  ,  ,  и  , где n' равняется 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, а каждая другая переменная является такой, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления R^s представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R^s представляет собой OMe. В некоторых вариантах осуществления R^s представляет собой OH. В некоторых вариантах осуществления R^s представляет собой NHAc. В некоторых вариантах осуществления R^s представляет собой $NHCOCF_3$. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой NHAc, и R^{5s} представляет собой OH. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой пара-анизоил, и R^{5s} представляет собой OH. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой NHAc, и R^{5s} представляет собой пара-анизоил. В некоторых вариантах осуществления R^{2s} представляет собой OH, и R^{5s} представляет собой пара-анизоил. В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,

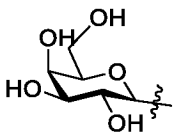
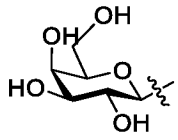
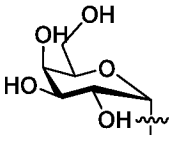
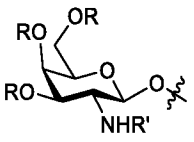
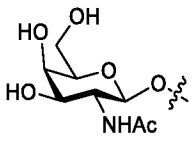
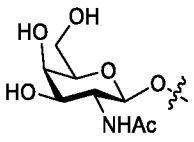
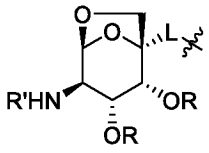
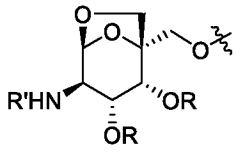
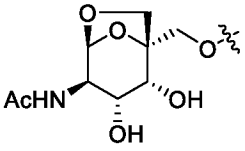










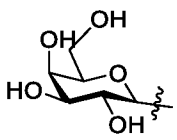
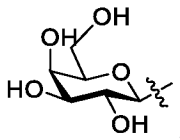
. В некоторых вариантах осуществления n' равняется 1. В некоторых вариантах осуществления n' равняется 0. В некоторых вариантах осуществления n" равняется 1. В некоторых вариантах осуществления n" равняется 2.

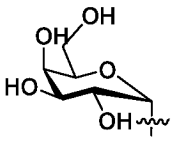
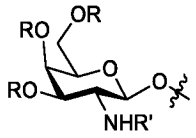
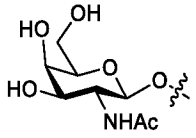
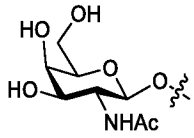
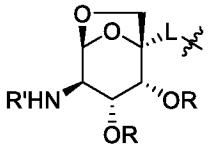
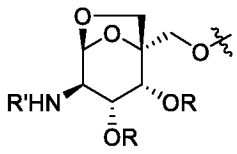
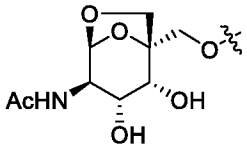
[00929] В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой или содержит лиганд асиалогликопротеинового рецептора (ASGPR).

[00930] Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, в настоящем изобретении отмечают, что, как сообщалось, ASGPR1 также экспрессируется в области гиппокампа и/или слое клеток Пуркинье мозжечка мыши. http://mouse.brain-map.org/experiment/show/2048

[00931] Различные другие лиганды ASGPR известны из уровня техники и могут использоваться в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления лиганд ASGPR представляет собой углевод. В некоторых вариантах осуществления лиганд ASGPR представляет собой GalNAc или его производное или аналог. В некоторых вариантах осуществления лиганд ASGPR представляет собой лиганд, описанный в Sanhueza et al. J. Am. Chem. Soc., 2017, 139 (9), pp 3528–3536. В некоторых вариантах осуществления лиганд ASGPR представляет собой лиганд, описанный в Mamidyala et al. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, pp 1978−1981. В некоторых вариантах осуществления лиганд ASGPR представляет собой лиганд, описанный в US

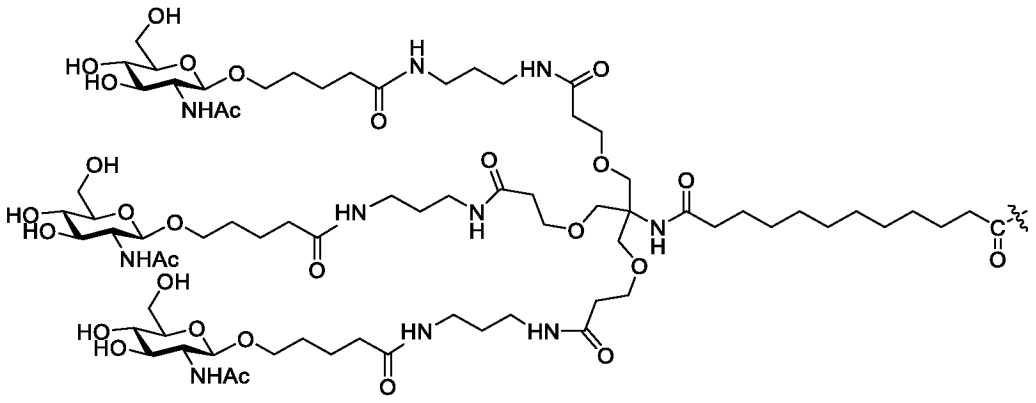
20160207953. В некоторых вариантах осуществления лиганд ASGPR представляет собой замещенное производное 6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-2,3-диола, раскрытое, например, в US 20160207953. В некоторых вариантах осуществления лиганд ASGPR представляет собой лиганд, описанный, например, в US 20150329555. В некоторых вариантах осуществления лиганд ASGPR представляет собой замещенное производное 6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-2,3-диола, раскрытое, например, в US 20150329555. В некоторых вариантах осуществления лиганд ASGPR представляет собой лиганд, описанный в US 8877917, US 20160376585, US 10086081 или US 8106022. Лиганды ASGPR, описанные в этих документах, включены в данный документ посредством ссылки. Специалистам в данной области будет понятно, что в данной области техники известны различные технологии, в том числе описанные в указанных документах, для оценки связывания химического фрагмента с ASGPR, и их можно использовать в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид конъюгирован с лигандом ASGPR. В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид содержит лиганд ASGPR. В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент, содержащий лиганд ASGPR, представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  , где каждая переменная независимо является такой, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой −C(O)R.

[00932] В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой или содержит  . В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой или содержит  . В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет

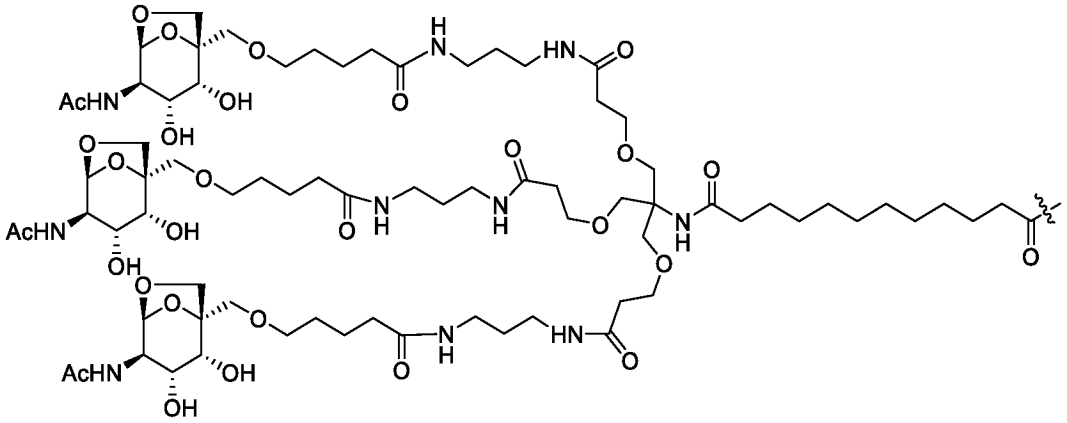
собой или содержит  . В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой или содержит  . В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой или содержит необязательно замещенный  . В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой или содержит  . В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой или содержит  . В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой или содержит  . В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой или содержит  .

[00933] В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент содержит один или несколько фрагментов, которые могут связываться, например, с клетками-мишенями для олигонуклеотида. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент содержит один или несколько белковых фрагментов-лигандов, например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент содержит несколько фрагментов, каждый из которых независимо представляет собой лиганд ASGPR. В некоторых вариантах осуществления, как в случае Mod 001 и Mod083, дополнительный химический фрагмент содержит три таких лиганда.

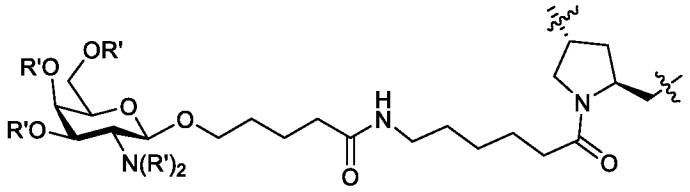
Mod001:



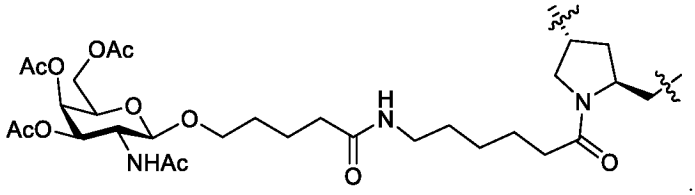
Mod083:



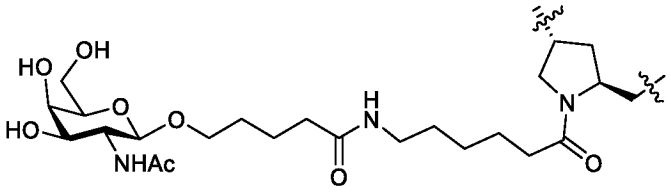
[00934] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит



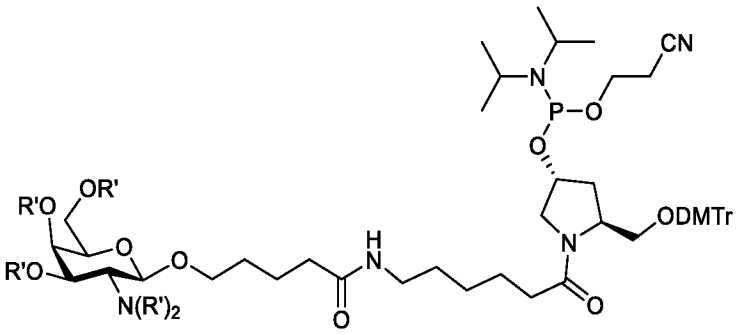
, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждый −OR’ представляет собой −OAc, и $-N(R')_2$ представляет собой −NHAc. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит



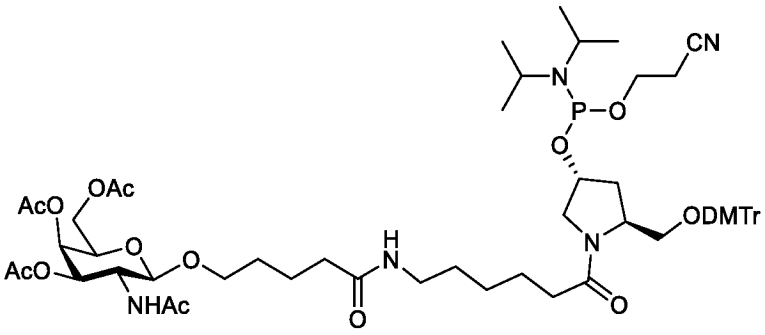
. В некоторых вариантах осуществления каждый R’ представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления каждый −OR’ представляет собой −OH, и каждый $-N(R')_2$ представляет собой −NHC(O)R. В некоторых вариантах осуществления каждый −OR’ представляет собой −OH, и каждый $-N(R')_2$ представляет собой −NHAc. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид



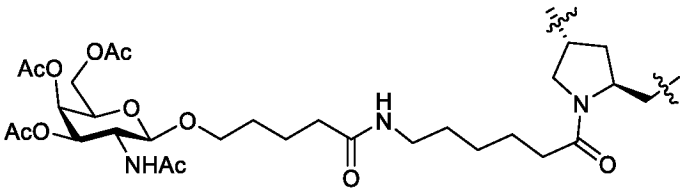
содержит (L025). В некоторых вариантах осуществления сайт соединения $-CH_2-$ используется как сайт соединения C5 в сахаре. В некоторых вариантах осуществления сайт соединения на кольце используется как сайт соединения C3 в сахаре. Такие фрагменты могут быть введены с использованием, например, фосфорамидитов, таких как



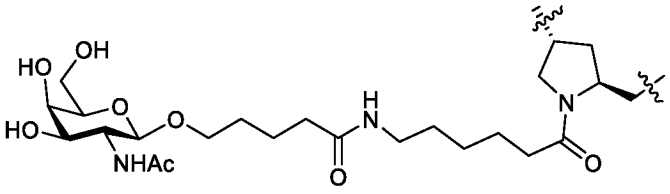
, например,



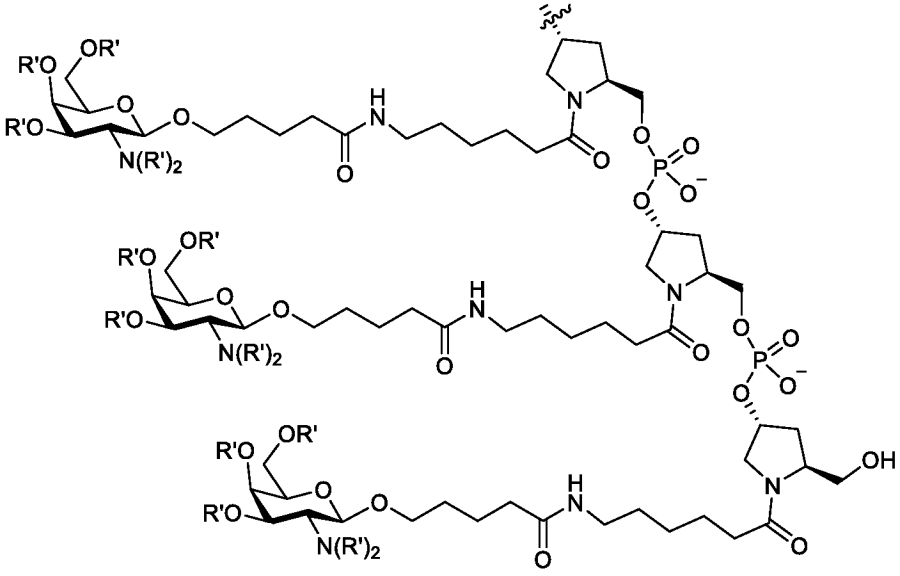
(специалистам в данной области понятно, что в качестве альтернативы можно использовать одну или несколько других групп, таких как защитные группы для $-OH$, $-NH_2-$, $-N(i\text{-}Pr)_2$, $-OCH_2CH_2CN$ и т. д., и защитные группы могут быть удалены в различных подходящих условиях, иногда в ходе стадий снятия защитных групп с олигонуклеотидов и/или расщепления олигонуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 2, 3 или больше (например, 3 и не более чем 3)



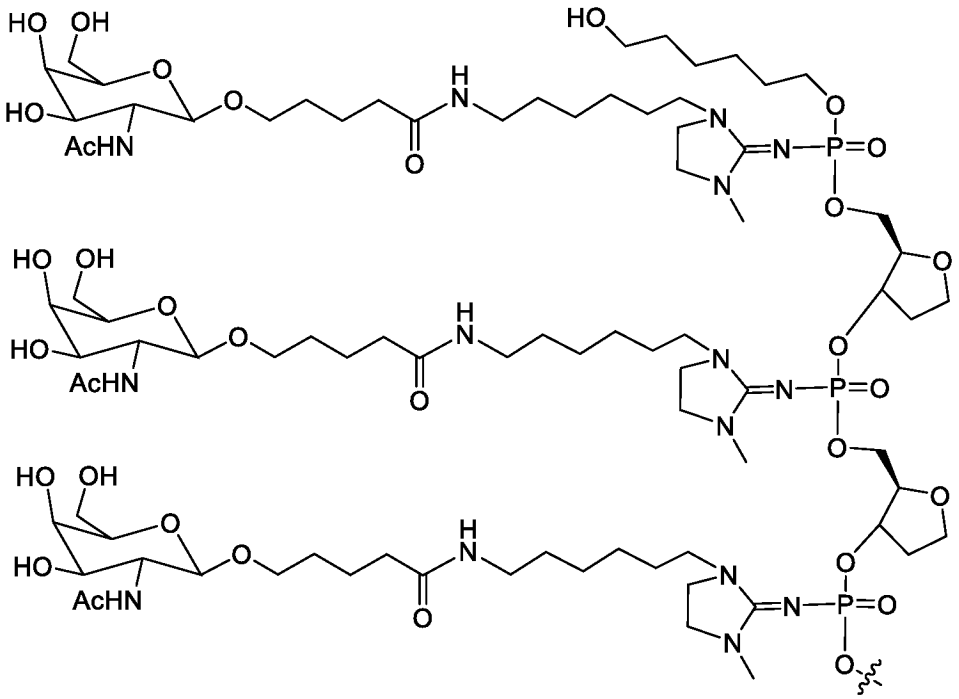
. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 2, 3 или больше (например, 3 и не более чем 3)



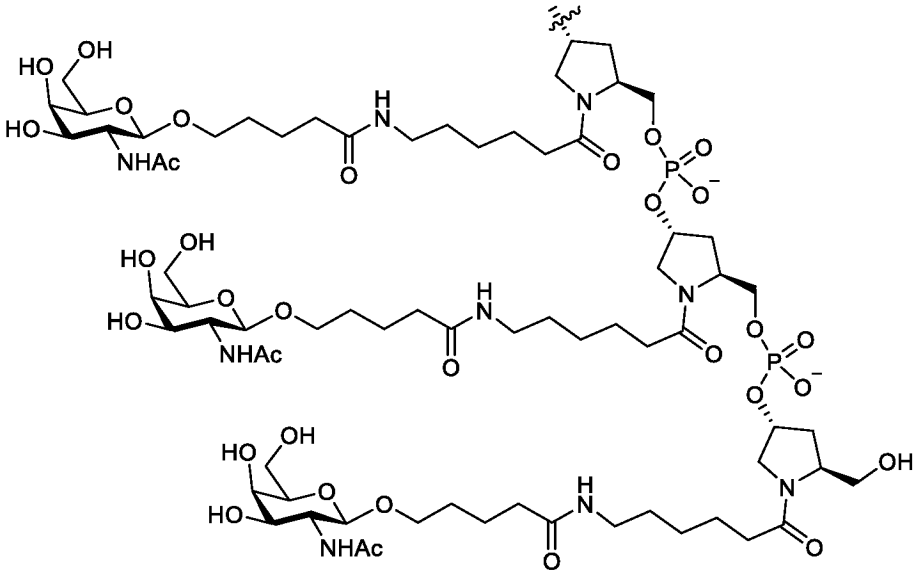
. В некоторых вариантах осуществления копии таких фрагментов связаны межнуклеотидными связями, например, природными фосфатными связями, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления, если он находится на 5’-конце, сайт соединения $-CH_2-$ связан с $-OH$. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит



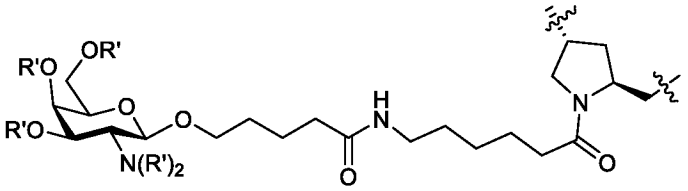
. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит



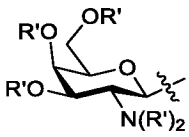
. В некоторых вариантах осуществления каждый $-OR’$ представляет собой $-OAc$, и $-N(R’)_2$ представляет собой $-NHAc$. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит



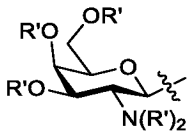
. Среди прочего,



можно использовать для введения



с сопоставимыми и/или лучшими формами активностями и/или свойствами. В некоторых вариантах осуществления он обеспечивает улучшенную эффективность получения и/или более низкую стоимость для того же количества



(например, по сравнению с Mod001).

[00935] В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой группу Mod, описанную в данном документе, например, в таблице 1.

[00936] В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой Mod001. В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой Mod083. В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент, например, группа Mod, непосредственно конъюгирован (например, без линкера) с остальной частью олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент конъюгирован с помощью линкера с остальной частью олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления дополнительные химические фрагменты, например, группы Mod, могут быть соединены непосредственно и/или с помощью линкера с нуклеиновыми основаниями, сахарами и/или межнуклеотидными связями

олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления группы Mod соединены непосредственно либо с помощью линкера с сахарами. В некоторых вариантах осуществления группы Mod соединены непосредственно либо с помощью линкера с 5'-концевыми сахарами. В некоторых вариантах осуществления группы Mod соединены непосредственно либо с помощью линкера с 5'-концевыми сахарами посредством 5'-атома углерода. В качестве примеров см. различные олигонуклеотиды, указанные в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления группы Mod соединены непосредственно либо с помощью линкера с 3'-концевыми сахарами. В некоторых вариантах осуществления группы Mod соединены непосредственно либо с помощью линкера с 3'-концевыми сахарами посредством 3'-атома углерода. В некоторых вариантах осуществления группы Mod соединены непосредственно либо с помощью линкера с нуклеиновыми основаниями. В некоторых вариантах осуществления группы Mod соединены непосредственно либо с помощью линкера с межнуклеотидными связями. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат Mod001, соединенный с 5'-концом олигонуклеотидных цепей с помощью L001.

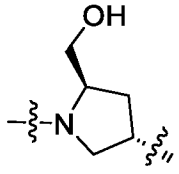
[00937] Как понятно специалистам в данной области, дополнительный химический фрагмент может быть соединен с олигонуклеотидной цепью в различных местоположениях, например, на 5'-конце, 3'-конце или в местоположении в середине (например, в сахаре, основании, межнуклеотидной связи и т. д.). В некоторых вариантах осуществления он соединен с 5'-концом. В некоторых вариантах осуществления он соединен с 3'-концом. В некоторых вариантах осуществления он соединен с нуклеотидом в середине.

[00938] Определенные дополнительные химические фрагменты (например, липидные фрагменты, нацеливающие фрагменты, углеводные фрагменты), в том числе без ограничения Mod012, Mod039, Mod062, Mod085, Mod086 и Mod094, и различные линкеры для соединения дополнительных химических фрагментов с олигонуклеотидными цепями, в том числе без ограничения L001, L003, L004, L008, L009 и L010, описаны в WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/032612, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом дополнительные химические фрагменты и линкеры из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки и могут использоваться в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент представляет собой дигоксигенин или биотин или

их производное.

[00939] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит линкер, например, L001, L004, L008, и/или дополнительный химический фрагмент, например, Mod012, Mod039, Mod062, Mod085, Mod086 или Mod094. В некоторых вариантах осуществления линкер, например, L001, L003, L004, L008, L009, L110 и т. д., связан с Mod, например, Mod012, Mod039, Mod062, Mod085, Mod086, Mod094 и т. д.

L001: линкер $-NH-(CH_2)_6-$ (также известный как C6-линкер, C6-аминный линкер или C6-аминолинкер), соединенный с Mod, если таковой имеется, с помощью $-NH-$ и с 5'-концом или 3'-концом олигонуклеотидной цепи с помощью фосфатной связи ($-O-P(O)(OH)-O-$, которая может существовать в виде солевой формы и может обозначаться как O или PO) либо фосфотиоатной связи ($-O-P(O)(SH)-O-$, которая может существовать в виде солевой формы и может обозначаться как *, если фосфотиоат не характеризуется контролируемой хиральностью; или *S, S или *Sp*, если фосфотиоат характеризуется контролируемой хиральностью и представлен в конфигурации *Sp*, или *R, R или *Rp*, если фосфотиоат характеризуется контролируемой хиральностью и представлен в конфигурации *Rp*), как указано в сайте соединения $-CH_2-$. Если Mod отсутствует, то L001 соединен с $-H$ с помощью $-NH-$;

L003: линкер  . В некоторых вариантах осуществления он соединен с Mod, если таковой имеется (если Mod отсутствует, то с $-H$), с помощью своей аминогруппы и 5'-концом или 3'-концом олигонуклеотидной цепи, например, с помощью связи (например, фосфатной связи (O или PO) или фосфотиоатной связи (которая может не характеризоваться контролируемой хиральностью либо характеризоваться контролируемой хиральностью (*Sp* или *Rp*))).

L004: линкер, имеющий структуру $-NH(CH_2)_4CH(CH_2OH)CH_2-$, где $-NH-$ соединен с Mod (с помощью $-C(O)-$) или $-H$, а сайт соединения $-CH_2-$ соединен с олигонуклеотидной цепью (например, на 3'-конце) с помощью связи, например, фосфодиэфирной ($-O-P(O)(OH)-O-$, которая может существовать в виде солевой формы и может обозначаться как O или PO), фосфотиоатной ($-O-P(O)(SH)-O-$, которая может существовать в виде солевой формы и может обозначаться как *, если фосфотиоат не характеризуется контролируемой хиральностью; или *S, S или *Sp*, если фосфотиоат характеризуется контролируемой хиральностью и представлен в конфигурации *Sp*, или *R, R или *Rp*, если фосфотиоат характеризуется контролируемой хиральностью и

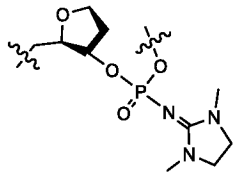
представлен в конфигурации *R*p) или фосфодитиоатной (−O−P(S)(SH)−O−, которая может существовать в виде солевой формы и может обозначаться как PS2, или :, или D) связи. Например, звездочка непосредственно перед L004 (например, *L004) указывает на то, что связь представляет собой фосфотиоатную связь, а отсутствие звездочки непосредственно перед L004 указывает на то, что связь представляет собой фосфодиэфирную связь. Например, в олигонуклеотиде, который оканчивается на ...mAL004, линкер L004 соединен (через сайт $-CH_2-$) с помощью фосфодиэфирной связи с 3'-положением 3'-концевого сахара (который является 2'-OMe-модифицированным и соединен с нуклеиновым основанием A), и линкер L004 соединен через −NH− с −H. Аналогичным образом, в одном или нескольких олигонуклеотидах линкер L004 соединен (через сайт $-CH_2-$) с помощью фосфодиэфирной связи с 3'-положением 3'-концевого сахара, и L004 соединен через −NH−, например, с Mod012, Mod085, Mod086 и т. д.

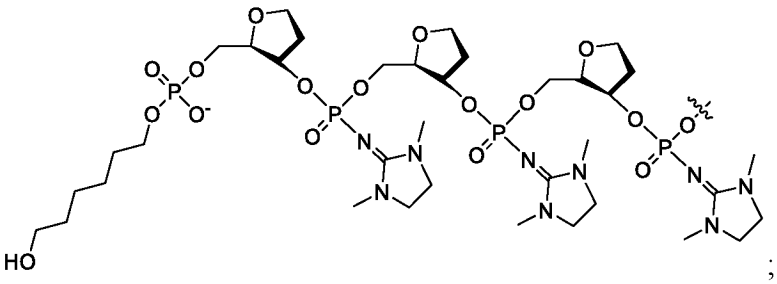
L008: линкер, имеющий структуру $-C(O)-(CH_2)_9-$, где −C(O)− соединен с Mod (посредством −NH−) или −OH (если Mod не указан), и сайт соединения $-CH_2-$ соединен с олигонуклеотидной цепью (например, на 5'-конце) с помощью связи, например, фосфодиэфирной (−O−P(O)(OH)−O−, которая может существовать в виде солевой формы и может обозначаться как O или PO), фосфотиоатной (−O−P(O)(SH)−O−, которая может существовать в виде солевой формы и может обозначаться как *, если фосфотиоат не характеризуется контролируемой хиральностью; или *S, S или *S*p, если фосфотиоат характеризуется контролируемой хиральностью и представлен в конфигурации *S*p, или *R, R или *R*p, если фосфотиоат характеризуется контролируемой хиральностью и представлен в конфигурации *R*p) или фосфодитиоатной (−O−P(S)(SH)−O−, которая может существовать в виде солевой формы и может обозначаться как PS2, или :, или D) связи. Например, в иллюстративном олигонуклеотиде, который имеет последовательность 5'-L008mN * mN * mN * mN * N * N * N * N * N * N * N * N * N * N * mN * mN * mN * mN-3' и который имеет стереохимические особенности/связь OXXXXXXXXX XXXXXXXX, где N представляет собой основание, где O представляет собой природную фосфатную межнуклеотидную связь, и где X представляет собой стерически неупорядоченный фосфотиоат, L008 соединен с −OH с помощью −C(O)− и с 5'-концом олигонуклеотидной цепи с помощью фосфатной связи (обозначено как "O" в столбце "Стереохимические особенности/связь"); в другом иллюстративном олигонуклеотиде, который имеет последовательность 5'-Mod062L008mN * mN * mN * mN * N * N * N * N * N * N * N * N * N * N * mN * mN * mN * mN-3' и который имеет стереохимические особенности/связь OXXXXXXXXXXXXXXXXX, где N представляет собой основание, L008 соединен с Mod062 с помощью −C(O)− и с 5'-концом олигонуклеотидной цепи с помощью

фосфатной связи (обозначено как "O" в столбце "Стереохимические особенности/связь").

L009: $-CH_2CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления, если L009 присутствует на 5’-конце олигонуклеотида без Mod, то один конец L009 соединен с −OH, а другой конец соединен с 5’-атомом углерода олигонуклеотидной цепи, например, с помощью связи (например, фосфатной связи (O или PO) или фосфотиоатной связи (которая может не характеризоваться контролируемой хиральностью либо характеризоваться контролируемой хиральностью (*S*p или *R*p))).

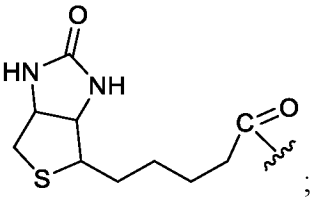
L010: 

. L010 соединен с другими фрагментами, например, L023, L010, олигонуклеотидными цепями и т. д., с помощью различных связей (например, с помощью n001; если не указано, то обычно с помощью фосфатов). Если другие фрагменты отсутствуют, то L010 связан с −OH. Например, в WV-39202 L010 используется с n001R с образованием L010n001R, который имеет структуру  , и где конфигурация атома фосфора в составе связи представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления можно использовать несколько L010n001R. Например, WV-39202 содержит L023L010n001RL010n001RL010n001R, который имеет следующую структуру (которая связана с 5’-атомом углерода на 5’-конце олигонуклеотидной цепи, и каждый атом фосфора в составе связи независимо представляет собой *R*p):



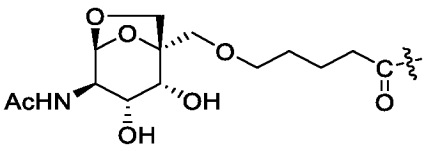
;

Mod012 (в некоторых вариантах осуществления −C(O)− соединен с −NH− линкера, такого как L001, L004, L008 и т. д.):

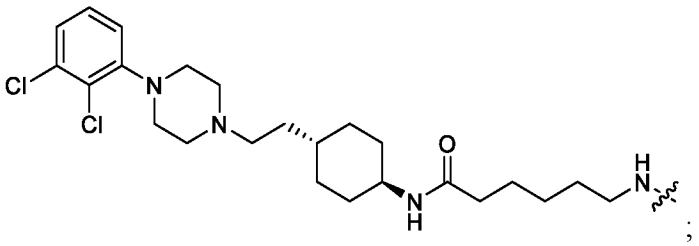


;

Mod039 (в некоторых вариантах осуществления −C(O)− соединен с −NH− линкера, такого как L001, L003, L004, L008, L009, L110 и т. д.):

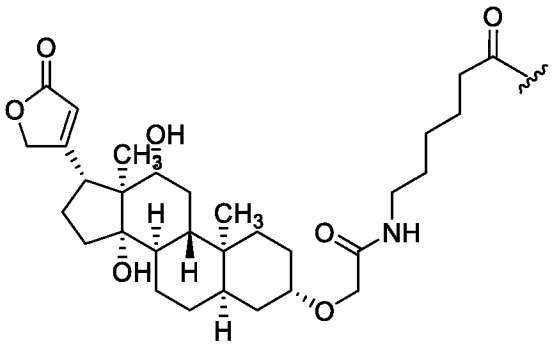


Mod062 (в некоторых вариантах осуществления −C(O)− соединен с −NH− линкера, такого как L001, L003, L004, L008, L009, L110 и т. д.):



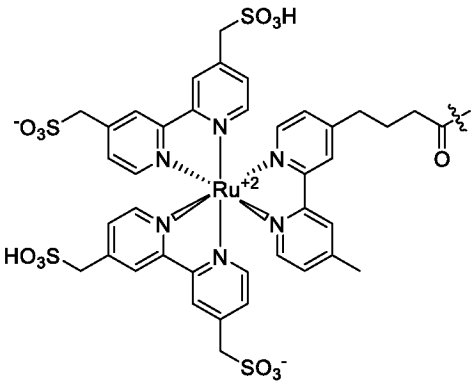
;

Mod085 (в некоторых вариантах осуществления −C(O)− соединен с −NH− линкера, такого как L001, L003, L004, L008, L009, L110 и т. д.):



;

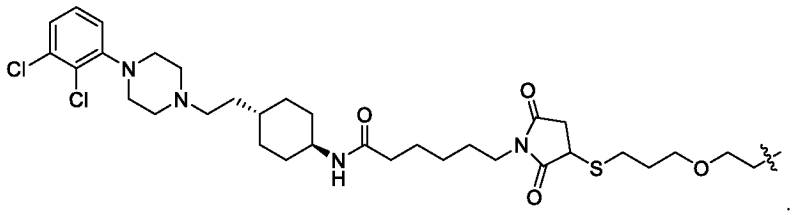
Mod086 (в некоторых вариантах осуществления −C(O)− соединен с −NH− линкера, такого как L001, L003, L004, L008, L009, L110 и т. д.):



;

Mod094 (в некоторых вариантах осуществления соединен с межнуклеотидной связью или с 5’-концом или 3’-концом олигонуклеотида с помощью связи, например, фосфатной связи, фосфотиоатной связи (которая необязательно характеризуется контролируемой хиральностью) и т. д. Например, в иллюстративном олигонуклеотиде, который имеет последовательность 5’-mN * mN * mN * mN * N * N * N * N * N * N * N * N * N * N * N * mN * mN * mN * mNMod094-3’ и который имеет стереохимические особенности/связь XXXXXXXXXXXXXXX XXO, где N представляет собой основание, Mod094 соединен с

3’-концом олигонуклеотидной цепи (3’-атомом углерода 3’-концевого сахара) с помощью фосфатной группы (которая не показана ниже, и которая может существовать в виде солевой формы и которая обозначена как "O" в столбце "Стереохимические особенности/связь" (...XXXX**O**))):



[00940] В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент (например, линкер, липид, солюбилизирующая группа, конъюгированная группа, нацеливающая группа и/или нацеливающий лиганд) представляет собой фрагмент, описанный в WO 2012/030683 или WO 2021/030778. В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид содержит химическую структуру (например, линкер, липид, солюбилизирующую группу и/или нацеливающий лиганд), описанную в WO 2012/030683, WO 2021/030778, WO 2019112485, US 20170362270, WO 2018156056 или WO 2018056871, WO 2021/030778, WO 2020/154344, WO 2020/154343, WO 2020/154342, WO 2020/165077, WO 2020/201406, WO 2020/216637 или WO 2020/252376.

[00941] В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид содержит дополнительный химический фрагмент (например, нацеливающую группу, конъюгированную группу и т. д.) и/или модификацию (например, нуклеинового основания, сахара, межнуклеотидной связи и т. д.), описанные в патентах США №№ 5688941; 6294664; 6320017; 6576752; 5258506; 5591584; 4958013; 5082830; 5118802; 5138045; 6783931; 5254469; 5414077; 5486603; 5112963; 5599928; 6900297; 5214136; 5109124; 5512439; 4667025; 5525465; 5514785; 5565552; 5541313; 5545730; 4835263; 4876335; 5578717; 5580731; 5451463; 5510475; 4904582; 5082830; 4762779; 4789737; 4824941; 4828979; 5595726; 5214136; 5245022; 5317098; 5371241; 5391723; 4948882; 5218105; 5112963; 5567810; 5574142; 5578718; 5608046; 4587044; 4605735; 5585481; 5292873; 5552538; 5512667; 5597696; 5599923; 7037646; 5587371; 5416203; 5262536; 5272250 или 8106022.

[00942] В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент, например, Mod, соединен с помощью линкера. Различные линкеры доступны в данной области техники и могут использоваться в соответствии с настоящим изобретением, например, линкеры, используемые для конъюгирования различных фрагментов с белками (например, с антителами с образованием конъюгатов антитело-лекарственное средство),

нуклеиновыми кислотами и т. д. Определенные применимые линкеры описаны в US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом линкерные фрагменты из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления в качестве неограничивающих примеров линкер представляет собой L001, L004, L009 или L010. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит линкер, но не содержит дополнительного химического фрагмента, отличного от линкера. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит линкер, но не содержит дополнительного химического фрагмента, отличного от линкера, где линкер представляет собой L001, L004, L009 или L010. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит фрагмент, имеющий структуру межнуклеотидной связи, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления такой фрагмент в линкере не соединяет два нуклеозида. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет структуру L. В некоторых вариантах осуществления линкер является двухвалентным. В некоторых вариантах осуществления линкер является поливалентным. В некоторых вариантах осуществления линкер может соединять два или более дополнительных химических фрагмента с олигонуклеотидной цепью, как описано в данном документе. Например, в некоторых вариантах осуществления один, или два, или три, или больше дополнительных химических фрагментов, например, фрагментов GalNAc, соединены с олигонуклеотидной цепью (например, на 5’-конце) с помощью многовалентного линкерного фрагмента.

[00943] В некоторых вариантах осуществления дополнительный химический фрагмент отщепляется от остальной части олигонуклеотида, например, олигонуклеотидной цепи, например, после введения в систему, клетку, ткань, орган, организм субъекта и т. д. В некоторых вариантах осуществления дополнительные химические фрагменты стимулируют, увеличивают и/или ускоряют доставку в определенные клетки, и после доставки олигонуклеотидов в такие клетки дополнительные химические фрагменты отщепляются от олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления линкерные фрагменты содержат один или несколько отщепляемых фрагментов, которые могут отщепляться в требуемых местоположениях (например, в определенном типе клеток, во внутриклеточных компартментах, таких как лизосомы и т. д.) и/или в требуемые сроки. В некоторых вариантах осуществления отщепляемый фрагмент селективно отщепляется

полипептидом, например, ферментом, таким как нуклеаза. Приведены многие применимые отщепляемые фрагменты и расщепляемые линкеры, и их можно использовать в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой или содержит одну или несколько функциональных групп, выбранных из амидной, сложноэфирной, эфирной, фосфодиэфирной, дисульфидной, карбаматной и т. д. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой линкер, описанный в WO 2012/030683, WO 2021/030778, WO 2020/154344, WO 2020/154343, WO 2020/154342, WO 2020/165077, WO 2020/201406, WO 2020/216637 или WO 2020/252376.

[00944] Как показано в данном документе, представленные технологии могут обеспечивать высокие уровни форм активности и/или желаемых свойств, в некоторых вариантах осуществления без использования конкретных структурных элементов (например, модификаций, конфигураций и/или паттернов связей и т. д.), о которых сообщается, что они желательны и/или необходимы (например, описанных в WO 2019/219581), хотя некоторые такие структурные элементы могут быть включены в состав олигонуклеотидов в комбинации с различными другими структурными элементами согласно настоящему изобретению. Например, в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды по настоящему изобретению имеют меньше нуклеозидов с 3’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени); содержат одну или несколько фосфотиоатных межнуклеотидных связей в одном или нескольких положениях, где фосфотиоатная межнуклеотидная связь, как сообщается, не является благоприятной или не допускается, содержат одну или несколько Sp-фосфотиоатных межнуклеотидных связей в одном или нескольких положениях, где Sp-фосфотиоатная межнуклеотидная связь, как сообщается, не является благоприятной или не допускается, содержат одну или несколько Rp-фосфотиоатных межнуклеотидных связей в одном или нескольких положениях, где Rp-фосфотиоатная межнуклеотидная связь, как сообщается, не является благоприятной или не допускается, и/или содержат другие модификации (например, модификации межнуклеотидных связей, модификации сахаров и т. д.) и/или стереохимические особенности в одном или нескольких местоположениях по сравнению с теми, которые, как сообщается, благоприятны или требуются для определенных свойств и/или видов активности олигонуклеотидов (например, присутствие 2’-MOE, отсутствие фосфотиоатных связей в определенных положениях, отсутствие *S*p-фосфотиоатных связей в определенных положениях и/или отсутствие *R*p-фосфотиоатных связей в определенных положениях, как сообщается, благоприятно или требуется для определенных свойств и/или форм активности

олигонуклеотидов; как показано в данном документе, представленные технологии могут обеспечивать желаемые свойства и/или формы активности на высоком уровне без использования 2'-MOE, без исключения фосфотиоатных связей в одном или нескольких таких определенных положениях, без исключения *S*p-фосфотиоатных связей в одном или нескольких таких определенных положениях и/или без исключения *R*p-фосфотиоатных связей в одном или нескольких таких определенных положениях). В качестве дополнения или альтернативы, представленные олигонуклеотиды содержат структурные элементы, которые ранее не были известны, такие как используемые определенные модификации (например, модификации оснований, модификации сахаров (например, 2'-F), модификации связей (например, не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи), дополнительные фрагменты и т. д.), а также их уровни, паттерны и комбинации.

[00945] Например, в некоторых вариантах осуществления, как описано в данном документе, представленные олигонуклеотиды содержат не более чем 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 нуклеозидов с 3'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени).

[00946] В качестве альтернативы или дополнения, как описано в данном документе (например, проиллюстрировано в определенных примерах), для структурных элементов с 3'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), в некоторых вариантах осуществления каждая из приблизительно 50-100% (например, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%) межнуклеотидных связей с 3'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь, которая необязательно характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления не более чем 1, 2 или 3 межнуклеотидные связи с 3'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, являются природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления ни одна такая межнуклеотидная связь не является природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления не более чем 1 такая межнуклеотидная связь является природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления не более чем 2 такие межнуклеотидные связи являются природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления не более чем 3 такие межнуклеотидные связи являются природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоат или не являющуюся отрицательно заряженной

межнуклеотидную связь (например, n001). В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления не более чем 1, 2 или 3 межнуклеотидные связи с 3'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, представляют собой *R*p-фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с нуклеозидом, противоположным нуклеозиду-мишени, в 3'-положении его сахара (считается положением -1), представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она является единственной *R*p-фосфотиоатной межнуклеотидной связью с 3'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении -3 относительно нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, для $\ldots N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}\ldots$ это межнуклеотидная связь, связывающая N_{-2} и N_{-3}, где N_0 представляет собой нуклеозид, противоположный нуклеозиду-мишени), не является *R*p-фосфотиоатной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении -6 относительно нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, не является *R*p-фосфотиоатной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении -4 и/или -5 относительно нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь, например, фосфотиоатную межнуклеотидную связь, или независимо представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или нескольких или всех межнуклеотидных связей в положениях -1, -3, -4, -5 и -6 независимо представляет собой *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или нескольких или всех межнуклеотидных связей в положениях -1, -3, -4, -5 и -6 независимо представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из межнуклеотидных связей в положениях -4 и/или -5 независимо представляет собой *R*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из межнуклеотидных связей в положениях -4 и/или -5 независимо представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В многих вариантах осуществления не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 межнуклеотидных связей представляют собой *R*p-фосфотиоатные межнуклеотидные связи.

[00947] В качестве альтернативы или дополнения, как описано в данном документе (например, проиллюстрировано в определенных примерах), в некоторых вариантах осуществления каждая из приблизительно 50-100% (например, приблизительно или по

меньшей мере приблизительно 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%) межнуклеотидных связей с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь, которая необязательно характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления ни одна или не более чем 1, 2 или 3 межнуклеотидные связи с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), не являются модифицированными межнуклеотидными связями. В некоторых вариантах осуществления ни одна или не более чем 1, 2 или 3 межнуклеотидные связи с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), не являются фосфотиоатными межнуклеотидными связями. В некоторых вариантах осуществления ни одна или не более чем 1, 2 или 3 межнуклеотидные связи с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), не являются *S*p-фосфотиоатными межнуклеотидными связями. В некоторых вариантах осуществления не более чем 1, 2 или 3 межнуклеотидные связи с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), являются природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления ни одна такая межнуклеотидная связь не является природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления не более чем 1 такая межнуклеотидная связь является природной фосфатной связью. В некоторых вариантах осуществления не более чем 2 такие межнуклеотидные связи являются природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления не более чем 3 такие межнуклеотидные связи являются природными фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоат или не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь (например, n001). В некоторых вариантах осуществления не существует 2, 3 или 4 последовательных межнуклеотидных связей с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, каждая из которых не является фосфотиоатной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления не существует 2, 3 или 4 последовательных межнуклеотидных связей с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, каждая из которых характеризуется контролируемой хиральностью и не является *S*p-фосфотиоатной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления ни одна или не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 межнуклеотидных связей с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), являются *R*p-фосфотиоатными

межнуклеотидными связями. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, связанная с нуклеозидом, противоположным нуклеозиду-мишени, в 5'-положении его сахара (считается положением +1), представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления она является единственной *R*p-фосфотиоатной межнуклеотидной связью с 3'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +5 относительно нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, для …$N_{+5}N_{+4}N_{+3}N_{+2}N_{+1}N_0$… это межнуклеотидная связь, связывающая N_{+4} и N_{+5}, где N_0 представляет собой нуклеозид, противоположный нуклеозиду-мишени), не является *R*p-фосфотиоатной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +11 не является *S*p-фосфотиоатной межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или нескольких или всех межнуклеотидных связей в положениях от +6 до +8 относительно нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, независимо является модифицированной межнуклеотидной связью, необязательно с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая из них независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из них независимо представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или нескольких или всех межнуклеотидных связей в положениях от +6 до +8 относительно нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь, необязательно с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или нескольких или всех межнуклеотидных связей в положениях +6, +7, +8, +9 и +11 независимо представляет собой *R*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или нескольких или всех межнуклеотидных связей в положениях +6, +7, +8, +9 и +11 независимо представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или нескольких или всех межнуклеотидных связей в положениях +5, +6, +7, +8 и +9 относительно нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, независимо представляет собой *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или нескольких или всех межнуклеотидных связей в положениях +5, +6, +7, +8 и +9 относительно нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, независимо представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +5 представляет собой *S*p-

межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +5 представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +6 представляет собой *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +6 представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +7 представляет собой *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +7 представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +8 представляет собой *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +8 представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +9 представляет собой *S*p-межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении +9 представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 или 32, или приблизительно 50-100% (например, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) межнуклеотидных связей с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), независимо характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p-межнуклеотидная связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 или 32, или приблизительно 50-100% (например, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) фосфотиоатных межнуклеотидных связей с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), независимо характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая из фосфотиоатных межнуклеотидных связей с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая из фосфотиоатных межнуклеотидных связей с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), представляет собой *S*p.

[00948] В качестве альтернативы или дополнения, как описано в данном документе (например, проиллюстрировано в определенных примерах), в некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-90%, приблизительно 10-80%, приблизительно 10-75%, приблизительно 10-70%, 10-60%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 15-40%, 20-30%, 25-30% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% всех межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде независимо представляют собой природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-90%, приблизительно 10-80%, приблизительно 10-75%, приблизительно 10-70%, 10-60%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 15-40%, 20-30%, 25-30% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% всех межнуклеотидных связей с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), независимо представляют собой природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько, например, приблизительно 1-15, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10 или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде независимо представляют собой природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько, например, приблизительно 1-15, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10 или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, межнуклеотидных связей с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), независимо представляют собой природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько межнуклеотидных связей в одном или нескольких из положений +3 (между $N_{+4}N_{+3}$), +4, +6, +8, +9, +12, +14, +15, +17 и +18 независимо представляют собой природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется 4 природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется 5 природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется 6 природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется 7 природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется 8 природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется 9 природных фосфатных связей. В некоторых вариантах

осуществления с 5’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется 10 природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или нескольких межнуклеотидных связей с 3’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), независимо представляет собой природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления с 3’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется одна природная фосфатная связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь в положении -3 представляет собой природную фосфатную связь.

[00949] В качестве альтернативы или дополнения, как описано в данном документе (например, проиллюстрировано в определенных примерах), в некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-90%, приблизительно 10-80%, приблизительно 10-75%, приблизительно 10-70%, 10-60%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 15-40%, 20-30%, 25-30%, 30-70%, 40-70%, 40-65%, 40-60% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% или 65% всех межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде независимо представляют собой фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-90%, приблизительно 10-80%, приблизительно 10-75%, приблизительно 10-70%, 10-60%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 15-40%, 20-30%, 25-30%, 30-70%, 40-70%, 40-65%, 40-60% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% или 65% всех межнуклеотидных связей с 5’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), независимо представляют собой природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько, например, приблизительно 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 10-30, 10-25, 10-20, 10-15 или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 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 или 30, межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде независимо представляют собой фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько, например, приблизительно 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 10-30, 10-25, 10-20, 10-15 или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 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 или 30, межнуклеотидных связей с 5’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), независимо представляют собой фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько межнуклеотидных связей в одном или нескольких из положений +1 (между $N_{+1}N_0$), +2, +5, +6, +7, +8, +11, +14, +15, +16, +17, +19, +20, +21 и

+22 независимо представляют собой фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления с 5’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется 5 или больше фосфотиоатных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления с 5’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется 10 или больше фосфотиоатных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления с 5’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется 11 или больше фосфотиоатных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления с 5’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется 12 или больше фосфотиоатных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления с 5’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется 13 или больше фосфотиоатных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления с 5’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется 14 или больше фосфотиоатных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления с 5’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется 15 или больше фосфотиоатных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или нескольких межнуклеотидных связей с 3’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления с 3’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется одна фосфотиоатная межнуклеотидная связь. В некоторых вариантах осуществления с 3’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется две фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления с 3’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется три фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления одна, или несколько, или все из межнуклеотидных связей в положениях -1, -4 и -5 независимо представляют собой фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90% или 95% всех фосфотиоатных межнуклеотидных связей независимо представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь независимо представляет собой *S*p.

[00950] В качестве альтернативы или дополнения, как описано в данном документе (например, проиллюстрировано в определенных примерах), в некоторых вариантах осуществления приблизительно 5-90%, приблизительно 10-80%, приблизительно 10-75%,

приблизительно 10-70%, 10-60%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 10-20%, 10-15%, 15-40%, 15-35%, 15-30%, 15-25%, 15-20% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% всех межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления каждая из приблизительно 5-90%, приблизительно 10-80%, приблизительно 10-75%, приблизительно 10-70%, 10-60%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 10-20%, 10-15%, 15-40%, 15-35%, 15-30%, 15-25%, 15-20% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% всех межнуклеотидных связей с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), независимо представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько, например, приблизительно 1-15, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10 или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько, например, приблизительно 1-15, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10 или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, межнуклеотидных связей с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько межнуклеотидных связей в одном или нескольких или всех из положений +5 (между $N_{+5}N_{+4}$), +10, +13 или +23 независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется 2 или больше не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется 3 или больше не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется 4 или больше не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется 5 или больше не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или

нескольких межнуклеотидных связей с 3’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), независимо представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления с 3’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется одна не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь. В некоторых вариантах осуществления с 3’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется две или более не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления с 3’-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, имеется две не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления одна или обе межнуклеотидные связи в положениях -2 и -6 независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой *R*p. В некоторых вариантах осуществления не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь независимо представляет собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления каждая n001 независимо представляет собой *S*p, за исключением того, что каждая n001, связанная с 3’-атомом углерода dI, независимо представляет собой *R*p.

ADAR

[00951] Среди прочего, представленные технологии могут обеспечивать модификацию/редактирование аденозина-мишени путем превращения A в I. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды и/или дуплексы, образованные олигонуклеотидами с нуклеиновыми кислотами-мишенями, взаимодействуют с белками, например, белками ADAR. В некоторых вариантах осуществления такие белки характеризуются формами активности модификации аденозина и могут модифицировать аденозин-мишень в нуклеиновых кислотах-мишенях, например, превращая его в инозин.

[00952] Белки ADAR являются белками, экспрессирующимися в естественных условиях в различных клетках, тканях, органах и/или организме. Сообщалось, что некоторые белки ADAR, например, ADAR1 и ADAR2, могут редактировать аденозин путем дезаминирования, превращая аденозин в инозин, который может выполнять ряд функций, в том числе считываться как G или подобно ему в ходе трансляции. Был описан механизм ADAR-опосредованного редактирования мРНК (например, дезаминирования). Например, сообщается, что белки ADAR катализируют превращение аденозина в инозин в субстратах в виде двухнитевой РНК с ошибочными спариваниями оснований. Как понятно специалистам в данной области, инозин может быть распознан как гуанозин клеточным аппаратом трансляции и/или сплайсинга. Таким образом, ADAR можно применять для функционального редактирования аденозина на гуанозин в нуклеиновых кислотах, например, субстратах в виде пре-мРНК и мРНК.

[00953] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды и композиции на их основе для ADAR-опосредованного редактирования аденозина-мишени в нуклеиновых кислотах-мишенях, например, РНК. ADAR-опосредованное редактирование РНК может иметь ряд преимуществ по сравнению с редактированием ДНК, например, доставка упрощается, поскольку не требуется экспрессия рекомбинантных белков, таких как Cas9. Как ADAR1, так и ADAR2 являются эндогенными ферментами, поэтому для редактирования может быть достаточно доставки олигонуклеотидов в отдельности в клетку. Нецелевые эффекты, если таковые имеются, являются временными, и изменения в геномной ДНК не происходят. Кроме того, ADAR-опосредованное редактирование может использоваться в постмитотических клетках и не требует HDR-матрицы для репарации. Сообщалось о трех генах ADAR позвоночных, имеющих общие функциональные домены (Nishikura Nat Rev Mol Cell Biol. 2016 Feb; 17(2): 83–96.; Nishikura Annu Rev Biochem. 2010; 79: 321–349.; Thomas and Beal Bioessays. 2017 Apr;39(4)). Все 3 ADAR содержат dsRNA-связывающие домены (dsRBD), которые могут контактировать с субстратами в виде dsRNA. Некоторые ADAR1 также содержат

Z-ДНК-связывающие домены. Сообщалось, что ADAR1 экспрессируется в значительной степени в головном мозге, легком, почке, печени, сердце и т. д. и может встречаться в двух изоформах. В некоторых вариантах осуществления изоформа p150 может индуцироваться интерфероном, а изоформа p110 может экспрессироваться конститутивно. В некоторых вариантах осуществления может быть целесообразно использовать p110, поскольку, как сообщается, она экспрессируется повсеместно и конститутивно. ADAR2 может экспрессироваться на высоком уровне, например, в головном мозге и легких, и, как сообщалось, локализован исключительно в ядре. ADAR3, как сообщается, является каталитически неактивным и экспрессируется только в головном мозге. Потенциальные различия в экспрессии в тканях могут учитываться при выборе терапевтической мишени.

[00954] Сообщалось о применении олигонуклеотидов для редактирования РНК с помощью ADAR. Среди прочего, в настоящем изобретении раскрывается, что ранее представленные технологии обычно имеют один или несколько недостатков, таких как низкая стабильность (например, олигонуклеотиды с сахарами природной РНК), низкая эффективность редактирования, низкая специфичность редактирования (например, ряд А редактируется в части нуклеиновой кислоты-мишени, по сути комплементарной олигонуклеотиду), специфические структуры в олигонуклеотидах для распознавания/привлечения ADAR, экзогенные белки (например, сконструированные для распознавания олигонуклеотидов со специфическими структурами и/или их дуплексов (например, с нуклеиновыми кислотами-мишенями) для редактирования) и т. д. Кроме того, в ранее представленных технологиях обычно используются композиции на основе стерически неупорядоченных олигонуклеотидов, если олигонуклеотиды содержат один или несколько хиральных атомов фосфора в составе связи в модифицированных межнуклеотидных связях.

[00955] Например, различные представленные олигонуклеотиды содержат ADAR-привлекающие домены. В Merkle et al., Nat Biotechnol. 2019 Feb;37(2):133-138 раскрыты олигонуклеотиды, содержащие несовершенный шпилечный ADAR-привлекающий домен размером 20 пар оснований, который является внутримолекулярной структурой "стебель-петля" для привлечения эндогенного ADAR2 человека для редактирования эндогенного транскрипта. Олигонуклеотиды, представленные в Mali et al., Nat Methods. 2019 Mar; 16(3):239-242, содержат последовательности пре-матричной РНК субстрата ADAR GluR2 или шпильки MS2 в дополнение к доменам специфичности, которые гибридизируются с мРНК-мишенью.

[00956] В определенных описанных подходах к редактированию используются экзогенные или сконструированные белки, например, белки, использующие систему

CRISPR/Cas9. Например, в Komor et al. Nature 2016 volume 533, pages 420–424, раскрыта дезаминаза, сопряженная с CRISPR-Cas9, для создания программируемых редакторов оснований ДНК. Поскольку это требует участия экзогенных редактирующих белков, требуется доставка как системы CRISPR/Cas9, так и направляющей РНК.

[00957] Среди прочего, в настоящем изобретении представлены технологии, предусматривающие один или несколько признаков, таких как модификации сахаров, модификации оснований, модификации межнуклеотидных связей, контроль стереохимических особенностей, различные их паттерны и т. д., для устранения одного или нескольких или всех недостатков, которые были присущи предшествующим технологиям редактирования аденозина, например, путем получения композиций на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащих разработанные олигонуклеотиды, описанные в данном документе. Например, как показано в данном документе, ADAR-привлекающие петли являются необязательными и не требуются для представленной технологии.

[00958] Как понятно специалистам в данной области, один или несколько таких применимых признаков можно использовать для улучшения олигонуклеотидов в предшествующих технологиях (например, описанных в WO 2016097212, WO 2017220751, WO 2018041973, WO 2018134301, при этом олигонуклеотиды и композиции на основе олигонуклеотидов из каждого из них независимо включены посредством ссылки). В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены улучшения предшествующих технологий путем применения одного или нескольких применимых признаков, описанных в данном документе, к ранее представленным последовательностям оснований олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащие ранее представленные олигонуклеотиды, которые могут быть применимы для редактирования аденозина. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены улучшения ранее представленного редактирования аденозина с использованием стерически неупорядоченных композиций на основе олигонуклеотидов путем осуществления такого редактирования с использованием композиций на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью.

[00959] Как сообщалось, белки ADAR могут иметь различные изоформы. Например, ADAR1 имеет, среди прочего, изоформу p110 и изоформу p150. В некоторых вариантах осуществления наблюдалось, что определенные композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью могут обеспечивать высокие уровни модификации аденозина (например, превращения A в I) при использовании нескольких изоформ, в

некоторых вариантах осуществления изоформ как p110, так и p150, тогда как стерически неупорядоченные композиции обеспечивают низкие уровни модификации аденозина в случае с одной или несколькими изоформами (например, p110). В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью особенно применима для модификации аденозина в системах (например, клетках, тканях, органах, организмах, субъектах и т. д.), экспрессирующих или содержащих изоформу p110 ADAR1, в частности, экспрессирующих или содержащих высокие уровни изоформы p110 ADAR1 относительно изоформы p150 или тех, которые не экспрессируют ADAR1 p150 или экспрессируют ее низкие уровни.

[00960] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен цис-действующий (CisA) олигонуклеотид, который не требует наличия "стебля-петли" в структуре. В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид может образовывать структуру dsRNA с мРНК-мишенью посредством спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления образованные структуры dsRNA (необязательно с вторичными ошибочными спариваниями оснований) содержат выпуклости, которые способствуют связыванию ADAR и, следовательно, могут облегчать ADAR-опосредованное редактирование (например, дезаминирование аденозина-мишени). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды по настоящему изобретению короче, чем олигонуклеотиды LSL или олигонуклеотиды CSL, например, имеют длину не более чем или приблизительно 32 нуклеотида, не более чем или приблизительно 31 нуклеотид, не более чем или приблизительно 30 нуклеотидов, не более чем или приблизительно 29 нуклеотидов, не более чем или приблизительно 28 нуклеотидов, не более чем или приблизительно 27 нуклеотидов или не более чем или приблизительно 26 нуклеотидов, и могут обеспечивать высокую эффективность редактирования.

Образующие дуплекс и нацеливающие участки

[00961] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, содержащий:

образующий дуплекс участок и

нацеливающий участок;

где:

образующий дуплекс участок способен образовывать дуплекс с нуклеиновой кислотой; и

нацеливающий участок способен образовывать дуплекс с нуклеиновой кислотой-мишенью, содержащей аденозин-мишень.

[00962] В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс участок

представляет собой или содержит первый домен, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нацеливающий участок представляет собой или содержит второй домен, описанный в данном документе.

[00963] В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс участок способен образовывать дуплекс с нуклеиновой кислотой, где нуклеиновая кислота не представляет собой нуклеиновую кислоту-мишень. В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс участок образует дуплекс с нуклеиновой кислотой-мишенью. В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс участок образует дуплекс с нуклеиновой кислотой, экспрессируемой в системе, например, в клетке. В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс участок образует дуплекс с экзогенной нуклеиновой кислотой, например, олигонуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс участок образует дуплекс с нуклеиновой кислотой, которая представляет собой или содержит часть РНК. В некоторых вариантах осуществления образованный дуплекс может распознаваться полипептидом, таким как полипептид ADAR, например, ADAR1 (p110 или p150 или обоими вариантами), ADAR2 и т. д. В некоторых вариантах осуществления образованный дуплекс может привлекать полипептид, такой как полипептид ADAR, например, ADAR1 (p110 или p150 или оба варианта), ADAR2 и т. д. В некоторых вариантах осуществления образованный дуплекс привлекает ADAR1. В некоторых вариантах осуществления образованный дуплекс привлекает ADAR1 p110. В некоторых вариантах осуществления образованный дуплекс привлекает ADAR1 p150. В некоторых вариантах осуществления образованный дуплекс привлекает ADAR2. В некоторых вариантах осуществления образованный дуплекс привлекает ADAR1 p110 и p150. В некоторых вариантах осуществления образованный дуплекс привлекает ADAR1 и ADAR2. В некоторых вариантах осуществления образованный дуплекс привлекает ADAR1 p110, ADAR p150 и/или ADAR2. В некоторых вариантах осуществления образованный дуплекс привлекает ADAR1 p110 и p150 и ADAR2.

[00964] В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс участок образует дуплекс с олигонуклеотидом (при этом олигонуклеотид может называться "образующим дуплекс олигонуклеотидом"). В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс олигонуклеотид содержит одно или несколько из модифицированных нуклеиновых оснований, модифицированных сахаров и/или модифицированных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс олигонуклеотид содержит участок образования дуплекса, который является комплементарным образующему дуплекс участку. Как понятно специалистам в данной

области, во многих случаях абсолютная комплементарность не является необходимой, и вполне может допускаться одно или несколько из неоднозначных пар оснований, выпуклостей, ошибочных спариваний оснований и т. д. Например, сообщалось, что белки ADAR связываются как с абсолютно, так и с неабсолютно комплементарными дуплексами и/или используют их в качестве субстратов.

[00965] Образующие дуплекс участки и/или участки образования дуплекса могут иметь различную длину. В некоторых вариантах осуществления их длина составляет по меньшей мере 10 (например, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 или больше, приблизительно 10-20, 10-25, 10-30, 10-40, 10-50, 10-100, 14-20, 14-25, 14-30, 14-40, 14-50, 14-100, 15-20, 15-25, 15-30, 15-40, 15-50, 15-100, 16-20, 16-25, 16-30, 16-40, 16-50, 16-100, 17-20, 17-25, 17-30, 17-40, 17-50, 17-100, 18-20, 18-25, 18-30, 18-40, 18-50, 18-100, 19-20, 19-25, 19-30, 19-40, 19-50, 19-100, 20-25, 20-30, 20-40, 20-50, 20-100 и т. д.) нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 10 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 11 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 12 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 13 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 14 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 15 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 16 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 17 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 18 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 19 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 20 нуклеозидов в длину.

[00966] В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс олигонуклеотид состоит или по сути состоит из участка образования дуплекса. В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс олигонуклеотид дополнительно содержит один или несколько дополнительных участков в дополнение к участку образования дуплекса. В

некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс олигонуклеотид содержит участок "стебель-петля" (например, как описано на фигуре 35). В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс олигонуклеотид содержит участок образования дуплекса и участок "стебель-петля" или состоит из них. В некоторых вариантах осуществления длина стеблевого участка составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 (например, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 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 или 30 или больше, приблизительно 4-10, 4-15, 4-20, 4-25, 4-30, 4-40, 4-50, 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 5-30, 5-40, 5-50, 6-10, 6-15, 6-20, 6-25, 6-30, 6-40, 6-50, 7-10, 7-15, 7-20, 7-25, 7-30, 7-40, 7-50, 8-10, 8-15, 8-20, 8-25, 8-30, 8-40, 8-50, 9-10, 9-15, 9-20, 9-25, 9-30, 9-40, 9-50, 10-15, 10-25, 10-30, 10-40, 10-50, 10-100 и т. д.) нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления его длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления его длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 6 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления его длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 7 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления его длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 8 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления его длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 9 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления его длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 10 нуклеиновых оснований.

[00967] В некоторых вариантах осуществления один или несколько дополнительных участков могут способствовать, содействовать, помогать и/или благоприятствовать привлечению полипептида, например, ADAR1 (p110 и/или p150) и/или ADAR2, и/или распознаванию им, и/или взаимодействию с ним. В некоторых вариантах осуществления в случае с образующими дуплекс олигонуклеотидами, содержащими один или несколько дополнительных участков, можно использовать более короткие участки образования дуплекса по сравнению с ситуацией отсутствия таких дополнительных участков.

[00968] В некоторых вариантах осуществления дуплексная структура, образованная дуплексным участком и образующим дуплекс олигонуклеотидом, может привлекать полипептид, например, ADAR1 (p110 и/или p150) и/или ADAR2. В некоторых вариантах осуществления дуплексная структура представляет собой или содержит привлекающую часть, описанную в WO 2016/097212.

[00969] В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс олигонуклеотид

содержит одну или несколько модификаций сахаров, нуклеиновых оснований и/или межнуклеотидных связей, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс олигонуклеотид содержит один или несколько модификаций сахара. В некоторых вариантах осуществления большинство, как описано в данном документе, или все из сахаров в образующем дуплекс олигонуклеотиде представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар независимо выбран из 2'-F-модифицированного сахара, бициклического сахара или 2'-OR-модифицированного сахара, где R не представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар независимо выбран из 2'-F-модифицированного сахара, бициклического сахара или 2'-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар независимо выбран из 2'-F-модифицированного сахара или 2'-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс олигонуклеотид содержит одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей, например, фосфотиоатных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления большинство, как описано в данном документе, или все из межнуклеотидных связей образующего дуплекс олигонуклеотида независимо представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь образующего дуплекс олигонуклеотида независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная

межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления фосфотиоатная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления фосфотиоатная межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления большинство, как описано в данном документе, или все из фосфотиоатных межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью независимо представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления все фосфотиоатные межнуклеотидные связи представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс олигонуклеотид содержит одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 или больше) природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления, если олигонуклеотид содержит одну или несколько природных фосфатных связей, одна или несколько межнуклеотидных связей на 5'- и/или 3'-концах независимо представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления несколько межнуклеотидных связей как на 5'-, так и на 3'-концах независимо представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) межнуклеотидных связей на 5'-конце представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи, описанные в данном документе, например, фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) межнуклеотидных связей на 3'-конце представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи, описанные в данном документе, например, фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления увеличение количества модифицированных межнуклеотидных связей, например, фосфотиоатных межнуклеотидных связей и т. д., может приводить к повышению эффективности редактирования, например, когда больше сахаров природной

ДНК/РНК, 2'-F-модифицированных сахаров и т. д. связано с модифицированными межнуклеотидными связями, такими как фосфотиоатные межнуклеотидные связи.

[00970] В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс участок содержит одну или несколько модификаций сахаров, нуклеиновых оснований и/или межнуклеотидных связей, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс участок содержит один или несколько (например, 1-30, 1-20, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше и т. д.) модифицированных сахаров, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждый из большинства, как описано в данном документе, или всех из сахаров в образующем дуплекс участке независимо представляет собой модифицированный сахар, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар независимо выбран из 2'-F-модифицированного сахара, бициклического сахара или 2'-OR-модифицированного сахара, где R не представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар независимо выбран из 2'-F-модифицированного сахара, бициклического сахара или 2'-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар независимо выбран из 2'-F-модифицированного сахара или 2'-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый из приблизительно 50-100%, 60-100%, 70-100%, 50-90%, 50-80%, 60-90%, 60-80%, 70-90%, 70-80% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше сахаров в образующем дуплекс участке независимо представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном документе, один или несколько

сахаров на конце олигонуклеотида независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном документе, один или несколько сахаров на конце олигонуклеотида независимо представляют собой бициклические сахара или 2'-OR-модифицированные сахара, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном документе, каждый из одного или нескольких (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) сахаров на конце олигонуклеотида независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый из одного или нескольких (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) сахаров на обоих концах олигонуклеотида независимо представляет собой модифицированный сахар; например, в некоторых олигонуклеотидах 3 или больше сахаров на 5'-конце представляют собой 2'-OMe-модифицированные сахара, и 4 или больше сахаров на 3'-конце представляют собой 2'-OMe-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс участок содержит одну или несколько (например, 1-30, 1-20, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше и т. д.) модифицированных межнуклеотидных связей, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или нескольких (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) межнуклеотидных связей на 5'- и/или 3'-конце олигонуклеотида независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь, например, в некоторых вариантах осуществления каждая из них независимо выбрана из не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связи, нейтральной межнуклеотидной связи, фосфорилгуанидиновой межнуклеотидной связи, n001 и фосфотиоатной межнуклеотидной связи. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или нескольких (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) межнуклеотидных связей на 5'-конце олигонуклеотида независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь, и каждая из одной или нескольких (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) межнуклеотидных связей на 3'-конце олигонуклеотида независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах

осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления фосфотиоатная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления фосфотиоатная межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления большинство, как описано в данном документе, или все из фосфотиоатных межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью независимо представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления все фосфотиоатные межнуклеотидные связи представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления хиральные модифицированные межнуклеотидные связи, например, фосфотиоатные межнуклеотидные связи, не характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс участок содержит одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 или больше) природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления, если олигонуклеотид содержит одну или несколько природных фосфатных связей, одна или несколько межнуклеотидных связей на 5'- и/или 3'-концах независимо представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления несколько межнуклеотидных связей как на 5'-, так и на 3'-концах независимо представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) межнуклеотидных связей на 5'-конце представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи, описанные в данном документе, например, фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) межнуклеотидных связей на 3'-конце представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи, описанные в данном документе, например, фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления включение одной или нескольких (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) природных фосфатных связей в состав образующих дуплекс участков повышает эффективность редактирования. В некоторых вариантах осуществления большинство межнуклеотидных связей (например, 50-100%, 60-100%, 70-

100%, 50-90%, 50-80%, 60-90%, 60-80%, 70-90%, 70-80% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше) в образующем дуплекс участке независимо представляют собой природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления, за исключением одной или нескольких природных фосфатных связей на конце олигонуклеотида (если они присутствуют), все остальные межнуклеотидные связи в образующем дуплекс участке независимо представляют собой природные фосфатные связи.

[00971] В некоторых вариантах осуществления нацеливающий участок представляет собой или содержит редактирующий участок, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нацеливающий участок содержит 5'-$N_1N_0N_{-1}$-3', описанный в данном документе.

[00972] В некоторых вариантах осуществления нацеливающий участок содержит одну или несколько модификаций сахаров, нуклеиновых оснований и/или межнуклеотидных связей, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нацеливающий участок содержит один или несколько (например, 1-30, 1-20, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше и т. д.) модифицированных сахаров, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждый из большинства, как описано в данном документе, или всех из сахаров в нацеливающем участке независимо представляет собой модифицированный сахар, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой 2'-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар независимо выбран из 2'-F-модифицированного сахара, бициклического сахара или 2'-OR-модифицированного сахара, где R не представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар независимо выбран из 2'-F-модифицированного сахара, бициклического сахара или 2'-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый модифицированный сахар независимо выбран из 2'-F-модифицированного сахара или 2'-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-OMe-модифицированный

сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый 2'-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый из приблизительно 50-100%, 60-100%, 70-100%, 50-90%, 50-80%, 60-90%, 60-80%, 70-90%, 70-80% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше сахаров в нацеливающем участке независимо представляет собой бициклический сахар или 2'-OR-модифицированный сахар, где R не представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из приблизительно 50-100%, 60-100%, 70-100%, 50-90%, 50-80%, 60-90%, 60-80%, 70-90%, 70-80% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше сахаров в нацеливающем участке независимо представляет собой бициклический сахар или 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый из приблизительно 50-100%, 60-100%, 70-100%, 50-90%, 50-80%, 60-90%, 60-80%, 70-90%, 70-80% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше сахаров в нацеливающем участке независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в нацеливающем участке, за исключением сахаров в редактирующем участке, независимо представляет собой модифицированный сахар, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в нацеливающем участке, за исключением сахаров в редактирующем участке, независимо представляет собой бициклический сахар или 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в нацеливающем участке, за исключением сахаров в редактирующем участке, независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в нацеливающем участке, за исключением сахаров в редактирующем участке, независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый сахар в нацеливающем участке, за исключением сахаров в редактирующем участке, независимо представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления редактирующий участок содержит три нуклеозида, где нуклеозид, противоположный аденозину-мишени,

расположен посреди них трех, или состоит из них. В некоторых вариантах осуществления редактирующий участок состоит из трех нуклеозидов, где нуклеозид, противоположный аденозину-мишени, расположен посреди них трех. В некоторых вариантах осуществления редактирующий участок содержит 5'-$N_1N_0N_{-1}$-3' или состоит из него. В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном документе, один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) сахаров на конце олигонуклеотида независимо представляют собой модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном документе, один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) сахаров на конце олигонуклеотида независимо представляют собой бициклические сахара или 2'-OR-модифицированные сахара, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном документе, каждый из одного или нескольких (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) сахаров на конце олигонуклеотида независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый из одного или нескольких (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) сахаров на обоих концах олигонуклеотида независимо представляет собой модифицированный сахар; например, в некоторых олигонуклеотидах 3 или больше сахаров на 5'-конце представляют собой 2'-OMe-модифицированные сахара, и 4 или больше сахаров на 3'-конце представляют собой 2'-OMe-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления нацеливающий участок содержит одну или несколько (например, 1-30, 1-20, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше и т. д.) модифицированных межнуклеотидных связей, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или нескольких (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) межнуклеотидных связей на 5'- и/или 3'-конце олигонуклеотида независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь, например, в некоторых вариантах осуществления каждая из них независимо выбрана из не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связи, нейтральной межнуклеотидной связи, фосфорилгуанидиновой межнуклеотидной связи, n001 и фосфотиоатной межнуклеотидной связи. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или нескольких (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) межнуклеотидных связей на 5'-конце олигонуклеотида независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь, и каждая из одной или нескольких (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) межнуклеотидных связей на

3’-конце олигонуклеотида независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления каждая модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления фосфотиоатная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления фосфотиоатная межнуклеотидная связь не характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления большинство, как описано в данном документе, или все из фосфотиоатных межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью независимо представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления все фосфотиоатные межнуклеотидные связи представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления хиральные модифицированные межнуклеотидные связи, например, фосфотиоатные межнуклеотидные связи, не характеризуются контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления нацеливающий участок содержит одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 или больше) природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления, если олигонуклеотид содержит одну или несколько природных фосфатных связей, одна или несколько межнуклеотидных связей на 5’- и/или 3’-концах независимо представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления несколько межнуклеотидных связей как на 5’-, так и на 3’-концах независимо представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) межнуклеотидных связей на 5’-конце представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи, описанные в данном документе, например, фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько

(например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) межнуклеотидных связей на 3'-конце представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи, описанные в данном документе, например, фосфотиоатные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления включение одной или нескольких (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 2-20, 2-10, 2-5, 3-5 и т. д.) природных фосфатных связей в состав нацеливающих участков повышает эффективность редактирования. В некоторых вариантах осуществления большинство межнуклеотидных связей (например, 50-100%, 60-100%, 70-100%, 50-90%, 50-80%, 60-90%, 60-80%, 70-90%, 70-80% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше) в нацеливающем участке независимо представляют собой природные фосфатные связи. В некоторых вариантах осуществления, за исключением одной или нескольких природных фосфатных связей на конце олигонуклеотида (если они присутствуют), все остальные межнуклеотидные связи в нацеливающем участке независимо представляют собой природные фосфатные связи.

[00973] В некоторых вариантах осуществления нацеливающий участок является комплементарным последовательности в нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой или содержит РНК. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой РНК. В некоторых вариантах осуществления последовательность в нуклеиновой кислоте-мишени, которой комплементарен нацеливающий участок, содержит аденозин-мишень. Как понятно специалисту в данной области, во многих случаях полная комплементарность не необходима, и может присутствовать одно или несколько из неоднозначных пар оснований, выпуклостей, ошибочных спариваний оснований и т. д.

[00974] Нацеливающие участки могут иметь различную длину. В некоторых вариантах осуществления длина нацеливающего участка составляет по меньшей мере 10 (например, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 или больше, приблизительно 10-20, 10-25, 10-30, 10-40, 10-50, 10-100, 14-20, 14-25, 14-30, 14-40, 14-50, 14-100, 15-20, 15-25, 15-30, 15-40, 15-50, 15-100, 16-20, 16-25, 16-30, 16-40, 16-50, 16-100, 17-20, 17-25, 17-30, 17-40, 17-50, 17-100, 18-20, 18-25, 18-30, 18-40, 18-50, 18-100, 19-20, 19-25, 19-30, 19-40, 19-50, 19-100, 20-25, 20-30, 20-40, 20-50, 20-100 и т. д.) нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 10 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 11 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей

мере приблизительно 12 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 13 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 14 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 15 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 16 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 17 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 18 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 19 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 20 нуклеозидов в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 21 нуклеозид в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 22 нуклеозида в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 23 нуклеозида в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 24 нуклеозида в длину. В некоторых вариантах осуществления длина составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 25 нуклеозидов в длину.

[00975] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающий участок и образующий дуплекс участок, где нацеливающий участок расположен с 3’-стороны от образующего дуплекс участка. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающий участок и образующий дуплекс участок, где нацеливающий участок расположен с 5’-стороны от образующего дуплекс участка. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид состоит из нацеливающего участка и образующего дуплекс участка, где нацеливающий участок расположен с 3’-стороны от образующего дуплекс участка. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид состоит из нацеливающего участка и образующего дуплекс участка, где нацеливающий участок расположен с 5’-стороны от образующего дуплекс участка. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающий участок, образующий дуплекс участок и линкерный участок между нацеливающим и образующим дуплекс участками. В некоторых вариантах

осуществления линкерный участок содержит или представляет собой олигонуклеотидный фрагмент.

[00976] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, содержащие образующие дуплекс и нацеливающие участки, образуют комплексы, в том числе дуплексы, с другими нуклеиновыми кислотами, например, образующими дуплекс олигонуклеотидами. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены дуплексы, содержащие олигонуклеотиды, содержащие образующие дуплекс и нацеливающие участки, и нуклеиновые кислоты, которые образуют дуплексы с образующими дуплекс участками. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены дуплексы, содержащие олигонуклеотиды, содержащие образующие дуплекс и нацеливающие участки, и образующие дуплекс олигонуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления используются композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащие олигонуклеотиды, содержащие образующие дуплекс и нацеливающие участки (например, WV-42707). В некоторых вариантах осуществления используются композиции на основе олигонуклеотидов без контролируемой хиральности, содержащие олигонуклеотиды, содержащие образующие дуплекс и нацеливающие участки. В некоторых вариантах осуществления используются композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащие образующие дуплекс олигонуклеотиды (например, WV-42724). В некоторых вариантах осуществления используются композиции на основе олигонуклеотидов без контролируемой хиральности, содержащие образующие дуплекс олигонуклеотиды (например, WV-42721).

[00977] В некоторых вариантах осуществления дуплексы образуются перед введением. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, содержащие образующие дуплекс и нацеливающие участки, и нуклеиновые кислоты, образующие с ними дуплексы (которые могут называться "образующими дуплекс нуклеиновыми кислотами"), вводят по отдельности. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, содержащие образующие дуплекс и нацеливающие участки, вводят до образующих дуплекс нуклеиновых кислот (например, различных образующих дуплекс олигонуклеотидов, описанных в данном документе), одновременно с ними (в одной либо в нескольких композициях) или после них. В некоторых вариантах осуществления образующие дуплекс нуклеиновые кислоты присутствуют и/или могут экспрессироваться в клетках, и таким образом не обязательно могут вводиться непосредственно.

[00978] Определенные олигонуклеотиды, содержащие образующие дуплекс и нацеливающие участки, и/или образующие дуплекс нуклеиновые кислоты (например,

образующие дуплекс олигонуклеотиды), и/или пути применения описаны в качестве примеров на фигуре 33, фигуре 34 и фигуре 35 и т. д.

[00979] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень представляет собой или содержит РНК. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень представляет собой или содержит мРНК. В некоторых вариантах осуществления аденозин-мишень в нуклеиновой кислоте-мишени редактируется на I.

Получение олигонуклеотидов и композиций

[00980] Для получения олигонуклеотидов и композиций можно использовать различные способы, и их можно использовать в соответствии с настоящим изобретением. Например, традиционный фосфорамидитный механизм (например, фосфорамидиты, содержащие $-CH_2CH_2CN$ и $-N(i\text{-}Pr)_2$) можно использовать для получения стерически неупорядоченных олигонуклеотидов и композиций, а определенные реагенты и технологии с контролем хиральности можно использовать для получения композиций на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, например, как описано в US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом реагенты и способы из каждого из них включены в данный документ посредством ссылки.

[00981] В некоторых вариантах осуществления характеризующееся контролем хиральности/стереоселективное получение олигонуклеотидов и композиций на их основе включает использование хирального вспомогательного средства, например, в качестве части мономеров, димеров (например, хирально чистых димеров после разделения), мономерных фосфорамидитов, димерных фосфорамидитов (например, хирально чистых димеров после разделения) и т. д. Примеры таких хиральных вспомогательных реагентов, мономеров, димеров и фосфорамидитов описаны в US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом хиральные вспомогательные реагенты, мономеры, димеры и фосфорамидиты из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления хиральное вспомогательное средство представляет собой

хиральное вспомогательное средство, описанное в любой из WO 2018/022473, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом хиральные вспомогательные средства из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки.

[00982] В некоторых вариантах осуществления технологии получения с контролем хиральности, в том числе циклы синтеза олигонуклеотидов, реагенты и условия, описаны в US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647 и WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/032612, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом способы синтеза олигонуклеотидов, циклы, реагенты и условия из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки.

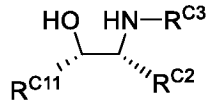
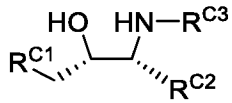
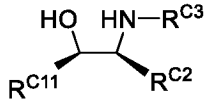
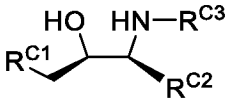
[00983] После синтеза представленные олигонуклеотиды и композиции, как правило, дополнительно очищают. Подходящие технологии очистки широко известны и применяются на практике специалистами в данной области, включая без ограничения описанные в US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом технологии очистки из каждого из них независимо включены в данный документ посредством ссылки.

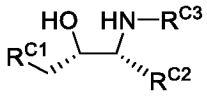
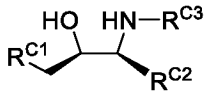
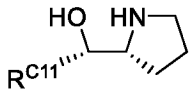
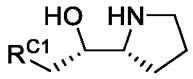
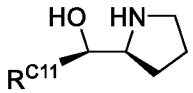
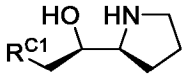
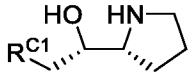
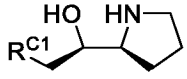
[00984] В некоторых вариантах осуществления цикл включает сочетание, кэппирование, модификацию и деблокирование или состоит из них. В некоторых вариантах осуществления цикл включает сочетание, кэппирование, модификацию, кэппирование и деблокирование или состоит из них. Данные стадии, как правило, выполняют в том порядке, в котором они перечислены, но в некоторых вариантах осуществления, как понятно специалистам в данной области, порядок определенных стадий, например, кэппирования и модификации, может быть изменен. При необходимости можно повторить одну или несколько стадий для улучшения превращения, выхода и/или чистоты, что специалисты в данной области зачастую

выполняют при синтезе. Например, в некоторых вариантах осуществления можно повторять сочетание; в некоторых вариантах осуществления можно повторять модификацию (например, окисление для введения =O, сульфирование для введения =S и т. д.); в некоторых вариантах осуществления сочетание повторяют после модификации, в результате которой связь P(III) может превращаться в связь P(V), которая может быть более стабильной при определенных обстоятельствах, и за сочетанием обычно следует модификация для превращения новообразованных связей P(III) в связи P(V). В некоторых вариантах осуществления при повторении стадий могут использоваться другие условия (например, концентрация, температура, реагент, время и т. д.).

[00985] Технологии составления представленных олигонуклеотидов и/или получения фармацевтических композиций, например, для введения субъектам различными путями, легко доступны в данной области техники и могут использоваться в соответствии с настоящим изобретением, например, технологии, описанные в US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/223056 или WO 2018/237194 и цитируемых в них литературных источниках.

[00986] Технологии составления представленных олигонуклеотидов и/или получения фармацевтических композиций, например, для введения субъектам различными путями, легко доступны в данной области техники и могут использоваться в соответствии с настоящим изобретением, например, технологии, описанные в US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/223056 или WO 2018/237194 и цитируемых в них литературных источниках.

[00987] В некоторых вариантах осуществления применимое хиральное вспомогательное средство имеет структуру  ,  ,  или  или их соли, где R^{C11} представляет собой $-L^{C1}-R^{C1}$, L^{C1} представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$, R^{C1} представляет собой R, $-Si(R)_3$, $-SO_2R$ или электроноакцепторную группу, и R^{C2} и R^{C3} взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-10-членного насыщенного кольца, содержащего в дополнение к атому азота 0-2 гетероатома. В некоторых вариантах осуществления применимое хиральное вспомогательное средство

имеет структуру  или  , где R^{C1} представляет собой R, $-Si(R)_3$ или $-SO_2R$, и R^{C2} и R^{C3} взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-7-членного насыщенного кольца, содержащего в дополнение к атому азота 0-2 гетероатома. Образованное кольцо представляет собой необязательно замещенное 5-членное кольцо. В некоторых вариантах осуществления применимое хиральное вспомогательное средство имеет структуру  ,  ,  или  или их соли. В некоторых вариантах осуществления применимое хиральное вспомогательное средство имеет структуру  или  . В некоторых вариантах осуществления применимое хиральное вспомогательное средство представляет собой хиральное вспомогательное средство DPSE. В некоторых вариантах осуществления чистота или стереохимическая чистота хирального вспомогательного средства составляет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 85%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 95%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 96%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 97%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 98%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 99%.

[00988] В некоторых вариантах осуществления L^{C1} представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^{C1} представляет собой замещенный $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^{C1} представляет собой монозамещенный $-CH_2-$.

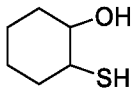
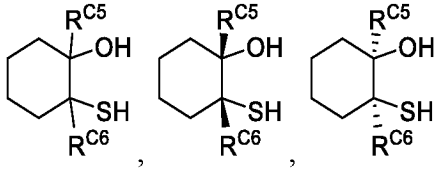
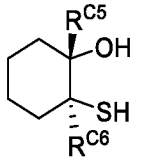
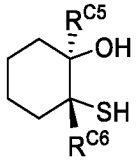
[00989] В некоторых вариантах осуществления R^{C1} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления R^{C1} представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^{C1} представляет собой $-SiR_3$. В некоторых вариантах осуществления R^{C1} представляет собой $-SiPh_2Me$. В некоторых вариантах осуществления R^{C1} представляет собой $-SO_2R$. В некоторых вариантах осуществления R не представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах

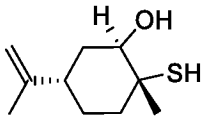
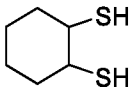
осуществления R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой трет-бутил.

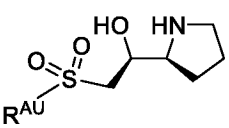
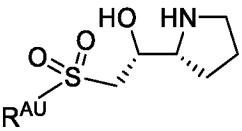
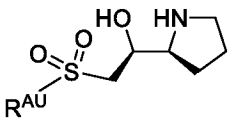
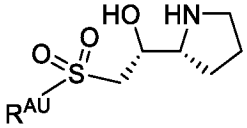
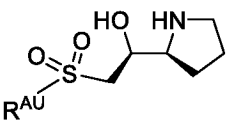
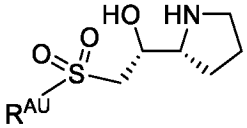
[00990] В некоторых вариантах осуществления R^{C1} представляет собой электроноакцепторную группу, такую как −C(O)R, −OP(O)(OR)$_2$, −OP(O)(R)$_2$, −P(O)(R)$_2$, −S(O)R, −S(O)$_2$R и т. д. В некоторых вариантах осуществления хиральные вспомогательные средства, содержащие электроноакцепторную группу R^{C1}, особенно применимы для получения не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью и/или межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, связанных с сахаром природной РНК.

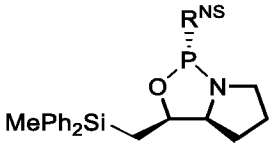
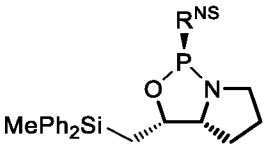
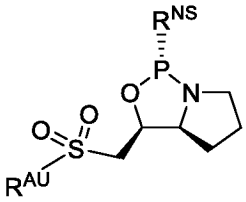
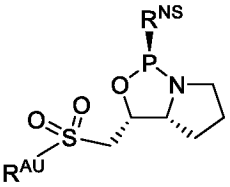
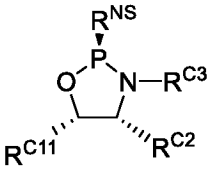
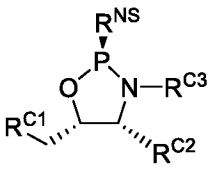
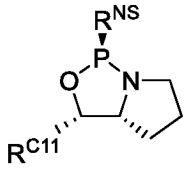
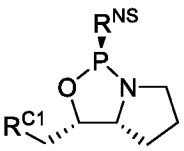
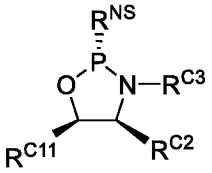
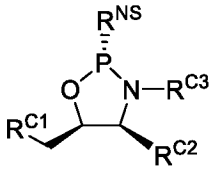
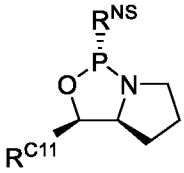
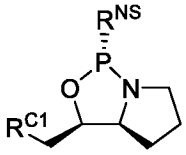
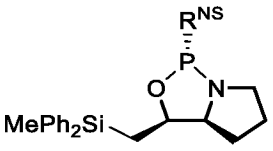
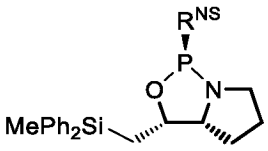
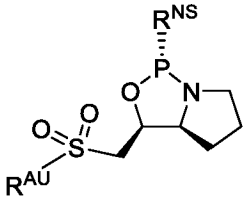
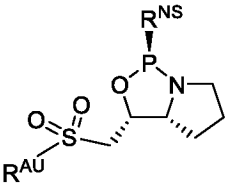
[00991] В некоторых вариантах осуществления R^{C2} и R^{C3} взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-10 (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) -членного насыщенного кольца, не имеющего гетероатомов в дополнение к атому азота. В некоторых вариантах осуществления R^{C2} и R^{C3} взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 5-членного насыщенного кольца, не имеющего гетероатомов в дополнение к атому азота.

[00992] В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру H−X^C−C(R^{C5})$_2$−C(R^{C6})$_2$−SH или его соли, где X^C представляет собой O или S, и каждый из R^{C5} и R^{C6} независимо представляет собой R, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления такое соединение является применимым для получения мономера. В некоторых вариантах осуществления такое соединение является применимым в качестве хирального вспомогательного средства. В некоторых вариантах осуществления такое соединение является особенно применимым для получения мономера, который при использовании в синтезе олигонуклеотидов образует связи между своими атомами азота и атомом фосфора в составе связи (например, мономеров, содержащих sm01, sm18 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления X^C представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления X^C представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления один R^{C5} представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления один R^{C6} представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру H−X^C−CHR^{C5}−CHR^{C6}−SH или его соли. В некоторых вариантах осуществления R^{C5} представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^{C5} представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{C5} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^{C6} представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^{C6} представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В

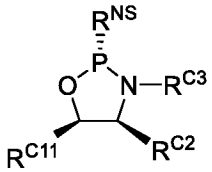
некоторых вариантах осуществления R^{C6} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой $HOCH(CH_3)CH(CH_3)SH$. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой $HSCH(CH_3)CH(CH_3)SH$. В некоторых вариантах осуществления один R^{C5} не представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления один R^{C6} не представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления один R^{C5} и один R^{C6} взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-20-членного (например, 3-15-, 3-10-, 5-10-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19-, 20-членного) моноциклического, бициклического или полициклического кольца с 0-5 гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является моноциклическим. В некоторых вариантах осуществления один R^{C5} и один R^{C6} взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 4-8-, 4-7-, 5-8-, 5-7-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членного моноциклического кольца. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо представляет собой насыщенное циклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо представляет собой циклогексильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является бициклическим. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо не содержит гетероатомов, являющихся атомами кольца. В некоторых вариантах осуществления каждое моноциклическое кольцевое звено независимо является 3-10-членным и/или независимо является насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим и имеет 0-5 гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой  или его соль, где циклогексильное кольцо является необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой  ,  или  или их соль, где циклогексильное кольцо является необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления заместитель представляет собой C_{1-6}алифатическую группу, например, $-C(CH_3)=CH_2$. Например, в

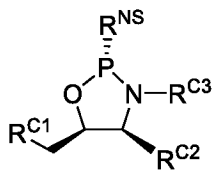
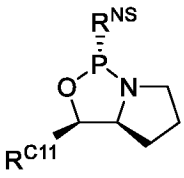
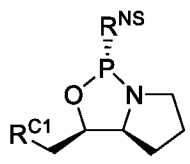
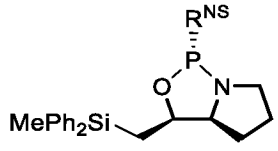
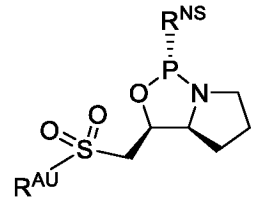
некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой  или его соль, где циклогексильное кольцо является необязательно замещенным.

[00993] В некоторых вариантах осуществления способы получения олигонуклеотидов и/или композиций включают применение хирального вспомогательного средства, описанного в данном документе, например, для конструирования одной или нескольких межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления одну или несколько межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью независимо конструируют с использованием хирального вспомогательного средства DPSE. В некоторых вариантах осуществления каждую фосфотиоатную межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью независимо конструируют с использованием хирального вспомогательного средства DPSE. В некоторых вариантах осуществления одну или несколько межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью независимо конструируют с использованием  или  или их соли, где R^{AU} является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждую не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью (например, n001) независимо конструируют с использованием  или  или их соли. В некоторых вариантах осуществления каждую межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью независимо конструируют с использованием  или  или их соли. В некоторых вариантах осуществления R^{AU} представляет собой необязательно замещенную C_{1-20}-, C_{1-10}-, C_{1-6}-, C_{1-5}- или C_{1-4}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^{AU} представляет собой необязательно замещенный C_{1-20}-, C_{1-10}-, C_{1-6}-, C_{1-5}- или C_{1-4}алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{AU} представляет собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^{AU}

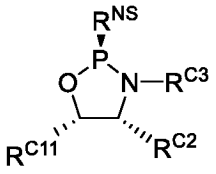
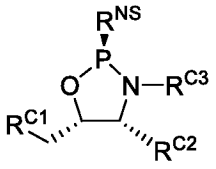
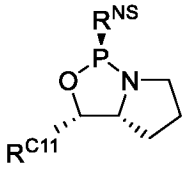
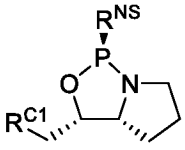
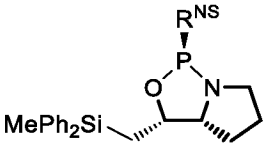
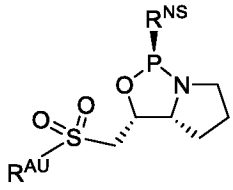
представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления одну или несколько межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью конструируют с использованием хирального вспомогательного средства PSM. В некоторых вариантах осуществления каждую не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью (например, n001) независимо конструируют с использованием хирального вспомогательного средства PSM. В некоторых вариантах осуществления каждую межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью независимо конструируют с использованием хирального вспомогательного средства PSM. Как понятно специалистам в данной области, хиральное вспомогательное средство зачастую используют в фосфорамидите (например,  или  (в фосфорамидитах DPSE),  или  (где R^{AU} независимо является таким, как описано в данном документе; если R^{AU} представляет собой −Ph, в фосфорамидитах PSM), где R^{NS} представляет собой необязательно замещенный/защищенный нуклеозид (например, необязательно защищенный для синтеза олигонуклеотидов) или его соль и т. д.) для получения олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фосфорамидит представляет собой соединение, имеющее структуру  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  или их соли, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{AU} представляет собой необязательно

замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^{AU} представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^{NS} представляет собой необязательно замещенный или защищенный нуклеозид, содержащий гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления R^{NS} содержит необязательно замещенный или защищенный гипоксантин. В некоторых вариантах осуществления R^{NS} представляет собой необязательно замещенный или защищенный инозин. В некоторых вариантах осуществления R^{NS} представляет собой необязательно замещенный или защищенный дезоксиинозин. В некоторых вариантах осуществления R^{NS} представляет собой необязательно замещенный или защищенный 2'-F-инозин (2'-OH заменен на 2'-F). В некоторых вариантах осуществления R^{NS} представляет собой необязательно замещенный или защищенный 2'-OR-модифицированный инозин (2'-OH заменен модификацией 2'-OR, как описано в данном документе (например, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.)). В некоторых вариантах осуществления гипоксантин содержит защищенный O^6. В некоторых вариантах осуществления гипоксантин содержит O^6, защищенный с помощью $-L-Si(R)_3$, где L представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-CH_2-$, и каждый R независимо является таким, как описано в данном документе и не представляет собой $-H$. В некоторых вариантах осуществления каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6}алифатической группы и фенила. В некоторых вариантах осуществления каждый R независимо представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления $-L-Si(R)_3$ представляет собой $-CH_2CH_2Si(Me)_3$. В некоторых вариантах осуществления соединения, содержащие гипоксантин с защищенным O^6 (например, с помощью $-CH_2CH_2Si(Me)_3$), имеют более высокую растворимость, чем соответствующие соединения с незащищенным O^6, и могут обеспечивать различные благоприятные свойства и преимущества при использовании для синтеза олигонуклеотидов в соответствии с настоящим изобретением.

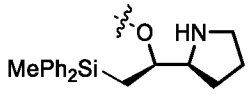
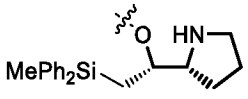
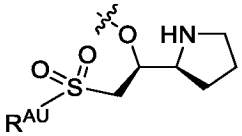
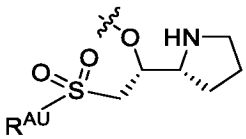
В некоторых вариантах осуществления в соединении, имеющем структуру 

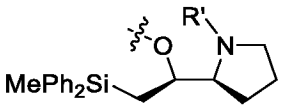
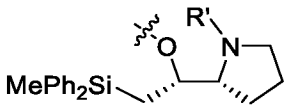
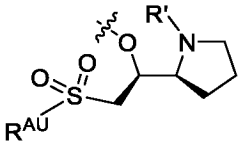
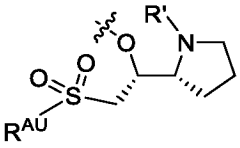
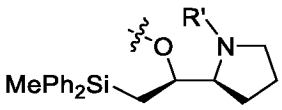
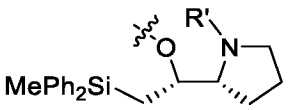
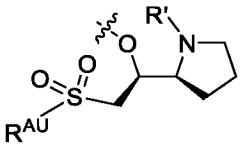
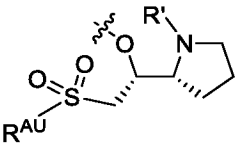
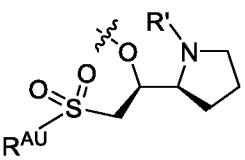
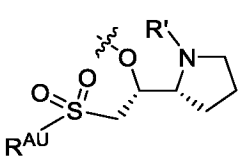
,  ,  ,  ,  или 

или их соли, R^{NS} содержит гипоксантин с защищенным O^6 (например, с помощью $-CH_2CH_2Si(Me)_3$). В некоторых вариантах осуществления R^{NS} представляет собой инозин

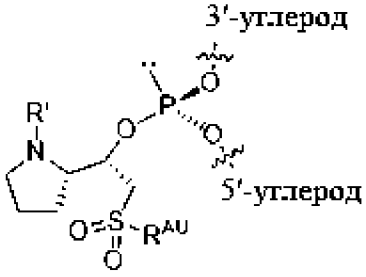
с защищенным O^6. В некоторых вариантах осуществления R^{NS} представляет собой дезоксиинозин с защищенным O^6. В некоторых вариантах осуществления R^{NS} представляет собой 2'-F-инозин с защищенным O^6. В некоторых вариантах осуществления R^{NS} представляет собой 2'-OR-модифицированный инозин с защищенным O^6, модификация 2'-OR которого является такой, как описано в данном документе (например, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.). Среди прочего, настоящее изобретение охватывает признание того, что такое соединение обладает достаточной растворимостью для синтеза олигонуклеотидов и может использоваться в синтезе олигонуклеотидов, тогда как соответствующее соединение без защиты O^6 может не обладать достаточной растворимостью для эффективного синтеза олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фосфорамидит представляет собой (1S,3S,3aS)-1-(((2R,3S,5R)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-5-(6-(2-(триметилсилил)этокси)-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)-3-((метилдифенилсилил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол. В некоторых вариантах осуществления фосфорамидит представляет собой (1S,3S,3aS)-1-(((2R,3S,5R)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-5-(6-(2-(триметилсилил)этокси)-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)-3-((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол. В некоторых вариантах осуществления в соединении, имеющем структуру  ,  ,  ,  ,  или  или их соли, R^{NS} содержит гипоксантин с незащищенным O^6. В некоторых вариантах осуществления R^{NS} представляет собой необязательно замещенный или защищенный инозин, где гипоксантин является незащищенным. В некоторых вариантах осуществления R^{NS} представляет собой необязательно замещенный или защищенный дезоксиинозин, где гипоксантин является незащищенным. В некоторых вариантах осуществления R^{NS} представляет собой необязательно замещенный или защищенный 2'-F-инозин, где гипоксантин является незащищенным. В некоторых вариантах осуществления R^{NS} представляет собой необязательно замещенный или защищенный 2'-OR-модифицированный инозин, где гипоксантин является незащищенным, и модификация 2'-OR которого является такой, как

описано в данном документе (например, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.). Среди прочего, настоящее изобретение охватывает признание того, что такое соединение обладает достаточной растворимостью для синтеза олигонуклеотидов и может использоваться в синтезе олигонуклеотидов без защиты O^6.

[00994] В некоторых вариантах осуществления способ включает получение фосфорамидита DPSE и/или PSM или его соли. В некоторых вариантах осуществления представленный способ включает приведение фосфорамидита DPSE и/или PSM или его соли в контакт с −OH (например, 5'−OH в нуклеозиде или олигонуклеотидной цепи). Как понятно специалистам в данной области, приведение в контакт может быть выполнено при таких различных подходящих условиях, чтобы образовывалась фосфорная связь. В некоторых вариантах осуществления получение каждой межнуклеотидной связи с контролируемой хиральностью независимо включает приведение фосфорамидита DPSE или PSM или его соли в контакт с −OH (например, 5'−OH в нуклеозиде или олигонуклеотидной цепи). В некоторых вариантах осуществления получение каждой фосфотиоатной межнуклеотидной связи с контролируемой хиральностью независимо включает приведение фосфорамидита DPSE или его соли в контакт с −OH (например, 5'−OH в нуклеозиде или олигонуклеотидной цепи). В некоторых вариантах осуществления получение каждой не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связи с контролируемой хиральностью (например, n001) независимо включает приведение фосфорамидита PSM или его соли в контакт с −OH (например, 5'−OH в нуклеозиде или олигонуклеотидной цепи). В некоторых вариантах осуществления получение каждой межнуклеотидной связи с контролируемой хиральностью независимо включает приведение фосфорамидита PSM или его соли в контакт с −OH (например, 5'−OH в нуклеозиде или олигонуклеотидной цепи). В некоторых вариантах осуществления при приведении в контакт образуется связь P(III), содержащая атом фосфора, связанный с двумя сахарами и хиральным вспомогательным фрагментом (например,  или  или их солевой формой (например, из фосфорамидитов DPSE или их солей),  или  или их солевой формой (где R^{AU} независимо является таким, как описано в данном документе; если R^{AU} представляет собой −Ph, например, из

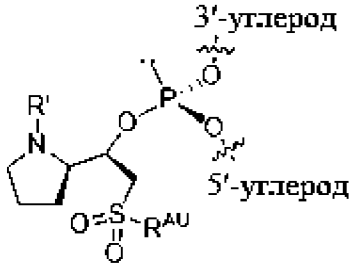
фосфорамидитов PSM или их солей) и т. д.). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит связь P(III), содержащую хиральный вспомогательный фрагмент, например, из фосфорамидита DPSE или PSM. В некоторых вариантах осуществления связь P(III), содержащая хиральный вспомогательный фрагмент, характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления хиральный вспомогательный фрагмент может быть защищен, например, перед превращением связи P(III) в связь P(V) (например, перед сульфированием, реакцией с азидом и т. д.). В некоторых вариантах осуществления защищенное хиральное вспомогательное средство имеет структуру  или  или их солевой формы (например, где R' независимо является таким, как описано в данном документе; например, из фосфорамидитов DPSE или их солей), или  или  или их солевой формы (где каждый R' и R^{AU} независимо является таким, как описано в данном документе; если R^{AU} представляет собой −Ph, например, из фосфорамидитов PSM или их солей), где каждый R' независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой −C(O)R, где R является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит защищенное хиральное вспомогательное средство. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью в олигонуклеотиде независимо содержит  или  или их солевую форму, или  или  или их солевую форму. В некоторых вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью в олигонуклеотиде независимо содержит  или  или их солевую форму. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой −C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой $-C(O)CH_3$. В некоторых

вариантах осуществления R^{AU} представляет собой Ph. В некоторых вариантах

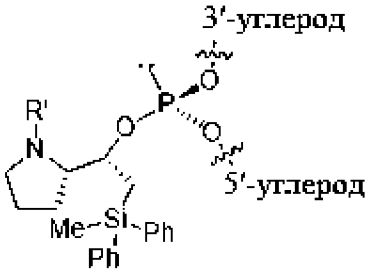


осуществления олигонуклеотид содержит один или несколько

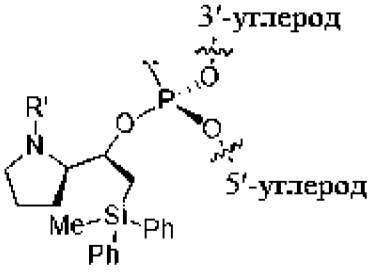
или его солевых форм (PIII-1), где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид



содержит один или несколько или его солевых форм (PIII-2), где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит один или несколько

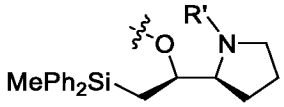
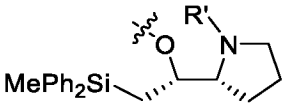
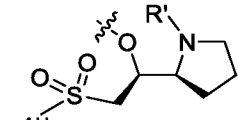
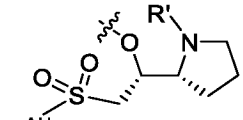
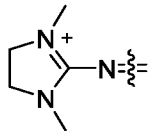
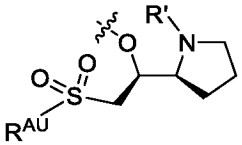
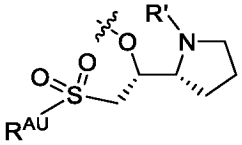
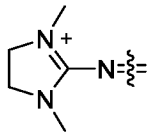
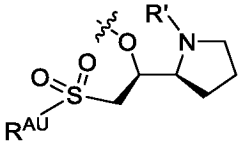
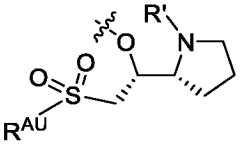
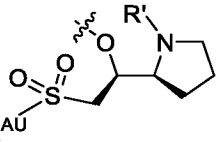
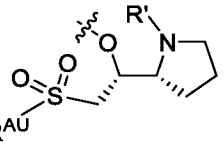


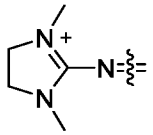
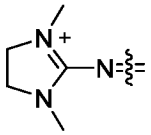
или его солевых форм (PIII-5), где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах

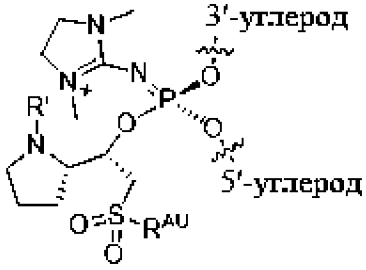


осуществления олигонуклеотид содержит один или несколько

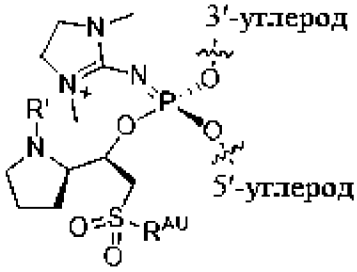
или его солевых форм (PIII-6), где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 5’-концевая межнуклеотидная связь представляет собой PIII-1, PIII-2, PIII-5 или PIII-6. В некоторых вариантах осуществления 5’-концевая межнуклеотидная связь представляет собой PIII-1 или PIII-2. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой −C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R’ представляет собой $-C(O)CH_3$. В некоторых вариантах

осуществления R^{AU} представляет собой −Ph. В некоторых вариантах осуществления связь P(III) превращается в связь P(V). В некоторых вариантах осуществления связь P(V) содержит атом фосфора, связанный с двумя сахарами, хиральный вспомогательный фрагмент (например,  или  или их солевую форму (где R' является таким, как описано в данном документе; например, из фосфорамидитов DPSE или их солей),  или  или их солевую форму (где каждый из R' и R^{AU} независимо является таким, как описано в данном документе; если R^{AU} представляет собой −Ph, например, из фосфорамидитов PSM или их солей) и т. д.) и S или  . В некоторых вариантах осуществления связь P(V) содержит атом фосфора, связанный с двумя сахарами,  или  или их солевую форму (где каждый из R' и R^{AU} независимо является таким, как описано в данном документе; если R^{AU} представляет собой −Ph, например, из фосфорамидитов PSM или их солей) и т. д.) и S или  . В некоторых вариантах осуществления связь P(V) содержит атом фосфора, связанный с двумя сахарами,  или  или их солевую форму (где каждый R' и R^{AU} независимо является таким, как описано в данном документе; если R^{AU} представляет собой −Ph, например, из фосфорамидитов PSM или их солей) и т. д.) и S. В некоторых вариантах осуществления связь P(V) содержит атом фосфора, связанный с двумя сахарами,  или  или их солевую форму (где каждый R'

и R^{AU} независимо является таким, как описано в данном документе; если R^{AU} представляет собой −Ph, например, из фосфорамидитов PSM или их солей) и т. д.) и  . Специалистам в данной области будет понятно, что  может существовать с противоионом, например, в некоторых вариантах осуществления PF_6^-. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит один или несколько

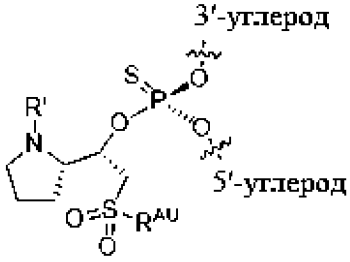


или его солевых форм (PV-1), где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах

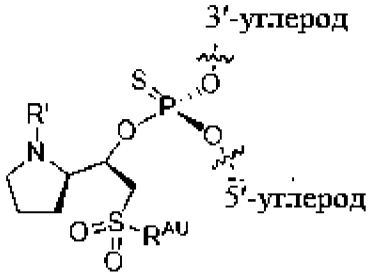


осуществления олигонуклеотид содержит один или несколько

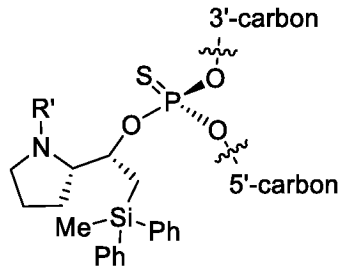
или его солевых форм (PV-2), где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид



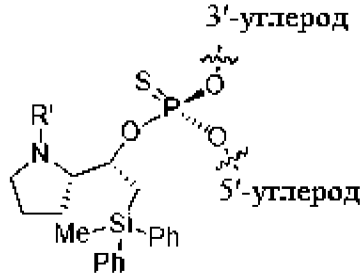
содержит один или несколько или его солевых форм (PV-3), где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит один или несколько



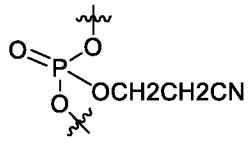
или его солевых форм (PV-4), где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах



осуществления олигонуклеотид содержит один или несколько или его солевых форм (PV-5), где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид



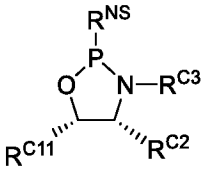
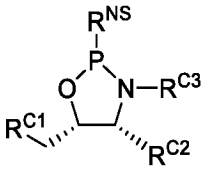
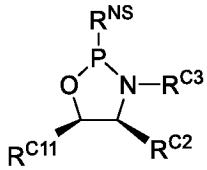
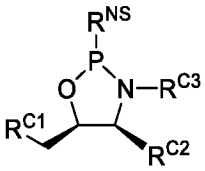
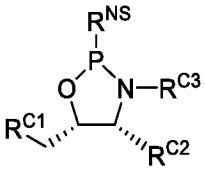
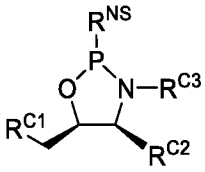
содержит один или несколько или его солевых форм (PV-6), где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь или каждая межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью в олигонуклеотиде независимо выбрана из PIII-1, PIII-2, PIII-5, PIII-6, PV-1, PV-2, PV-3, PV-4, PV-5 и PV-6. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь или каждая межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью в олигонуклеотиде независимо выбрана из PIII-1, PIII-2, PV-1, PV-2, PV-3 и PV-4. В некоторых вариантах осуществления связь PIII-1, PIII-2, PIII-5 или PIII-6, как правило, является 5'-концевой межнуклеотидной связью. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь или каждая межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью в олигонуклеотиде независимо выбрана из PV-1, PV-2, PV-3, PV-4, PV-5 и PV-6. В некоторых вариантах осуществления каждая хиральная межнуклеотидная связь или каждая межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью в олигонуклеотиде независимо выбрана из PV-1, PV-2, PV-3 и PV-4. В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид представляет собой олигонуклеотид, описанный в данном документе, например, из таблицы 1, где каждый *S независимо заменен на PV-3 или PV-5, каждый *R независимо заменен на PV-4 или PV-6, каждая n001R независимо заменена на PV-1, и каждая n001S независимо заменена на PV-2. В некоторых вариантах осуществления представленный олигонуклеотид представляет собой олигонуклеотид, описанный в данном документе, например, из таблицы 1, где каждый *S независимо заменен на PV-3, каждый *R независимо заменен на PV-4, каждая n001R независимо заменена на PV-1, и каждая n001S независимо заменена на PV-2. В некоторых вариантах

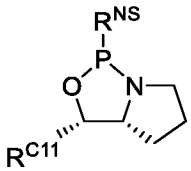
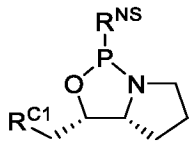
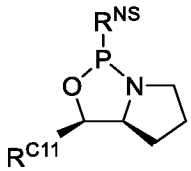
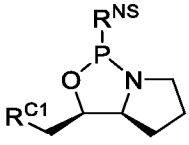
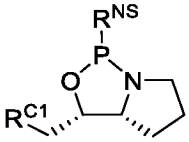
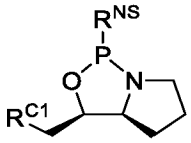
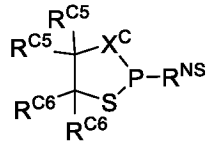
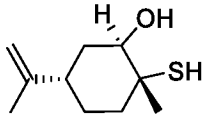
осуществления каждая природная фосфатная связь независимо заменена предшественником, например, 

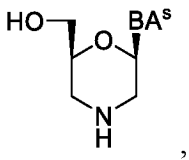
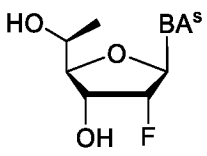
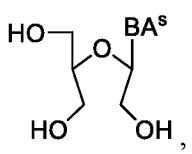
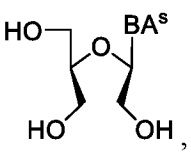
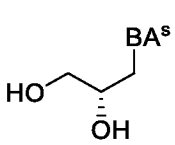
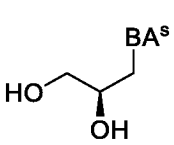
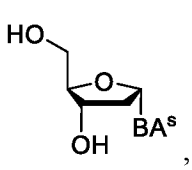
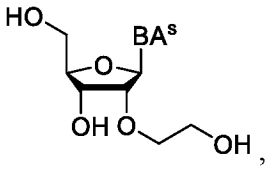
. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой −C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой $-C(O)CH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^{AU} представляет собой −Ph. В некоторых вариантах осуществления способ включает удаление одного или нескольких хиральных вспомогательных фрагментов так, что образуются фосфотиоатные и/или не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи (например, n001) (например, из V-1, PV-2, PV-3, PV-4, PV-5, PV-6 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления удаление хирального вспомогательного средства (например, PSM) включает приведение олигонуклеотида в контакт с основанием (например, $N(R)_3$, таким как DEA) в безводных условиях.

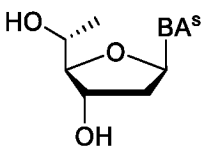
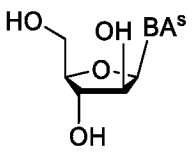
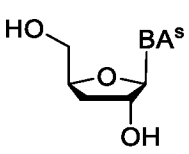
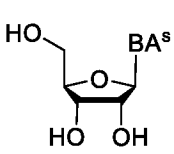
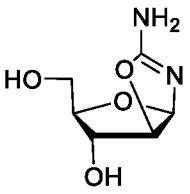
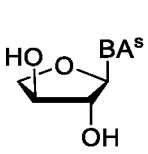
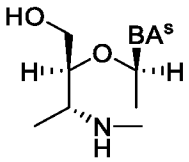
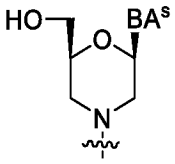
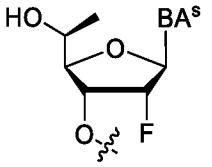
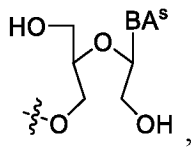
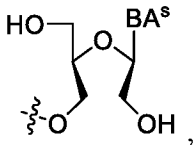
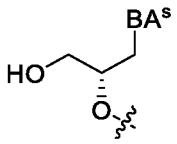
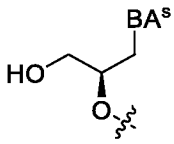
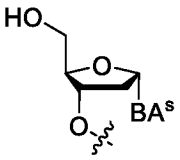
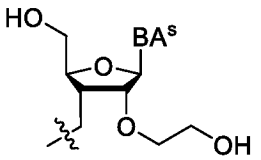
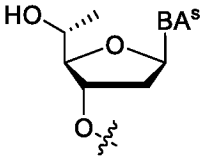
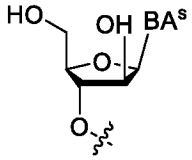
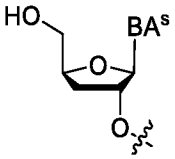
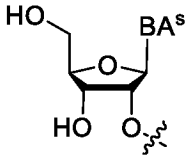
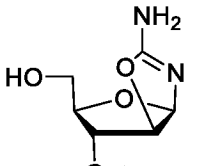
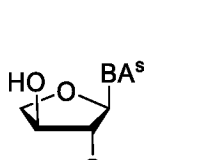
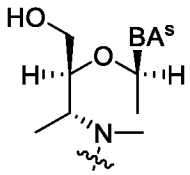
[00995] В некоторых вариантах осуществления, как понятно специалистам в данной области, для получения межнуклеотидной связи с контролируемой хиральностью, как правило, мономер или фосфорамидит (например, фосфорамидит DPSE или PSM) используют в хирально обогащенной или чистой форме (например, с чистотой, описанной в данном документе (например, составляющей приблизительно или по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% или приблизительно 100%)).

[00996] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены применимые реагенты для получения олигонуклеотидов и композиций на их основе. В некоторых вариантах осуществления мономеры или фосфорамидиты содержат нуклеозиды, нуклеиновые основания и сахара, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновые основания и сахара являются надлежащим образом защищенными для синтеза олигонуклеотидов, как будет понятно специалистам в данной области. В некоторых вариантах осуществления фосфорамидит имеет структуру $R^{NS}–P(OR)N(R)_2$, где R^{NS} представляет собой необязательно защищенный нуклеозидный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления фосфорамидит имеет структуру $R^{NS}–P(OCH_2CH_2CN)N(i\text{-}Pr)_2$. В некоторых вариантах осуществления мономер содержит нуклеиновое основание, которое представляет собой или содержит кольцо BA, где кольцо BA имеет структуру BA-I, BA-I-a, BA-I-b, BA-II, BA-II-a, BA-II-b, BA-III, BA-III-a, BA-III-b, BA-IV, BA-IV-a, BA-IV-b, BA-V, BA-V-a, BA-V-b или BA-VI, или таутомер кольца BA, где нуклеиновое основание является необязательно замещенным или

защищенным. В некоторых вариантах осуществления фосфорамидит содержит нуклеиновое основание, которое представляет собой или содержит кольцо BA, где кольцо BA имеет структуру BA-I, BA-I-a, BA-I-b, BA-II, BA-II-a, BA-II-b, BA-III, BA-III-a, BA-III-b, BA-IV, BA-IV-a, BA-IV-b, BA-V, BA-V-a, BA-V-b или BA-VI, или таутомер кольца BA, где нуклеиновое основание является необязательно замещенным или защищенным. В некоторых вариантах осуществления фосфорамидит содержит хиральный вспомогательный фрагмент, где атом фосфора связан с атомами кислорода и азота хирального вспомогательного фрагмента. В некоторых вариантах осуществления фосфорамидит имеет структуру  ,  ,  или  или их соли, где R^{NS} представляет собой защищенный нуклеозидный фрагмент (например, 5'-OH и/или нуклеиновые основания, надлежащим образом защищенные для синтеза олигонуклеотидов), и каждая другая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления фосфорамидит имеет структуру  или  , где R^{NS} представляет собой защищенный нуклеозидный фрагмент (например, 5'-OH и/или нуклеиновые основания, надлежащим образом защищенные для синтеза олигонуклеотидов), R^{C1} представляет собой R, $-Si(R)_3$ или $-SO_2R$, и R^{C2} и R^{C3} взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-7-членного насыщенного кольца, содержащего в дополнение к атому азота 0-2 гетероатома, где в результате сочетания образуется межнуклеотидная связь. В некоторых вариантах осуществления 5'-OH в R^{NS} является защищенным. В некоторых вариантах осуществления 5'-OH в R^{NS} является защищенным как $-$ODMTr. В некоторых вариантах осуществления R^{NS} связан с атомом фосфора посредством его 3'-O-. В некоторых вариантах осуществления кольцо, образованное R^{C2} и R^{C3}, представляет собой необязательно замещенное 5-членное кольцо. В некоторых вариантах осуществления

фосфорамидит имеет структуру  ,  ,  или  или их соли. В некоторых вариантах осуществления фосфорамидит имеет структуру  или  . В некоторых вариантах осуществления, как описано в данном документе, R^{NS} содержит модифицированное нуклеиновое основание (например, b001A, b002A, b003A, b008U, b001C и т. д.), которое необязательно является защищенным для синтеза олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления мономер имеет структуру  или его соли, где R^{NS} представляет собой необязательно замещенный/защищенный нуклеозид (например, необязательно защищенный для синтеза олигонуклеотидов), как описано в данном документе, и каждая другая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $-X^C-C(R^{C5})_2-C(R^{C6})_2-S-$ имеет такую структуру, что $H-X^C-C(R^{C5})_2-C(R^{C6})_2-SH$ представляет собой соединение, описанное в данном документе, например $HOCH(CH_3)CH(CH_3)SH$, $HSCH(CH_3)CH(CH_3)SH$,  и т. д. В некоторых вариантах осуществления 5'-OH в R^{NS} является защищенным. В некоторых вариантах осуществления 5'-OH в R^{NS} является защищенным как $-ODMTr$.

[00997] В некоторых вариантах осуществления R^{NS} представляет собой необязательно замещенный или защищенный нуклеозид, выбранный из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,







и

или их соли, где BA^s является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{NS} представляет собой

,













или

или их соль, где BA^s является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждый −OH является необязательно и независимо замещенным или защищенным. В некоторых вариантах осуществления BA^s представляет собой необязательно замещенное или защищенное нуклеиновое основание, и каждый −OH в нуклеозиде независимо является защищенным, где по меньшей мере один −OH защищен как DMTrO−. В некоторых вариантах осуществления −OH для сочетания, например, с другим мономером или фосфорамидитом, является защищенным как DMTrO−. В некоторых вариантах осуществления группа −OH для сочетания, например, с другим мономером или фосфорамидитом защищена отличным образом от группы −OH, которая не предназначена для сочетания. В некоторых вариантах осуществления −OH, не предназначенный для сочетания, защищен так, чтобы защита оставалась при удалении защитной группы DMTrO−. В некоторых вариантах осуществления −OH, не предназначенный для сочетания, защищен так, чтобы защита оставалась в ходе циклов синтеза

олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления BA^s представляет собой необязательно защищенное нуклеиновое основание, выбранное из A, T, C, G, U и их таутомеров.

[00998] В некоторых вариантах осуществления чистота или стереохимическая чистота мономера или фосфорамидита составляет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 85%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления она составляет по меньшей мере 95%.

[00999] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ получения олигонуклеотида или композиции, включающий осуществление сочетания свободного −OH, например, свободного 5'-OH, олигонуклеотида или нуклеозида с мономером, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ получения олигонуклеотида или композиции, включающий осуществление сочетания свободного −OH, например, свободного 5'-OH, олигонуклеотида или нуклеозида с фосфорамидитом, как описано в данном документе.

[001000] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, где олигонуклеотид содержит одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей, каждая из которых независимо имеет структуру $-O^5-P^L(W)(R^{CA})-O^3-$, где:

P^L представляет собой P или P(=W);

W представляет собой O, S или W^N;

W^N представляет собой $=N-C(-N(R^1)_2=N^+(R^1)_2Q^-$;

Q^- представляет собой анион;

R^{CA} представляет собой или содержит необязательно кэппированный хиральный вспомогательный фрагмент,

O^5 представляет собой кислород, связанный с 5'-атомом углерода сахара, и

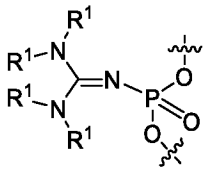
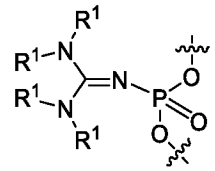
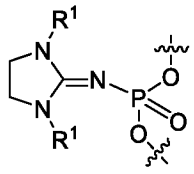
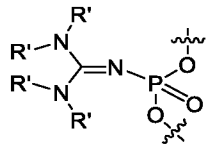
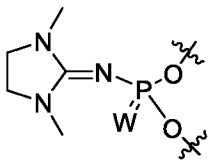
O^3 представляет собой кислород, связанный с 3'-атомом углерода сахара.

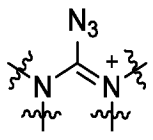
[001001] В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь необязательно характеризуется контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь необязательно характеризуется контролируемой хиральностью.

[001002] В некоторых вариантах осуществления представлены способы, включающие удаление R^{CA} из таких модифицированных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления после удаления связь с R^{CA} заменяется на −OH. В некоторых

вариантах осуществления после удаления связь с R^{CA} заменяется на =O, а связь с W^N заменяется на $-N=C(N(R^1)_2)_2$.

[001003] В некоторых вариантах осуществления P^L представляет собой P=S, и при удалении R^{CA} такая межнуклеотидная связь превращается в фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

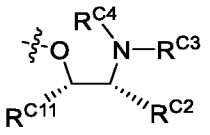
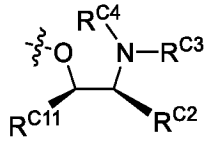
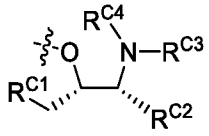
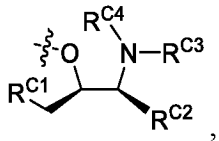
[001004] В некоторых вариантах осуществления P^L представляет собой $P=W^N$, и при удалении R^{CA} такая межнуклеотидная связь превращается в межнуклеотидную связь, имеющую структуру  . В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, имеющая структуру  , имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, имеющая структуру  , имеет структуру  .

[001005] В некоторых вариантах осуществления P^L представляет собой P (например, в новообразованной межнуклеотидной связи в результате сочетания фосфорамидита с 5'-OH). В некоторых вариантах осуществления W представляет собой O или S. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой S (например, после сульфирования). В некоторых вариантах осуществления W представляет собой O (например, после окисления). В некоторых вариантах осуществления определенные межнуклеотидные связи, не являющиеся отрицательно заряженными, или нейтральные межнуклеотидные связи могут быть получены посредством осуществления реакции P(III)-фосфиттриэфирной межнуклеотидной связи с солями азидоимидазолиния (например, соединениями, содержащими ) в подходящих условиях. В некоторых вариантах осуществления соль азидоимидазолиния представляет собой соль PF_6^-. В некоторых вариантах осуществления соль азидоимидазолиния представляет собой соль



. В некоторых вариантах осуществления соль азидоимидазолиния представляет собой гексафторфосфат 2-азидо-1,3-диметилимидазолиния.

[001006] Как понятно специалистам в данной области, Q^- может представлять собой различные подходящие анионы, присутствующие в системе (например, при синтезе олигонуклеотидов), и может варьироваться в ходе процессов получения олигонуклеотидов в зависимости от циклов, стадий процесса, реагентов, растворителей и т. д. В некоторых вариантах осуществления Q^- представляет собой PF_6^-.

[001007] В некоторых вариантах осуществления R^{CA} представляет собой  или  , где R^{C4} представляет собой −H или −C(O)R', и каждая другая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{CA} представляет собой  или  , где R^{C1} представляет собой R, $-Si(R)_3$ или $-SO_2R$, R^{C2} и R^{C3} взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-7-членного насыщенного кольца, содержащего в дополнение к атому азота 0-2 гетероатома, R^{C4} представляет собой −H или −C(O)R'. В некоторых вариантах осуществления R^{C4} представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления R^{C4} представляет собой $-C(O)CH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^{C2} и R^{C3} взяты вместе с образованием необязательно замещенного 5-членного кольца.

[001008] В некоторых вариантах осуществления R^{C4} представляет собой −H (например, в новообразованной межнуклеотидной связи в результате сочетания фосфорамидита с 5'-OH). В некоторых вариантах осуществления R^{C4} представляет собой −C(O)R (например, после кэппирования амина). В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил.

[001009] В некоторых вариантах осуществления каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь с контролируемой хиральностью независимо получена в результате превращения из $-O^5-P^L(W)(R^{CA})-O^3-$.

Оценивание/определение характеристик представленных технологий

[001010] Как понятно специалистам в данной области, различные технологии можно использовать для оценивания/определения характеристик представленных технологий согласно настоящему изобретению. Некоторые применимые технологии описаны в примерах; как показано, среди прочего, в настоящем изобретении описываются различные технологии *in vivo* и *in vitro*, подходящие для оценивания и определения характеристик представленных технологий. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии оценивают/их характеристики определяют, например, в клетках, с экзогенными полипептидами ADAR или без таковых; в качестве дополнения и альтернативы, в некоторых вариантах осуществления представленные технологии оценивают/их характеристики определяют, например, на животных, например, отличных от человека приматах и мышах.

[001011] Среди прочего, настоящее изобретение охватывает понимание того, что различные средства (например, олигонуклеотиды) и композиции на их основе, которые могут обеспечивать редактирование в различных системах человека, например, в клетках, могут не демонстрировать или демонстрировать гораздо более низкие уровни редактирования в определенных клетках (например, мышиных клетках) и у определенных животных, таких как грызуны (например, мыши), которые не содержат или не экспрессируют человеческий ADAR, например, человеческий ADAR1. В частности, мыши, широко используемая животная модель, могут быть ограниченно применимы для оценивания различных средств (например, олигонуклеотидов) для редактирования у людей, поскольку различные средства, активные в клетках человека, не проявляют или проявляют очень низкие уровни активности в мышиных клетках и у животных, не сконструированных таким образом, чтобы они содержали или экспрессировали надлежащий полипептид ADAR1 (например, ADAR1 человека) или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены сконструированные клетки и отличные от человека животные, экспрессирующие человеческий полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления такие клетки и человек применимы для оценивания и определения характеристик представленных технологий. В некоторых вариантах осуществления человеческий полипептид ADAR1 или его характерная часть представляет собой или содержит человеческий полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления человеческий полипептид ADAR1 или его характерная часть представляет собой или содержит человеческий полипептид ADAR1 p110 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления человеческий полипептид ADAR1 или его характерная часть представляет собой или содержит человеческий

полипептид ADAR1 p150 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления человеческий полипептид ADAR1 или его характерная часть представляет собой или содержит человеческий ADAR1. В некоторых вариантах осуществления человеческий полипептид ADAR1 или его характерная часть представляет собой или содержит человеческий пептид ADAR1 p110. В некоторых вариантах осуществления человеческий полипептид ADAR1 или его характерная часть представляет собой или содержит человеческий пептид ADAR1 p150. В некоторых вариантах осуществления человеческий полипептид ADAR1 или его характерная часть представляет собой или содержит один или несколько или все из следующих доменов человеческого ADAR1: Z-ДНК-связывающие домены, dsRNA-связывающий домен и дезаминазный домен. В некоторых вариантах осуществления человеческий полипептид ADAR1 или его характерная часть представляет собой или содержит один или оба из Z-ДНК-связывающих доменов человеческого ADAR1; в качестве альтернативы или дополнения в некоторых вариантах осуществления человеческий полипептид ADAR1 или его характерная часть представляет собой или содержит один, два или все из Z-ДНК-связывающих доменов человеческого ADAR1; в качестве альтернативы или дополнения, человеческий полипептид ADAR1 или его характерная часть представляет собой или содержит человеческий дезаминазный домен. В некоторых вариантах осуществления человеческий полипептид ADAR1 или его характерная часть могут экспрессироваться вместе с полипептидом ADAR1 мыши или его характерной частью, например, один или несколько человеческих dsRNA-связывающих доменов могут быть сконструированы для экспрессии вместе с дезаминазным доменом мыши с образованием гибридного полипептида ADAR1 человека/мыши. В некоторых вариантах осуществления клетки и/или отличные от человека животные сконструированы таким образом, что они содержат полинуклеотид, кодирующий человеческий полипептид ADAR1 или его характерную часть, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления геномы клеток и/или отличных от человека животных сконструированы таким образом, что они содержат полинуклеотид, кодирующий человеческий полипептид ADAR1 или его характерную часть, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления геномы зародышевой линии клеток и/или отличных от человека животных сконструированы таким образом, что они содержат полинуклеотид, кодирующий человеческий полипептид ADAR1 или его характерную часть, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетки и отличные от человека животные сконструированы таким образом, что они содержат, например, в их геномах (в некоторых вариантах осуществления в геномах зародышевой линии) одну или несколько

мутаций по типу замены G на A, каждая из которых независимо ассоциирована с состоянием, нарушением или заболеванием (например, мутацию (например, c.1024G>A) в гене SERPINA1, которая приводит к замене глутамата на лизин в положении аминокислоты 342 (E342K) белка A1AT). Как показано в данном документе, среди прочего, такие клетки и животные применимы для оценивания/определения характеристик представленных технологий, например, различных олигонуклеотидов и композиций на их основе, например, в отношении их свойств и/или форм активности редактирования, в том числе в отношении их путей применения против одного или нескольких состояний, нарушений или заболеваний. В некоторых вариантах осуществления клетки являются клетками грызунов. В некоторых вариантах осуществления клетки являются мышиными клетками. В некоторых вариантах осуществления животное является грызуном. В некоторых вариантах осуществления животное является мышью.

[001012] Среди прочего, в настоящем изобретении представлены варианты конструкции олигонуклеотидов, содержащие модификации сахаров, модификации оснований, модификации межнуклеотидных связей, стереохимические особенности атома фосфора в составе связи и/или их паттерны, которые могут значительно улучшать одно или несколько из свойств и/или форм активности олигонуклеотидов по сравнению с сопоставимыми олигонуклеотидами со сходными или идентичными последовательностями оснований, но с эталонными вариантами конструкции. Например, наблюдалось, что олигонуклеотиды с различными представленными вариантами конструкции и композиции на их основе могут обеспечивать высокие уровни редактирования у мышей, которые не экспрессируют белок ADAR человека (например, у мышей, экспрессирующих только белки ADAR мыши), в некоторых вариантах осуществления сопоставимые с уровнями или не ниже их у мышей, которые сконструированы таким образом, что они экспрессируют белок ADAR человека, тогда как сопоставимые олигонуклеотиды с эталонными вариантами конструкции и композиции на их основе обеспечивают низкие уровни редактирования у мышей, которые не экспрессируют белок ADAR человека (например, у мышей, экспрессирующих только белки ADAR мыши), в некоторых вариантах осуществления в значительной степени более низкие, чем у мышей, которые сконструированы таким образом, что они экспрессируют белок ADAR человека. В некоторых вариантах осуществления эталонная конструкция представляет собой конструкцию, описанную в WO 2016/097212, WO 2017/220751, WO 2018/041973, WO 2018/134301A1, WO 2019/158475, WO 2019/219581, WO 2020/157008, WO 2020/165077, WO 2020/201406 или WO 2020/252376. В некоторых вариантах

осуществления эталонная конструкция представляет собой конструкцию из WO 2021/071858.

[001013] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии для оценивания/определения характеристик для оценки клеток и/или отличных от человека животных, в том числе сконструированных таким образом, чтобы они содержали или экспрессировали полипептид ADAR1 или его характерную часть или полинуклеотид, кодирующий полипептид ADAR1 или его характерную часть, при этом данный полипептид ADAR1 или его характерная часть и/или полинуклеотид не находятся в клетках и/или отличных от человека животных и/или не экспрессируются в них до конструирования. В некоторых вариантах осуществления представленный способ включает введение в клетку или ее популяцию одного или нескольких олигонуклеотидов или одной или нескольких композиций, при этом каждый из одного или нескольких олигонуклеотидов или одной или нескольких композиций может независимо редактировать аденозин в сопоставимой человеческой клетке или ее популяции. В некоторых вариантах осуществления представленный способ включает введение животному или его популяции одного или нескольких олигонуклеотидов или одной или нескольких композиций, при этом каждый из одного или нескольких олигонуклеотидов или одной или нескольких композиций может независимо редактировать аденозин в человеческой клетке или ее популяции. В некоторых вариантах осуществления уровни редактирования в клетках, подлежащих оцениванию/определению характеристик, или в клетках от животных сравнивают с уровнями, наблюдаемыми в сопоставимых человеческих клетках. В некоторых вариантах осуществления сопоставимые человеческие клетки относятся к тому же типу, что и клетки, подлежащие оцениванию/определению характеристик, или клетки, полученные от животных. В некоторых вариантах осуществления клетки являются клетками грызунов. В некоторых вариантах осуществления клетки являются мышиными клетками. В некоторых вариантах осуществления животное является грызуном. В некоторых вариантах осуществления животное является мышью. В некоторых вариантах осуществления один или несколько олигонуклеотидов или одну или несколько композиций вводят по отдельности в отдельные клетки и/или животным. В некоторых вариантах осуществления один или несколько олигонуклеотидов или одну или несколько композиций можно вводить одной и той же совокупности клеток и/или животных, необязательно одновременно. Различные олигонуклеотиды и композиции, которые могут редактировать различные аденозины-мишени, являются такими, как описано в данном документе, и могут использоваться соответственно.

[001014] Как понятно специалистам в данной области, в некоторых вариантах осуществления представленные технологии, например, олигонуклеотиды, композиции и т. д., можно оценивать на одной или нескольких моделях, например, в клетках, тканях, органах, в организмах животных и т. д. В некоторых вариантах осуществления, как понятно специалистам в данной области, клетки, ткани, органы, животные и т. д. представляют собой или содержат клетки, имеющие одну или несколько характеристик (например, нуклеотидных последовательностей, таких как мутации) состояний, нарушений или заболеваний, ассоциированные с ними или их содержащие. Например, в некоторых вариантах осуществления клетки, ткани, органы, животные и т. д. содержат мутации по типу замены G на A, ассоциированные с состояниями, нарушениями или заболеваниями, например, 1024G>A (E342K) в SERPINA1 человека. В некоторых вариантах осуществления животное представляет собой мышь NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl Tg(SERPINA1*E342K)#Slcw/SzJ (например, см. номенклатурный номер Jackson Laboratory: 028842; NSG-PiZ, а также Borel F; Tang Q; Gernoux G; Greer C; Wang Z; Barzel A; Kay MA; Shultz LD; Greiner DL; Flotte TR; Brehm MA; Mueller C. 2017. Survival Advantage of Both Human Hepatocyte Xenografts and Genome-Edited Hepatocytes for Treatment of alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Mol Ther 25(11): 2477-2489 PubMed: 29032169MGI: J:243726 и Li S; Ling C; Zhong L; Li M; Su Q; He R; Tang Q; Greiner DL; Shultz LD; Brehm MA; Flotte TR; Mueller C; Srivastava A; Gao G. 2015. Efficient and Targeted Transduction of Nonhuman Primate Liver With Systemically Delivered Optimized AAV3B Vectors. Mol Ther 23(12): 1867-76 PubMed: 26403887MGI: J:230567). В некоторых вариантах осуществления клетки, ткани, органы, животные и т. д. содержат одну или несколько раковых клеток. В некоторых вариантах осуществления отличные от человеческих клетки, ткани, органы, отличные от человека животные и т. д. сконструированы таким образом, что они содержат или экспрессируют ADAR1 или его характерную часть, например, посредством включения (необязательно в состав их генома или генома зародышевой линии) полинуклеотида, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления ADAR1 представляет собой ADAR1 примата. В некоторых вариантах осуществления ADAR1 представляет собой ADAR1 человека. В некоторых вариантах осуществления ADAR1 человека представляет собой ADAR1 p110 человека. В некоторых вариантах осуществления ADAR1 человека представляет собой ADAR1 p150 человека. Как понятно специалистам в данной области, в данной области техники доступны различные технологии, и их можно использовать в соответствии с настоящим изобретением для создания применимых клеток, тканей, органов, животных и т. д. Например, в животных

моделях состояния, нарушения или заболевания, характеризующихся экспрессией ADAR1 человека или его характерной части, модельных животных можно скрещивать с мышами с huADAR1, описанными в данном документе, с получением сконструированных модельных животных, экспрессирующих ADAR1 человека или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления мыши, содержащие мутации по типу замены G на A, например, мышь NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl Tg(SERPINA1*E342K)#Slcw/SzJ (например, см. номенклатурный номер Jackson Laboratory: 028842; NSG-PiZ, а также Borel F; Tang Q; Gernoux G; Greer C; Wang Z; Barzel A; Kay MA; Shultz LD; Greiner DL; Flotte TR; Brehm MA; Mueller C. 2017. Survival Advantage of Both Human Hepatocyte Xenografts and Genome-Edited Hepatocytes for Treatment of alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Mol Ther 25(11): 2477-2489 PubMed: 29032169MGI: J:243726 и Li S; Ling C; Zhong L; Li M; Su Q; He R; Tang Q; Greiner DL; Shultz LD; Brehm MA; Flotte TR; Mueller C; Srivastava A; Gao G. 2015), скрещивают с мышами с huADAR1, описанными в данном документе, с получением мышей, содержащих мутации по типу замены G на A (например, 024G>A (E342K) в SERPINA1 человека) и экспрессирующих ADAR1 человека или его характерную часть.

[001015] Как понятно специалистам в данной области, в некоторых вариантах осуществления животные могут быть гетерозиготными по одной, или нескольким, или всем из последовательностей. В некоторых вариантах осуществления животные являются гомозиготными по одной, или нескольким, или всем из последовательностей. В некоторых вариантах осуществления животные являются гемизиготными по одной, или нескольким, или всем из сконструированных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления животные являются гомозиготными по одной или нескольким последовательностям и гетерозиготными по одной или нескольким последовательностям. В некоторых вариантах осуществления животные являются гетерозиготными по полинуклеотиду, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления животные являются гомозиготными по полинуклеотиду, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления определенные животные являются гетерозиготными по одной или нескольким полинуклеотидным последовательностям, ассоциированным с различными состоянием, нарушением или заболеваниями, и являются гетерозиготными по полинуклеотиду, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления определенные животные являются гомозиготными по одной или нескольким полинуклеотидным последовательностям, ассоциированным с

различными состоянием, нарушением или заболеваниями, и являются гетерозиготными по полинуклеотиду, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления определенные животные являются гетерозиготными по одной или нескольким полинуклеотидным последовательностям, ассоциированным с различными состоянием, нарушением или заболеваниями, и являются гомозиготными по полинуклеотиду, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления определенные животные являются гомозиготными по одной или нескольким полинуклеотидным последовательностям, ассоциированным с различными состоянием, нарушением или заболеваниями, и являются гомозиготными по полинуклеотиду, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. Клетки или ткани аналогично могут быть гетерозиготными, гемизиготными и/или гомозиготными по различным последовательностям.

[001016] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы оценивания средства, например, олигонуклеотида, или композиции на его основе, включающие введение в организм животного, клетку или ткань описанных в данном документе средства или композиции. В некоторых вариантах осуществления средство или композицию оценивают для предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания. В некоторых вариантах осуществления животные, клетки, ткани, например, описанные в различных вариантах осуществления в данном документе, представляют собой животные модели, или клетки, или ткани, для различных состояний, нарушений или заболеваний (например, включающие мутации, ассоциированные с различными состояниями, нарушениями или заболеваниями, и/или клетки, ткани, органы и т. д., ассоциированные с различными состояниями, нарушениями или заболеваниями или их представляющие), которые сконструированы таким образом, что они содержат и/или экспрессируют полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления животные могут быть получены путем скрещивания (например, IVF, естественного скрещивания и т. д.) животного, которое является модельным животным для различных состояний, нарушений или заболеваний, но не сконструировано таким образом, что оно содержит и/или экспрессирует полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть, с животными, которые сконструированы таким образом, что они содержат и/или экспрессируют полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления клетки или ткани могут быть получены путем введения в клетки

или ткани полинуклеотида, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, включающий введение субъекту эффективного количества средства или композиций на его основе, при этом средство или композицию оценивают у животного, полученного в данном документе (например, животного, сконструированного таким образом, что оно содержит полипептид ADAR1 или его характерную часть, животного, сконструированного таким образом, что оно содержит и/или экспрессирует полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть, модельного животного для состояния, нарушения или заболевания, сконструированного таким образом, что оно содержит полипептид ADAR1 или его характерную часть, модельного животного для состояния, нарушения или заболевания, сконструированного таким образом, что оно содержит и/или экспрессирует полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть). В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, включающий введение субъекту эффективного количества средства или композиций на его основе, при этом средство или композицию оценивают в клетке или ткани, представленных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления животное, клетка или ткань содержат мутацию SERPINA1 (например, 1024 G>A (E342K)) и сконструированы таким образом, что они содержат и/или экспрессируют полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления животное представляет собой отличное от человека животное. В некоторых вариантах осуществления клетки представляют собой клетки отличного от человека животного. В некоторых вариантах осуществления ткани представляют собой ткани отличного от человека животного. В некоторых вариантах осуществления отличное от человека животное представляет собой грызуна. В некоторых вариантах осуществления отличное от человека животное представляет собой мышь. В некоторых вариантах осуществления отличное от человека животное представляет собой крысу. В некоторых вариантах осуществления отличное от человека животное представляет собой отличного от человека примата.

[001017] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы, включающие: 1) оценивание средства или композиции на его основе, включающее приведение средства или композиции на его основе в контакт с полученной клеткой или тканью, ассоциированной с состоянием, нарушением или

заболеванием или их представляющей, и 2) введение субъекту, страдающему состоянием, нарушением или заболеванием или предрасположенному к ним, эффективного количества средства или композиции на его основе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы, включающие: 1) оценивание средства или композиции на его основе, включающее введение средства или композиции на его основе полученному животному, которое является модельным животным для состояния, нарушения или заболевания, и 2) введение субъекту, страдающему состоянием, нарушением или заболеванием или предрасположенному к ним, эффективного количества средства или композиции на его основе. В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном документе, клетка, ткань или животное сконструированы таким образом, что они содержат полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления клетка, ткань или животное сконструированы таким образом, что они содержат и/или экспрессируют полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления клетка, ткань или животное дополнительно содержат нуклеотидную последовательность (например, мутацию), ассоциированную с состоянием, нарушением или заболеванием. В некоторых вариантах осуществления животное представляет собой грызуна, например, мышь, крысу и т. д. В некоторых вариантах осуществления клетка или ткань является таковой от грызуна, например, мыши, крысы и т. д. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой клетку зародышевой линии. В некоторых вариантах осуществления определенная доля клеток, а не все клетки, например, клетки из конкретного типа клеток, или ткани, или месторасположения, из популяции клеток, ткани или организма животного содержит нуклеотидную последовательность (например, мутацию), ассоциированную с состоянием, нарушением или заболеванием, и такая доля клеток сконструирована таким образом, что она содержит полипептид ADAR1 или его характерную часть, или сконструирована таким образом, что она содержит и/или экспрессирует полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления совокупность клеток печени содержит мутацию SERPINA1, например, 1024 G>A (E342K), и полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. Специалистам в данной области понятно, что для необязательно контролируемого введения и/или экспрессии нуклеотидной последовательности в различных клетках, тканях или органах доступны различные технологии, и их можно использовать в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном документе, клетка, ткань или организм животного в

геноме, в некоторых вариантах осуществления в геноме зародышевой линии, содержат полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном документе, клетка, ткань или животное в геноме, в некоторых вариантах осуществления в геноме зародышевой линии, содержат нуклеотидную последовательность (например, мутацию), ассоциированную с состоянием, нарушением или заболеванием.

[001018] Как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления полинуклеотид кодирует ADAR1 p110 человека или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид кодирует ADAR1 p110 человека. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид кодирует ADAR1 p150 человека или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид кодирует ADAR1 p150 человека. В некоторых вариантах осуществления клетка, ткань или животное (например, мышь с huADAR или клетка или ткань от нее) сконструированы таким образом, что они содержат и/или экспрессируют полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 p110 человека или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления клетка, ткань или животное (например, мышь с huADAR или клетка или ткань от нее) сконструированы таким образом, что они содержат и/или экспрессируют полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 p110 человека. В некоторых вариантах осуществления клетка, ткань или животное (например, мышь с huADAR или клетка или ткань от нее) сконструированы таким образом, что они содержат и/или экспрессируют полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 p150 человека или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления клетка, ткань или животное (например, мышь с huADAR или клетка или ткань от нее) сконструированы таким образом, что они содержат и/или экспрессируют полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 p150 человека. Как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления животное представляет собой грызуна, например, мышь или крысу.

[001019] В некоторых вариантах осуществления трансген ADAR (например, ADAR1 человека) устанавливают в зиготе, например, зиготе мыши с SERPINA1, содержащей мутацию (например, 1024 G>A (E342K) в SERPINA1 человека), или наоборот. В некоторых вариантах осуществления зигота является гомозиготной. В некоторых вариантах осуществления зигота является гетерозиготной.

Пути применения и использования

[001020] Как понятно специалистам в данной области, олигонуклеотиды применимы

для многих целей. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии (например, олигонуклеотиды, композиции, способы и т. д.) могут быть применимы для модулирования уровней и/или форм активности различных нуклеиновых кислот (например, РНК) и/или кодируемых ими продуктов (например, белков). В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут приводить к снижению уровней и/или форм активности нежелательных нуклеиновых кислот-мишеней (например, содержащих нежелательный аденозин) и/или их продуктов. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут приводить к повышению уровней и/или форм активности желаемых нуклеиновых кислот-мишеней (например, содержащих I вместо нежелательного аденозина в одном или нескольких местоположениях) и/или их продуктов.

[001021] Например, в некоторых вариантах осуществления представленные технологии можно использовать как однонитевые олигонуклеотиды для сайт-направленного редактирования аденозина-мишени в последовательностях РНК-мишеней. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии способны обеспечивать модулирование уровней экспрессии и форм активности. Среди прочего, в настоящем изобретении представлено улучшение благодаря представленным технологиям, которое может представлять собой улучшение различных желаемых биологических функций, включая без ограничения лечение и/или предупреждение различных состояний, нарушений или заболеваний (например, ассоциированных с мутацией по типу замены G на A).

[001022] В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут обеспечивать модулирование активности и/или функции гена-мишени. В некоторых вариантах осуществления ген-мишень представляет собой ген, у которого предполагается изменить экспрессию и/или активность одного или нескольких продуктов гена (например, РНК и/или белковых продуктов). В многих вариантах осуществления гены-мишени имеют остатки аденозина-мишени, подлежащие изменению, для них может быть благоприятным превращение таких остатков в остатки инозина. В некоторых вариантах осуществления в случае, если олигонуклеотид, описанный в данном документе, действует на конкретный ген-мишень, уровень и/или активность одного или нескольких продуктов гена у такого гена может изменяться в присутствии олигонуклеотида по сравнению с его отсутствием.

[001023] В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды и композиции применимы для лечения различных состояний, нарушений или заболеваний путем снижения уровней и/или форм активности транскриптов-мишеней и/или

кодируемых ими продуктов, которые ассоциированы с состояниями, нарушениями или заболеваниями, и необязательно путем получения транскриптов и/или кодируемых ими продуктов, которые в меньшей степени ассоциированы или не ассоциированы с состояниями, нарушениями или заболеваниями (например, путем превращения аденозина-мишени в инозин для коррекции мутаций по типу замены G на A, изменения сплайсинга и т. д.). В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы предупреждения или лечения состояний, нарушений или заболеваний, включающие введение субъекту, предрасположенному к ним или страдающему ими, эффективного количества представленных олигонуклеотида или композиции. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, включающие введение субъекту, предрасположенному к состоянию, нарушению или заболеванию или страдающему им, представленного однонитевого олигонуклеотида для сайт-направленного редактирования нуклеотида (например, аденозина-мишени) в последовательности РНК-мишени или композиции на его основе. В некоторых вариантах осуществления представленный однонитевой олигонуклеотид для сайт-направленного редактирования нуклеотида в последовательности РНК-мишени имеет последовательность оснований, которая частично или полностью комплементарна части транскрипта, при этом данный транскрипт ассоциирован с состоянием, нарушением или заболеванием. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований является таковой, что она преимущественно связывается с транскриптом, ассоциированным с состоянием, нарушением или заболеванием, а не с другими транскриптами, которые не ассоциированы с указанным состоянием, нарушением или заболеванием. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание ассоциировано с мутацией по типу замены G на A. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание ассоциировано с мутацией по типу замены G на A в SERPINA1. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание ассоциировано с мутацией 1024 G>A (E342K) в SERPINA1 человека. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание представляет собой дефицит альфа-1-антитрипсина. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают повышение уровней, свойств и/или форм активности желаемых продуктов (например, надлежащим образом свернутого белка A1AT дикого типа в сыворотке крови) и/или снижение уровней, свойств и/или форм активности нежелательных продуктов (например, мутантного (например, с E342K) белка A1AT в сыворотке крови), в абсолютных количествах (например, нг/мл в сыворотке

крови) и/или относительно (например, в виде % от общего количества белков или общего количества белков A1AT). В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ повышения уровней и/или форм активности полипептида альфа-1-антитрипсина (A1AT) в сыворотке крови или крови субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества олигонуклеотида или композиции. В некоторых вариантах осуществления полипептид A1AT обеспечивает одну или несколько форм активности на более высоком уровне по сравнению с эталонным полипептидом A1AT. В некоторых вариантах осуществления полипептид A1AT представляет собой полипептид A1AT дикого типа. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает увеличение количества полипептида A1AT в сыворотке крови. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает уменьшение количества эталонного полипептида A1AT в сыворотке крове. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает повышение соотношения полипептида A1AT и эталонного полипептида A1AT в сыворотке крови или крови. В некоторых вариантах осуществления эталонный полипептид A1AT является мутантным. В некоторых вариантах осуществления эталонный полипептид A1AT не является надлежащим образом свернутым. В некоторых вариантах осуществления эталонный полипептид A1AT представляет собой полипептид A1AT E342K. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ снижения уровней и/или форм активности мутантного полипептида альфа-1-антитрипсина (A1AT) в сыворотке крови или крови субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества олигонуклеотида или композиции. В некоторых вариантах осуществления субъект является предрасположенным к состоянию, нарушению или заболеванию или страдает ими. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание представляет собой дефицит альфа-1-антитрипсина. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления субъект содержит мутацию в SERPINA1 человека. В некоторых вариантах осуществления субъект содержит мутацию 1024 G>A (E342K) в SERPINA1 человека. В некоторых вариантах осуществления субъект является гомозиготным по мутации. В некоторых вариантах осуществления субъект является гетерозиготным по мутации.

[001024] В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание не ассоциировано с мутацией по типу замены G на A. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание ассоциировано с повышенными уровнем и/или активностью транскрипта и/или кодируемого им продукта, и представленная технология может обеспечивать снижение уровня и/или активности

транскрипта и/или кодируемого им продукта, например, посредством введения в транскрипт одной или нескольких замен A на I. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание ассоциировано с сниженными уровнем и/или активностью транскрипта и/или кодируемого им продукта, и представленная технология может обеспечивать повышение уровня и/или активности транскрипта и/или кодируемого им продукта, например, посредством введения в транскрипт одной или нескольких замен A на I. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание ассоциировано со сплайсингом, и представленная технология обеспечивает модулирование сплайсинга посредством введения в транскрипт (например, пре-мРНК) одной или нескольких замен A на I.

[001025] В некоторых вариантах осуществления композиции на основе олигонуклеотидов в представленных способах представляют собой композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления способы лечения состояния, нарушения или заболевания могут включать введение композиции, содержащей совокупность олигонуклеотидов, имеющих общую последовательность оснований, при этом данная последовательность оснований комплементарна последовательности-мишени в транскрипте-мишени. Среди прочего, в настоящем изобретении представлено улучшение, которое предусматривает введение в качестве композиции на основе олигонуклеотидов композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, описанной в настоящем изобретении, характеризующееся тем, что при контакте с транскриптом-мишенью в системе улучшается редактирование аденозина в транскрипте по сравнению с наблюдаемым при эталонном условии, выбранном из группы, состоящей из отсутствия композиции, присутствия эталонной композиции и любых их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция представляет собой рацемический препарат на основе олигонуклеотидов с одинаковой последовательностью или составом. В некоторых вариантах осуществления транскрипт-мишень представляет собой транскрипт олигонуклеотида.

[001026] Как понятно специалистам в данной области, среди прочего, представленные технологии можно использовать для различных путей применения, которые включают превращение аденозина в инозин и/или для которых это может быть благоприятным. Ниже описаны определенные пути применения.

Применение	Применение	Способ лечения

		Сплайсинг, опосредованный олигонуклеотидами	Сайленсинг, опосредованный олигонуклеотидами/siRNA	Редактирование РНК
Изменение сплайсинга мРНК	Пропуск экзонов/включение экзонов/восстановление рамки считывания	√		√
Сайленсинг экспрессии белка	Снижение уровней токсичных мРНК/белка		√	√
Исправление нонсенс-мутаций (например, тех, коррекция которых не может быть осуществлена путем сплайсинга)	Восстановление экспрессии белка			√
Исправление миссенс-мутаций (например, тех, коррекция которых не может быть осуществлена путем сплайсинга)	Восстановление функции белка			√
Модификация кодонов аминокислот	Изменение уровня/функции белка			√
Удаление вышерасположенной ORF	Повышение экспрессии белка			√

[001027] Специалистам в данной области при прочтении настоящего раскрытия будет понятно, что различные мутации по типу замены G на A, например, мутации в транскриптах, полученных в результате мутаций по типу замены C на T, которые

относятся к типу наиболее распространенных мутаций, встречающихся в человеческих генах, можно скорректировать с обеспечением тем самым благоприятного эффекта от представленных технологий. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии можно использовать для нацеливания на мутации, ассоциированные с различными полярными или заряженными аминокислотами (например, Ser, Tyr, Asp, Glu, His, Asn, Gln, Lys и т. д.), стоп-кодонами (опал, охра и янтарь), сайтами начала транскрипции, сигналами сплайсинга, сайтами распознавания микроРНК, повторяющимися элементами, микроРНК (miRNA), транскриптами, кодирующими белки, и т. д. Среди прочего, представленные технологии могут обеспечивать различные функциональные результаты, например, измененный сплайсинг, восстановление/улучшение экспрессии белка и/или функций и т. д.

[001028] В некоторых вариантах осуществления посредством редактирования представленная технология может обеспечивать восстановление функций белка (например, исправлять нонсенс- и миссенс-мутации, коррекция которых не может быть осуществлена путем сплайсинга, удалять стоп-мутации, предотвращать неправильное сворачивание и агрегацию белка и т. д., и может использоваться для предупреждения и/или лечения различных состояний, нарушений или заболеваний, таких как рецессивные или доминантные генетически определенные заболевания), модификацию функций белка (например, изменять процессинг белка (например, сайты расщепления протеазами), белок-белковые взаимодействия, модулировать сигнальные пути и т. д., и может использоваться для предупреждения и/или лечения различных состояний, нарушений или заболеваний, например, связанных с проницаемостью ионных каналов), активацию белка (например, модификацию сайта-мишени miRNA, модификацию вышерасположенной ORF, модификацию сайтов убиквитинирования и т. д., и может использоваться для предупреждения и/или лечения различных состояний, нарушений или заболеваний, таких как заболевания, связанные с гаплонедостаточностью). В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает восстановление или улучшение экспрессии, уровня, функции и/или активности белка. В некоторых вариантах осуществления представленная технология является применимой для предупреждения или лечения рецессивного или доминантного генетически определенного состояния, нарушения или заболевания, например, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание представляет собой состояние, нарушение или заболевание печени. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание представляет собой метаболическое состояние, нарушение или заболевание печени. В некоторых вариантах

осуществления состояние, нарушение или заболевание представляет собой состояние, нарушение или заболевание, связанное с неврологическим развитием. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает модификацию экспрессии, уровня, функции и/или активности белка. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает снижение экспрессии, уровня, функции и/или активности белка. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает повышение экспрессии, уровня, функции и/или активности белка. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает модулирование проницаемости ионных каналов. В некоторых вариантах осуществления представленная технология является применимой для предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с проницаемостью ионных каналов. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание представляет собой семейные формы эпилепсии. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание представляет собой нейропатическую боль. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание представляет собой AATD. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание представляет собой синдром Ретта. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание представляет собой рецессивные или доминантные генетически определенные заболевания. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает модификацию сайта-мишени нуклеиновой кислоты (например, miRNA). В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает модификацию, снижение функции или активности вышерасположенной ORF, ее удаление или подавление (например, в некоторых вариантах осуществления обеспечивает модификацию A (например, в старт-кодоне ATG в uORF)). В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает модификацию сайта модификации белка, например, сайта убиквитинирования. В некоторых вариантах осуществления представленная технология является применимой для предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с гаплонедостаточностью. В некоторых вариантах осуществления представленная технология является применимой для предупреждения или лечения нейронального состояния, нарушения или заболевания. В некоторых вариантах осуществления представленная технология является применимой для предупреждения или лечения нейромышечного состояния, нарушения или заболевания. В некоторых вариантах осуществления представленная технология является применимой для предупреждения или лечения форм деменции. В некоторых вариантах осуществления

представленная технология является применимой для предупреждения или лечения форм деменции. В некоторых вариантах осуществления представленная технология является применимой для предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, характеризующегося гаплонедостаточностью. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает способ предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, включающий введение субъекту, предрасположенному к нему или страдающему им, эффективного количества олигонуклеотида или композиции на его основе, описанных в данном документе. Специалистам в данной области понятно, что посредством, например, редактирования нуклеинового основания, такого как А в РНК, может быть отредактирован кодируемый им белок. В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток заменяется на другой аминокислотный остаток. В некоторых вариантах осуществления белок удлиняется. В некоторых вариантах осуществления белок укорачивается. В некоторых вариантах осуществления модулируются экспрессия, уровень, функция, стабильность, свойство и/или активность. В некоторых вариантах осуществления некоторые свойства и/или формы активности усиливаются, тогда как другие снижаются или сохраняются такими же. В некоторых вариантах осуществления некоторые свойства и/или формы активности снижаются, тогда как другие усиливаются или сохраняются такими же.

[001029] В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает редактирование нуклеиновой кислоты или кодона, содержащих мутацию. В некоторых вариантах осуществления мутация представляет собой нонсенс-мутацию. В некоторых вариантах осуществления мутация представляет собой миссенс-мутацию. В некоторых вариантах осуществления а мутация представляет собой молчащую мутацию. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает исправление нонсенс-мутации. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает исправление миссенс-мутации. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает удаление стоп-мутации. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает предупреждение или снижение неправильного сворачивания и/или агрегации. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает редактирование кодона, содержащего мутацию. В некоторых вариантах осуществления отредактированное нуклеиновое основание представляет собой мутацию. В некоторых вариантах осуществления отредактированное нуклеиновое основание представляет собой не мутацию, а другое нуклеиновое основание в кодоне. В некоторых вариантах осуществления после редактирования кодон становится соответствующим ему кодоном

дикого типа. В некоторых вариантах осуществления после редактирования кодон кодирует такую же аминокислоту, что и кодон дикого типа. В некоторых вариантах осуществления после редактирования кодон кодирует аминокислоту, отличную от кодируемой кодоном дикого типа. В некоторых вариантах осуществления белок, содержащий такой другой аминокислотный остаток, обладает одним или несколькими свойствами и/или выполняет одну или несколько функций, общих для него и соответствующего белка дикого типа. В некоторых вариантах осуществления белок, содержащий такой другой аминокислотный остаток, имеет больше сходств с белком дикого типа и/или обеспечивает более высокие уровни желаемых форм активности по сравнению с соответствующим мутантным неотредактированным белком. В некоторых вариантах осуществления коррекция нонсенс- или миссенс-мутации не может быть осуществлена путем сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает создание молчащей мутации. В некоторых вариантах осуществления молчащая мутация обеспечивает модулирование уровней кодируемого белка. В некоторых вариантах осуществления уровень белка повышается. В некоторых вариантах осуществления уровень белка снижается.

[001030] В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает модификацию функции белка. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает изменение одного или нескольких из свойств и/или функций нуклеиновой кислоты (например, транскрипта) и/или белка. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает повышение, стимулирование или усиление одного или нескольких из свойств и/или функций нуклеиновой кислоты (например, транскрипта) и/или белка. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает получение одного или нескольких новых свойств и/или форм активности, например, нуклеиновой кислоты (например, транскрипта) и/или белка. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает снижение, подавление или устранение одного или нескольких из свойств и/или функций нуклеиновой кислоты (например, транскрипта) и/или белка. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает изменение процессинга белка. Например, в некоторых вариантах осуществления редактируются сайты расщепления протеазами. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают редактирование одного или нескольких остатков, участвующих в белок-белковых взаимодействиях. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают редактирование аминокислотных остатков в доменах для белок-белковых взаимодействий. В некоторых

вариантах осуществления путем редактирования мРНК, которые кодируют белки, могут быть отредактированы остатки в различных участках полипептидов, например, сайты расщепления протеазами, различные домены (например, домены для белок-белковых взаимодействий), сайты модификации, сайты, нацеливающие miRNA, сайты убиквитинирования и т. д. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модулирование сигнальных путей.

[001031] В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают восстановление, увеличение или повышение уровней функциональных белков. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают снижение уровней и/или форм активности мутантных или нежелательных нуклеиновых кислот (например, РНК-транскриптов) и белков. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают восстановление или коррекцию экспрессии одного или нескольких полипептидов. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут обеспечивать положительную регуляцию экспрессии. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут обеспечивать положительную регуляцию трансляции. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут обеспечивать положительную регуляцию уровней активности полипептидов. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модификацию функций нуклеиновых кислот-мишеней (например, РНК-транскриптов) и/или кодируемых ими продуктов (например, полипептидов). В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модулирование посттрансляционных модификаций нуклеиновых кислот-мишеней (например, РНК-транскриптов) и/или кодируемых ими продуктов (например, полипептидов). В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут обеспечивать положительную регуляцию уровней полипептидов. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают редактирование кодонов, кодирующих аминокислотные остатки, участвующие в белок-белковых взаимодействиях или взаимодействиях белка с другими средствами, в некоторых вариантах осуществления включающее изменение аминокислотных остатков на другие аминокислотные остатки с усилением или ослаблением взаимодействий. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модификацию одной или нескольких функций нуклеиновых кислот и/или белков. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут обеспечивать модулирование белок-белковых взаимодействий. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают редактирование кодирующих транскриптов с удалением, изменением или

включением аминокислотных остатков для посттрансляционной модификации. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модулирование посттрансляционных модификаций. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модулирование сворачивания нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модулирование сворачивания белка. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модулирование стабильности транскриптов и/или их продуктов. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модулирование стабильности белка. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модулирование процессинга транскриптов и/или их продуктов. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модулирование процессинга нуклеиновых кислот (например, транскриптов). В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают изменение процессинга белка. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модулирование посттрансляционных процессов. Например, в некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модулирование посттрансляционных процессов для PCSK9. Среди прочего, представленные технологии применимы в широком диапазоне путей терапевтического применения среди больших популяций пациентов.

[001032] Например, как показано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления один или несколько аминокислотных остатков одного или нескольких белков можно изменять путем редактирования кодирующих мРНК с обеспечением модулирования белок-белковых взаимодействий. Подходящие для редактирования аминокислотные остатки включают различные описанные аминокислотные остатки, участвующие в белок-белковых взаимодействиях, или их можно идентифицировать с помощью технологий, доступных в уровне техники, например, технологий мутаций, технологий структурной биологии и т. д. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии модулирования уровней, свойств и/или форм активности нуклеиновых кислот (например, транскриптов) и/или белков путем редактирования нуклеиновых кислот (например, транскриптов) и/или белков, которые с ними взаимодействуют. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии модулирования уровней и/или форм активности белка (например, фактора транскрипции) и/или транскрипции и/или экспрессии, регулируемой им. В некоторых вариантах осуществления представленная технология включает

редактирование аминокислотного остатка белка (например, фактора транскрипции) или белка-партнера, который с ним взаимодействует, где обеспечивается ослабление или усиление взаимодействия между белком и белком-партнером. В некоторых вариантах осуществления представленная технология включает редактирование аминокислотного остатка белка (например, фактора транскрипции) или белка-партнера, который с ним взаимодействует, где обеспечивается ослабление взаимодействия между белком и белком-партнером. В некоторых вариантах осуществления такое редактирование стабилизирует белок так, что его уровни и/или формы активности (например, активация транскрипции определенных нуклеиновых кислот) повышаются. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии модулирования (например, активации, повышения, снижения, подавления и т. д.) экспрессии нуклеиновой кислоты, включающие редактирование аденозина в транскрипте, кодирующем белок, который регулирует экспрессию нуклеиновой кислоты, или белок, который взаимодействует с белком, который регулирует экспрессию нуклеиновой кислоты, или белок, который является участником сигнального пути, содержащего белок, который регулирует экспрессию нуклеиновой кислоты, где редактирование обеспечивает модулирование уровней и/или форм активности белка, который регулирует экспрессию нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления обеспечивается модулирование уровней транскриптов и/или форм активности нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах осуществления обеспечивается модулирование уровней и/или форм активности белков, кодируемых такими транскриптами. Среди прочего, настоящее изобретение подтверждает, что многие функции, формы активности, сигнальные пути и т. д., в которых участвуют белок-белковые взаимодействия, могут быть модулированы путем редактирования взаимодействующих аминокислотных остатков одного или нескольких взаимодействующих белков. Например, редактирование одного или нескольких аминокислотных остатков в NRF2 (например, Glu82 (например, на Gly), Glu79 (например, на Gly), Glu78 (например, на Gly), Asp76 (например, на Gly), Ile28 (на Val), Asp27 (например, на Gly), Gln26 (например, на Arg) и т. д.) или в Keap1 (например, Ser603 (например, на Gly), Tyr572 (например, на Cys), Tyr525 (например, на Cys), Ser508 (например, на Gly), His436 (например, на Arg), Asn382 (например, на Asp), Arg380 (например, на Gly), Tyr334 (например, на Cys) и т. д.) может обеспечивать повышение уровней и/или форм активности NRF2 и/или экспрессии различных нуклеиновых кислот (например, различных генов), регулируемых с помощью NRF2. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ модулирования, например, снижения, взаимодействия NRF2-Keap1 в системе, включающий введение в систему,

содержащую мРНК NRF2 или Keap1, олигонуклеотида или композиции на его основе, где олигонуклеотид редактирует аденозин в мРНК так, что аминокислотный остаток в белке, кодируемом мРНК, редактируется на другой остаток. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ повышения уровня и/или активности NRF2 в системе, включающий введение в систему, содержащую мРНК NRF2 или Keap1, олигонуклеотида или композиции на его основе, где олигонуклеотид редактирует аденозина в мРНК так, что аминокислотный остаток в белке, кодируемом мРНК, редактируется на другой остаток. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ повышения транскрипции или экспрессии NRF2-регулируемой нуклеиновой кислоты (например, гена), включающий введение в систему, содержащую мРНК NRF2 или Keap1, олигонуклеотида или композиции на его основе, где олигонуклеотид редактирует аденозина в мРНК так, что аминокислотный остаток в белке, кодируемом мРНК, редактируется на другой остаток. В некоторых вариантах осуществления уровни и/или формы активности транскриптов NRF2-регулируемых нуклеиновых кислот, например, генов, таких как SRGN, HMOX1, SLC7a11, NQO1 и т. д., и/или кодируемых ими продуктов (например, белков) повышаются. В некоторых вариантах осуществления система содержит мРНК NRF2 и Keap1, и белки NRF2 и Keap1 транслируются из таких мРНК. В некоторых вариантах осуществления аденозин-мишень в мРНК NRF2 и/или Keap1 редактируется так, что после трансляции аминокислотный остаток заменяется на другой аминокислотный остаток. В некоторых вариантах осуществления введенный олигонуклеотид или композиция на его основе нацеливается на мРНК NRF2. В некоторых вариантах осуществления введенный олигонуклеотид или композиция на его основе нацеливается на мРНК Keap1. В некоторых вариантах осуществления редактируется аминокислотный остаток в NRF2 (например, Glu82 (например, на Gly), Glu79 (например, на Gly), Glu78 (например, на Gly), Asp76 (например, на Gly), Ile28 (на Val), Asp27 (например, на Gly), Gln26 (например, на Arg) и т. д.). В некоторых вариантах осуществления редактируется аминокислотный остаток в Keap1 (например, Ser603 (например, на Gly), Tyr572 (например, на Cys), Tyr525 (например, на Cys), Ser508 (например, на Gly), His436 (например, на Arg), Asn382 (например, на Asp), Arg380 (например, на Gly), Tyr334 (например, на Cys) и т. д.). В некоторых вариантах осуществления редактируются два или более аминокислотных остатка. В некоторых вариантах осуществления каждый отредактированный аминокислотный остаток независимо представляет собой остаток NRF2. В некоторых вариантах осуществления каждый отредактированный аминокислотный остаток независимо представляет собой остаток Keap1. В некоторых вариантах осуществления

отредактированный аминокислотный остаток представляет собой остаток Keap1, и отредактированный аминокислотный остаток представляет собой остаток NRF2. В некоторых вариантах осуществления система представляет собой или содержит клетку. В некоторых вариантах осуществления система представляет собой или содержит ткань. В некоторых вариантах осуществления система представляет собой или содержит орган. В некоторых вариантах осуществления система представляет собой организм. В некоторых вариантах осуществления система представляет собой систему in vitro. Определенные нацеливающиеся на NRF2 и нацеливающиеся на Keap1 олигонуклеотиды и/или композиции на основе олигонуклеотидов представлены в таблице(таблицах) в качестве примеров. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии являются применимыми для лечения состояния, нарушения или заболевания, связанного с NRF2. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии являются применимыми для лечения состояния, нарушения или заболевания, связанного с Keap1. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии являются применимыми для лечения состояния, нарушения или заболевания, связанного со взаимодействием NRF2-Keap1.

[001033] В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модулирование форм ферментативной активности. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают повышение ферментативной активности, например, путем редактирования кодона на кодон, кодирующий аминокислотный остаток, который может повышать ферментативную активность. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают снижение ферментативной активности, например, ассоциированной с состоянием, нарушением или заболеванием, путем редактирования кодона на кодон, кодирующий аминокислотный остаток, который может снижать ферментативную активность. Описаны различные формы ферментативной активности, во многих случаях с аминокислотными остатками, участвующими в таких формах активности, или их можно идентифицировать и охарактеризовать и можно модулировать в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления активность представляет собой киназную активность.

[001034] В некоторых вариантах осуществления редактирование белка (например, путем редактирования кодирующей его мРНК с изменением одного или нескольких аминокислотных остатков) обеспечивает снижение разрушения белка или белка, который с ним взаимодействует. В некоторых вариантах осуществления редактирование белка обеспечивает положительную регуляцию его уровней. В некоторых вариантах

осуществления редактирование белка обеспечивает модулирование процессинга белка. В некоторых вариантах осуществления редактирование белка обеспечивает модулирование его сворачивания. В некоторых вариантах осуществления редактирование белка обеспечивает модулирование его стабильности. В некоторых вариантах осуществления редактирование белка обеспечивает модулирование модификации белка (например, увеличение, уменьшение, удаление или введение сайта модификации и т. д.). В некоторых вариантах осуществления редактирование белка обеспечивает модулирование посттрансляционной модификации (например, увеличение, уменьшение, удаление или введение сайта модификации и т. д.). В некоторых вариантах осуществления представленные технологии являются применимыми для лечения ассоциированных состояний, нарушений или заболеваний, таких как формы деменции, семейной эпилепсии, нейропатическая боль, нейромышечные нарушения, формы деменции, заболевания, характеризующиеся гаплонедостаточностью, состояния, нарушения или заболевания, обусловленные мутацией потери функции, и т. д.

[001035] Технологии по настоящему изобретению могут обеспечивать эффективное редактирование в различных типах клеток, тканей, органов и/или организмов. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут обеспечивать эффективное редактирование в различных иммунных клетках. Как продемонстрировано в данном документе, представленные технологии могут обеспечивать высокие уровни редактирования в мононуклеарных клетках периферической крови человека (PBMC). Среди прочего, представленные технологии могут обеспечивать высокие уровни редактирования в различных популяциях клеток, таких как CD4+ Т-клетки, CD8+ Т-клетки, CD14-моноциты, CD19-В-клетки, NK-клетки, Treg-Т-клетки и т. д. В некоторых вариантах осуществления перед контактом с олигонуклеотидами иммунные клетки активируют (например, с помощью PHA). В некоторых вариантах осуществления клетки являются неактивированными. В некоторых вариантах осуществления в активированных и неактивированных клетках наблюдаются сходные уровни редактирования. В некоторых вариантах осуществления в активированных клетках наблюдаются более высокие уровни редактирования. В некоторых вариантах осуществления после редактирования клетки, например PBMC, можно рассортировать на различные типы клеток. В некоторых вариантах осуществления перед контактом с олигонуклеотидами клетки сначала можно рассортировать. Как понятно специалистам в данной области, иммунные клетки обладают рядом функций и могут быть использованы для ряда целей, в том числе для лечения различных состояний, нарушений или заболеваний. В некоторых вариантах осуществления иммунные клетки используют в иммунотерапии, например, при различных

типах рака. Среди прочего, в настоящем изобретении представлены технологии редактирования одного или нескольких транскриптов, экспрессируемых в иммунных клетках, для улучшения их свойств и/или форм активности для иммунотерапии. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут обеспечивать снижение экспрессии и/или активности одного или нескольких генов в иммунных клетках, например, FAS, BID, CTLA4, PDCD1, CBLB, PTPN6, TRAC, TRBC и т. д. В некоторых вариантах осуществления редактируются транскрипты таких генов. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку, например, CD8+ Т-клетку (например, необученную CD8+ Т-клетку, центральную Т-клетку памяти или эффекторную Т-клетку памяти), CD4+ Т-клетку, естественную Т-клетку-киллера (NK-Т-клетку), регуляторную Т-клетку (Treg), стволовую Т-клетку памяти, лимфоидную клетку-предшественника, гемопоэтическую стволовую клетку, естественную клетку-киллера (NK-клетку) или дендритную клетку. В некоторых вариантах осуществления клетки представляют собой CD4+ клетки, например, CD4+ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления клетки представляют собой CD8+ клетки, например, CD8+ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления клетки представляют собой CD14+ клетки, например, CD14+ моноциты. В некоторых вариантах осуществления клетки представляют собой CD19+ клетки, например, CD19+ В-клетки. В некоторых вариантах осуществления клетки представляют собой NC-клетки. В некоторых вариантах осуществления клетки представляют собой регуляторные Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой индуцированную плюрипотентную стволовую (iPS) клетку или клетку, полученную из iPS-клетки, например, iPS-клетку, полученную от субъекта, подвергнутую манипуляции для изменения (например, индукции мутации в ней) экспрессии одного или нескольких генов, например, гена FAS, BID, CTLA4, PDCD1, CBLB, PTPN6, TRAC или TRBC, и дифференцированную, например, в Т-клетку, например, CD8+ Т-клетку (например, необученную CD8+ Т-клетку, центральную Т-клетку памяти или эффекторную Т-клетку памяти), CD4+ Т-клетку, стволовую Т-клетку памяти, лимфоидную клетку-предшественника или гемопоэтическую стволовую клетку.

[001036] Среди прочего, представленные технологии являются применимыми для повышения, усиления, улучшения или положительной регуляции уровней, свойств, форм активности и т. д. различных полипептидов, в том числе различных белков. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модификацию сайтов связывания или сайтов-мишеней, например, сайтов-мишеней miRNA. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модификацию

регуляторных элементов в транскриптах. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модификацию вышерасположенной ORF (например, A в ATG). В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модификацию аминокислотных остатков, которые могут быть модифицированы, например, сайтов убиквитинирования. Специалистам в данной области понятно, что представленные технологии также могут быть применимы для снижения или отрицательной регуляции уровней, свойств, форм активности и т. д. различных полипептидов, в том числе различных белков, путем модификации РНК.

[001037] В некоторых вариантах осуществления сайт редактирования, например, аденозин-мишень, находится в кодирующей области. В некоторых вариантах осуществления он находится в некодирующей области. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень представляет собой некодирующую РНК.

[001038] Определенные пути применения описаны, например, в WO 2016/097212, WO 2017/220751, WO 2018/041973, WO 2018/134301A1, WO 2020/154344, WO 2020/154343, WO 2020/154342, WO 2020/165077, WO 2020/201406, WO 2020/216637 или WO 2020/252376.

[001039] Описаны многие аденозины, ассоциированные с различными состояниями, нарушениями или заболеваниями, или их можно идентифицировать, и на них можно нацеливаться с применением представленных технологий, например, для предупреждения или лечения ассоциированных состояний, нарушений или заболеваний. Например, сообщалось, что различные аденозины, ассоциированные с различными состояниями, нарушениями или заболеваниями, были идентифицированы в SNCA (например, болезнь Паркинсона), APP (например, болезнь Альцгеймера), Tau (например, болезнь Альцгеймера), Nav1.7 (например, хроническая боль), C9orf72 (например, боковой амиотрофический склероз), SOD1 (например, боковой амиотрофический склероз), DYRK1A (например, синдром Дауна), IT15 (например, болезнь Хантингтона), ГЕКСА (например, болезнь Тея-Сакса), RAI1 (например, синдром Потоцки-Лупски), ABCA4 (например, болезнь Штаргардта), USH2A (например, синдром Ашера), NRP1 (например, влажная форма AMD, сухая форма AMD и т. д.), PCSK9 (например, сердечно-сосудистые состояния, нарушения или заболевания), LIPA (например, болезнь накопления эфиров холестерина), HFE (например, гемохроматоз), ALAS1 (например, порфирия/острая печеночная порфирия), ATP7B (болезнь Вильсона), COL4A5 (например, синдром Альпорта), LDHA (например, первичная гипероксалурия), HAO1 (например, первичная гипероксалурия 2 типа), DUX4 (например, плече-лопаточно-лицевая дистрофия), DMPK (например, миотоническая дистрофия), BCL11A (например, серповидно-клеточное

заболевание), Mex3B (например, астма), CIDEC (например, ожирение), SCD1 (например, ожирение), GNB3 (например, ожирение), FGFR3 (например, ахондроплазия), CLCN7 (например, остеопетроз), PMP22 (например, болезнь Шарко-Мари-Тута), ENAC (например, муковисцидоз), GHR (например, акромегалия), TTR (например, транстиретиновый амилоидоз (семейный)) и т. д. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды и композиции, нацеливающиеся на такие аденозины, и способы предупреждения или лечения таких состояний, нарушений или заболеваний.

[001040] В некоторых вариантах осуществления состояния, нарушения или заболевания, которые можно лечить, включают, например, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Альцгеймера, формы амилоидоза, мышечную дистрофию Беккера, мутации, предрасполагающие к раку молочной железы, болезнь Канавана, болезнь Шарко-Мари-Тута, муковисцидоз, дефицит фактора V с лейденовской мутацией, диабет 1 типа, диабет 2 типа, мышечную дистрофию Дюшенна, болезнь Фабри, наследственную тирозинемию I типа (HTI), семейный аденоматозный полипоз, семейную амилоидную кардиомиопатию, семейную амилоидную полинейропатию, семейную дисавтономию, семейную гиперхолестеринемию, атаксию Фридрейха, болезнь Гоше I типа, болезнь Гоше II, болезнь накопления гликогена II типа, GM2-ганглиозидоз, гемохроматоз, гемофилию A, гемофилию B, гемофилию C, дефицит гексозаминидазы A, мутации, предрасполагающие к раку яичника, ожирение, фенилкетонурию, поликистозную болезнь почек, прионную болезнь, старческий системный амилоидоз, серповидно-клеточное заболевание, синдром Смита-Лэмли-Опитца, спинальную мышечную атрофию, болезнь Вильсона, болезнь Паркинсона и наследственную слепоту. В некоторых вариантах осуществления заболевания/мишени включают ген регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR); альбинизм, боковой амиотрофический склероз, астму, β-талассемию, синдром CADASIL, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), дистальную спинальную мышечную атрофию (DSMA), мышечную дистрофию Дюшенна/Беккера, дистрофический буллезный эпидермолиз, буллезный эпидермолиз, ген дистрофина (DMD); ген белка-предшественника амилоида-бета (A4) (APP); нарушения, ассоциированные с фактором V с лейденовской мутацией, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, гемофилию, наследственный гемохроматоз, синдром Хантера, болезнь Хантингтона, синдром Гурлер, воспалительное заболевание кишечника (IBD), наследственный синдром массивной агглютинации эритроцитов, врожденный амавроз Лебера, синдром Леша-Нихана, синдром Линча, синдром Марфана, мукополисахаридоз, миотоническую дистрофию I и II типов, нейрофиброматоз, болезнь Ниманна-Пика типов

A, B и C, рак, связанный с NY-eso1, синдром Ретта, рак, связанный с NY-ESO-1, 11-талассемию, галактоземию, болезнь Гоше, ген фактора XII; ген фактора IX; ген фактора XI; HgbS; ген инсулинового рецептора; ген аденозиндезаминазы; ген альфа-1-антитрипсина; ген 1, связанный с раком молочной железы (BRCA1); ген 2, связанный с раком молочной железы (BRCA2); ген аспартоциклазы (ASPA); ген галактозидазы-альфа (GLA); ген, связанный с аденоматозным полипозом кишечника (APC); ингибитор энхансера гена полипептида легкой каппа-цепи в B-клетках, белок, ассоциированный с киназным комплексом (IKBKAP); ген кислой глюкозидазы-бета (GBA); ген кислой глюкозидазы-альфа (GAA); ген, связанный с гемохроматозом (HFE); ген аполипопротеина B (APOB); ген рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR), ген адаптерного белка 1 рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLRAP1); ген пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9); ген 1, связанный с поликистозной болезнью почек (аутосомно-доминантной) (PKD-1); ген прионного белка (PRNP); PTP-1B; ген 7-дегидрохолестеринредуктазы (DHCR7); теломерный ген выживания двигательных нейронов 1 (SMN1); ген фермента 1, активирующего убиквитиноподобный модификатор (UBA1); ген тяжелой цепи 1 цитоплазматического динеина 1 (DYNC1H1), центромерный ген выживания двигательных нейронов 2 (SMN2); белки B и C (ассоциированные с мембранным белком, ассоциированным с везикулами) (VAPB); ген гексозаминидазы A (альфа-полипептида) (HEXA); ген транстиретина (TTR); ген бета-полипептида Cu++-транспортирующей АТРазы (ATP7B); ген фенилаланингидроксилазы (PAH); ген родопсина; ген 1, связанный с пигментным ретинитом (аутосомно-доминантным) (RP1); ген 2, связанный с пигментным ретинитом (X-сцепленным рецессивным) (RP2), синдром Стерджа-Вебера, болезнь Паркинсона, синдром Пейтца-Йегерса, болезнь Помпе, первичную цилиарную болезнь, нарушения, связанные с мутацией протромбина, такой как мутация протромбина G20210A, легочную гипертензию, болезнь Сандхоффа, синдром тяжелого комбинированного иммунодефицита (SCID), болезнь Штаргардта, болезнь Тея-Сакса, синдром Ашера, X-сцепленный иммунодефицит, различные формы рака (например, связанный с BRCA1 и 2 рак молочной железы и рак яичника) и т. п. и другие известные генные мишени. Другие заболевания включают таковые с точечными мутациями или небольшими делециями или вставками или заболевания, которые можно корректировать с помощью точечных изменений или небольших делеций или вставок, перечисленные в онлайн-каталоге генов и генетических нарушений человека Online Mendelian Inheritance in Man® по адресу http://www.omim.org/, обновленном, например, 24 сентября 2021 года.

[001041] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении

представлены технологии, нацеливающиеся на IDUA. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с IDUA, включающие введение субъекту, предрасположенному к нему или страдающему им, эффективного количества олигонуклеотида или композиции. В некоторых вариантах осуществления субъект получает пользу от редактирования G на A в IDUA. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание представляет собой синдром Гурлер. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии, нацеливающиеся на PINK1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы предупреждения или лечения ассоциированного с PINK1 состояния, нарушения или заболевания, включающие введение субъекту, предрасположенному к нему или страдающему им, эффективного количества олигонуклеотида или композиции. В некоторых вариантах осуществления субъект получает пользу от редактирования G на A в PINK1. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание представляет собой болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии, нацеливающиеся на фактор V с лейденовской мутацией. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с фактором V с лейденовской мутацией, включающие введение субъекту, предрасположенному к нему или страдающему им, эффективного количества олигонуклеотида или композиции. В некоторых вариантах осуществления субъект получает пользу от редактирования G на A в факторе V с лейденовской мутацией. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание представляет собой дефицит фактора V с лейденовской мутацией. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии, нацеливающиеся на CFTR. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы предупреждения или лечения ассоциированного с CFTR состояния, нарушения или заболевания, включающие введение субъекту, предрасположенному к нему или страдающему им, эффективного количества олигонуклеотида или композиции. В некоторых вариантах осуществления субъект получает пользу от редактирования G на A в CFTR. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание представляет собой муковисцидоз.

[001042] Сообщается, что существует более чем 32000 патогенных SNP человека, примерно половина из которых являются мутациями по типу замены G на A, которые

можно корректировать с помощью представленных технологий. Действительно, сообщается, что десятки тысяч заболеваний ассоциированы с мутацией по типу замены G на A, и их можно предупреждать или лечить с помощью представленных технологий. Среди прочего, представленные технологии можно использовать для предупреждения или лечения многих состояний, нарушений или заболеваний, ассоциированных с преждевременными стоп-кодонами; при этом сообщается, что ~ 12% всех описанных вызывающих заболевания мутаций являются одиночными точечными мутациями, которые приводят к появлению преждевременного стоп-кодона. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают коррекцию преждевременного стоп-кодона. См., например, базу данных ClinVar; Gaudelli NM et al., Nature. 2017 Nov 23; 551(7681): 464–471; Keeling KM et al., Madame Curie Bioscience Database 2000-2013; etc.

[001043] В некоторых вариантах осуществления при приведении олигонуклеотида или композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с нуклеиновой кислотой-мишенью, содержащей аденозин-мишень, в системе аденозин-мишень в нуклеиновой кислоте-мишени модифицируется. В некоторых вариантах осуществления при приведении олигонуклеотида или композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с нуклеиновой кислотой-мишенью, содержащей аденозин-мишень, в системе уровень нуклеиновой кислоты-мишени снижается по сравнению с отсутствием продукта или присутствием эталонного олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления при приведении олигонуклеотида или композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с нуклеиновой кислотой-мишенью, содержащей аденозин-мишень, в системе сплайсинг нуклеиновой кислоты-мишени или ее продукта изменяется по сравнению с отсутствием продукта или присутствием эталонного олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления при приведении олигонуклеотида или композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с нуклеиновой кислотой-мишенью, содержащей аденозин-мишень, в системе уровень продукта нуклеиновой кислоты-мишени изменяется по сравнению с отсутствием продукта или присутствием эталонного олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления уровень продукта является повышенным, при этом продукт представляет собой нуклеиновую кислоту или кодируется нуклеиновой кислотой, которая в остальном идентична нуклеиновой кислоте-мишени, но аденозин-мишень является модифицированным. В некоторых вариантах осуществления уровень продукта является повышенным, при этом продукт представляет собой нуклеиновую кислоту или кодируется нуклеиновой кислотой, которая в остальном идентична нуклеиновой кислоте-мишени, но аденозин-мишень заменен на инозин. В некоторых вариантах осуществления уровень продукта является повышенным, при этом продукт представляет собой

нуклеиновую кислоту или кодируется нуклеиновой кислотой, которая в остальном идентична нуклеиновой кислоте-мишени, но аденин в аденозине-мишени заменен на гуанин. В некоторых вариантах осуществления продукт представляет собой белок. В некоторых вариантах осуществления аденозин-мишень является результатом мутации гуанина. В некоторых вариантах осуществления аденозин-мишень в большей степени ассоциирован с состоянием, нарушением или заболеванием, чем гуанин в том же положении. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид способен образовывать двухнитевой комплекс с нуклеиновой кислотой-мишенью. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень или ее часть представляет собой или содержит РНК. В некоторых вариантах осуществления аденозин-мишень находится в РНК. В некоторых вариантах осуществления аденозин-мишень является модифицированным, и модификация представляет собой или включает дезаминирование аденозина-мишени. В некоторых вариантах осуществления аденозин-мишень является модифицированным, и модификация представляет собой или включает превращение аденозина-мишени в инозин. В некоторых вариантах осуществления модификации способствует белок ADAR. В некоторых вариантах осуществления система представляет собой систему *in vitro* или *ex vivo*, содержащую белок ADAR. В некоторых вариантах осуществления система представляет собой или содержит клетку, которая содержит или экспрессирует белок ADAR. В некоторых вариантах осуществления система представляет собой субъекта, содержащего клетку, которая содержит или экспрессирует белок ADAR. В некоторых вариантах осуществления белок ADAR представляет собой ADAR1. В некоторых вариантах осуществления белок ADAR1 представляет собой или содержит изоформу p110. В некоторых вариантах осуществления белок ADAR1 представляет собой или содержит изоформу p150. В некоторых вариантах осуществления белок ADAR1 представляет собой или содержит изоформу p110 и p150. В некоторых вариантах осуществления белок ADAR представляет собой ADAR2. Как показано в данном документе, в настоящем изобретении, среди прочего, представлены технологии для привлечения ферментов в сайты-мишени (например, сайты, содержащие А-мишени), включающие приведение таких сайтов-мишеней в контакт с системами или введение в системы, которые содержат или экспрессируют полинуклеотид (например, РНК), содержащий такие сайты-мишени, с получением олигонуклеотидов или композиций на их основе. В некоторых вариантах осуществления фермент представляет собой фермент, редактирующий РНК, такой как ADAR1, ADAR2 и т. д., как описано в данном документе.

[001044] В некоторых вариантах осуществления композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая совокупность олигонуклеотидов, обеспечивает более

высокий уровень, например, аденозин-мишень модифицируется на более высоком уровне, чем уровень, наблюдаемый при использовании сопоставимой эталонной композиции на основе олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция на основе олигонуклеотидов не содержит олигонуклеотидов из совокупности или содержит их на более низком уровне. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция не содержит олигонуклеотидов, которые имеют такой же состав, что и олигонуклеотид из совокупности. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция не содержит олигонуклеотидов, которые имеют ту же структуру, что и олигонуклеотид из совокупности. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию, олигонуклеотиды в которой, имеющие такую же последовательность оснований, что и олигонуклеотиды из совокупности, характеризуются более низким уровнем модификаций 2'-F по сравнению с олигонуклеотидами из совокупности. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию, олигонуклеотиды в которой, имеющие такую же последовательность оснований, что и олигонуклеотиды из совокупности, характеризуются более низким уровнем модификаций 2'-OMe по сравнению с олигонуклеотидами из совокупности. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию, олигонуклеотиды в которой, имеющие такую же последовательность оснований, что и олигонуклеотиды из совокупности, имеют другой паттерн модификации сахаров по сравнению с олигонуклеотидами из совокупности. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию, олигонуклеотиды в которой, имеющие такую же последовательность оснований, что и олигонуклеотиды из совокупности, характеризуются более низким уровнем модифицированных межнуклеотидных связей по сравнению с олигонуклеотидами из совокупности. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию, олигонуклеотиды в которой, имеющие такую же последовательность оснований, что и олигонуклеотиды из совокупности, характеризуются более низким уровнем фосфотиоатных межнуклеотидных связей по сравнению с олигонуклеотидами из совокупности. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой стерически неупорядоченную композицию на основе олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция представляет собой стерически неупорядоченную композицию на основе олигонуклеотидов, содержащую олигонуклеотиды того же состава, что и олигонуклеотиды из совокупности.

[001045] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии для модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, включающие приведение нуклеиновой кислоты-мишени в контакт с представленными олигонуклеотидом или композицией на основе олигонуклеотидов, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ дезаминирования аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, включающий приведение нуклеиновой кислоты-мишени в контакт с олигонуклеотидом или композицией, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ получения, или восстановления, или повышения уровня продукта конкретной нуклеиновой кислоты, включающий приведение нуклеиновой кислоты-мишени в контакт с представленными олигонуклеотидом или композицией, где нуклеиновая кислота-мишень содержит аденозин-мишень, и конкретная нуклеиновая кислота отличается от нуклеиновой кислоты-мишени тем, что конкретная нуклеиновая кислота имеет I или G вместо аденозина-мишени. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ снижения уровня продукта нуклеиновой кислоты-мишени, включающий приведение нуклеиновой кислоты-мишени в контакт с олигонуклеотидом или композицией по настоящему изобретению, где нуклеиновая кислота-мишень содержит аденозин-мишень. В некоторых вариантах осуществления продукт представляет собой белок. В некоторых вариантах осуществления продукт представляет собой мРНК.

[001046] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ, включающий:

приведение олигонуклеотида или композиции в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где:

последовательность оснований олигонуклеотида или олигонуклеотидов в композиции на основе олигонуклеотидов является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

нуклеиновая кислота-мишень содержит аденозин-мишень;

где аденозин-мишень является модифицированным.

[001047] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ, включающий:

1) достижение первого уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении первой композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую

кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где первая композиция на основе олигонуклеотидов содержит первую совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

2) достижение эталонного уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении эталонной композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов содержит эталонную совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени;

где:

олигонуклеотиды из первой совокупности содержат больше сахаров с модификацией 2'-F, больше сахаров с модификацией 2'-OR, где R не представляет собой –H, и/или больше хиральных межнуклеотидных связей, чем олигонуклеотиды из эталонной совокупности; и

первая композиция на основе олигонуклеотидов обеспечивает более высокий уровень модификации по сравнению с олигонуклеотидами из эталонной композиции на основе олигонуклеотидов.

[001048] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ, включающий:

достижение первого уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении первой композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где первая композиция на основе олигонуклеотидов содержит первую совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

где первый уровень модификации аденозина-мишени является более высоким, чем эталонный уровень модификации аденозина-мишени, где эталонный уровень наблюдается при приведении эталонной композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов содержит эталонную совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-

мишени;

где:

олигонуклеотиды из первой совокупности содержат больше сахаров с модификацией 2’-F, больше сахаров с модификацией 2’-OR, где R не представляет собой –H, и/или больше хиральных межнуклеотидных связей, чем олигонуклеотиды из эталонной совокупности.

[001049] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ, включающий:

1) достижение первого уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении первой композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где первая композиция на основе олигонуклеотидов содержит первую совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

2) достижение эталонного уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении эталонной композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов содержит эталонную совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени;

где:

олигонуклеотиды из первой совокупности содержат больше сахаров с модификацией 2’-F, больше сахаров с модификацией 2’-OR, где R не представляет собой –H, и/или больше межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, чем олигонуклеотиды из эталонной совокупности; и

первая композиция на основе олигонуклеотидов обеспечивает более высокий уровень модификации по сравнению с олигонуклеотидами из эталонной композиции на основе олигонуклеотидов.

[001050] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ, включающий:

достижение первого уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении первой композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую

кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где первая композиция на основе олигонуклеотидов содержит первую совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

где первый уровень модификации аденозина-мишени является более высоким, чем эталонный уровень модификации аденозина-мишени, где эталонный уровень наблюдается при приведении эталонной композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов содержит эталонную совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени;

где:

олигонуклеотиды из первой совокупности содержат больше сахаров с модификацией 2'-F, больше сахаров с модификацией 2'-OR, где R не представляет собой –H, и/или больше межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, чем олигонуклеотиды из эталонной совокупности.

[001051] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ, включающий:

1) достижение первого уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении первой композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где первая композиция на основе олигонуклеотидов содержит первую совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

2) достижение эталонного уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении эталонной композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов содержит эталонную совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени;

где:

олигонуклеотиды из первой совокупности содержат одну или несколько хиральных

межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью; и

олигонуклеотиды из эталонной совокупности не содержат межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью (эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой "стерически неупорядоченную композицию"); и

первая композиция на основе олигонуклеотидов обеспечивает более высокий уровень модификации по сравнению с олигонуклеотидами из эталонной композиции на основе олигонуклеотидов.

[001052] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ, включающий:

достижение первого уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении первой композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где первая композиция на основе олигонуклеотидов содержит первую совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

где первый уровень модификации аденозина-мишени является более высоким, чем эталонный уровень модификации аденозина-мишени, где эталонный уровень наблюдается при приведении эталонной композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов содержит эталонную совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени;

где:

олигонуклеотиды из первой совокупности содержат одну или несколько хиральных межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью; и

олигонуклеотиды из эталонной совокупности не содержат межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью (эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой "стерически неупорядоченную композицию").

[001053] В некоторых вариантах осуществления первая композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления первая композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах

осуществления дезаминаза представляет собой фермент ADAR. В некоторых вариантах осуществления дезаминаза представляет собой ADAR1. В некоторых вариантах осуществления дезаминаза представляет собой ADAR2. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой или содержит клетку. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень в большей степени ассоциирована с состоянием, нарушением или заболеванием, или ослаблением желаемого свойства или функции, или усилением нежелательного свойства или функции по сравнению с нуклеиновой кислотой, которая отличается от нуклеиновой кислоты-мишени тем, что вместо аденозина-мишени она имеет I или G в положении аденозина-мишени. В некоторых вариантах осуществления аденозин-мишень представляет собой мутацию по типу замены G на A.

[001054] Среди прочего, конструкции олигонуклеотидов по настоящему изобретению, например, модификации нуклеиновых оснований, сахаров, межнуклеотидных связей, контроль стереохимических особенностей атома фосфора в составе связи и/или их паттерны, могут быть применены для улучшения предшествующих технологий. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено улучшение по сравнению с предшествующими технологиями благодаря введению одного или нескольких структурных признаков по настоящему изобретению, например, модификаций нуклеиновых оснований, сахаров, межнуклеотидных связей, контроля стереохимических особенностей атома фосфора в составе связи и/или их паттернов, в олигонуклеотиды из предшествующих технологий. В некоторых вариантах осуществления улучшение представляет собой или включает улучшение относительно контроля стереохимических особенностей атома фосфора в составе связи.

[001055] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии улучшения редактирования аденозина с помощью полипептида, например, ADAR1, ADAR2 и т. д., включающие включение в состав олигонуклеотида конструкции (например, одной или нескольких модификаций и/или их паттернов), описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления конструкция представляет собой или содержит модифицированное основание, описанное в данном документе, например, в положении, противоположном аденозину-мишени, и/или одном или обоих из ближайших к нему положений. В некоторых вариантах осуществления конструкция представляет собой или содержит одну или несколько модификаций сахаров и/или их паттернов, одну или несколько модификаций оснований и/или их паттернов, одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей и/или их паттернов и/или контролируемые стереохимические особенности в одном или нескольких

положениях и/или их паттерны. В некоторых вариантах осуществления представленная технология улучшает редактирование с помощью ADAR1 сильнее, чем с помощью ADAR2. В некоторых вариантах осуществления представленная технология улучшает редактирование с помощью ADAR2 сильнее, чем с помощью ADAR1. В некоторых вариантах осуществления представленная технология улучшает редактирование с помощью ADAR1 p110 сильнее, чем с помощью p150 (например, в некоторых вариантах осуществления *R*p (например, из фосфотиоатных межнуклеотидных связей) в одном или нескольких положениях). В некоторых вариантах осуществления представленная технология улучшает редактирование с помощью ADAR1 p150 сильнее, чем с помощью p110.

[001056] В некоторых вариантах осуществления представленная технология включает повышение уровней полипептида, редактирующего аденозин, например, ADAR1 (p110 или p150) или ADAR2 или его части. В некоторых вариантах осуществления повышение происходит за счет экспрессии экзогенного полипептида.

[001057] В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотид или композиция на основе олигонуклеотидов не вызывает значительного разрушения нуклеиновой кислоты (например, на не более чем приблизительно 5-100% (например, не более чем приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.)). В некоторых вариантах осуществления композиция не вызывает значительного нежелательного пропускания экзонов или изменения включения экзонов в нуклеиновой кислоте-мишени (например, на не более чем приблизительно 5-100% (например, не более чем приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.)).

[001058] В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут обеспечивать высокие уровни редактирования аденозина (например, превращения в инозин). В некоторых вариантах осуществления процентное значение редактирования аденозина-мишени составляет приблизительно 10-100%, например, по меньшей мере приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%,

85%, 90% или 95%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 10%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 15%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 25%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 35%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 45%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 70%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 75%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 80%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 85%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере 95%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере приблизительно 100%.

[001059] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид или композиция на его основе способны опосредовать снижение экспрессии или уровня нуклеиновой кислоты-мишени или ее продукта (например, путем модификации аденозина-мишени до инозина). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид или композиция на его основе способны опосредовать снижение экспрессии или уровня гена-мишени или продукта этого гена (например, путем модификации аденозина-мишени до инозина) в клетке in vitro. В некоторых вариантах осуществления экспрессию или уровень можно снижать на по меньшей мере приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%. В некоторых вариантах осуществления экспрессию или уровень гена-мишени или продукта этого гена можно снижать на по меньшей мере приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% с помощью ADAR-опосредованного дезаминирования, направляемого олигонуклеотидом или композицией на его основе, например, при концентрации 10 мкМ или меньше в клетке(клетках) in vitro. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид или композиция на его основе способны обеспечивать подходящие уровни форм активности при концентрации 1 нМ, 5 нМ, 10 нМ или меньше (например, при анализе в клетках in vitro или in vivo).

[001060] В некоторых вариантах осуществления активность представленных

олигонуклеотидов и композиций может быть оценена по IC50, которая представляет собой ингибирующую концентрацию, требуемую для снижения уровня нуклеиновой кислоты-мишени или ее продукта на 50% в подходящих условиях, например, в клеточных анализах in vitro. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды или композиции характеризуются IC50, составляющей не более чем 0,001, 0,01, 0,1, 0,5, 1, 2, 5, 10, 50, 100, 200, 500 или 1000 нМ, например, при оценивании в клеточных анализах. В некоторых вариантах осуществления IC50 составляет не более чем приблизительно 500 нМ. В некоторых вариантах осуществления IC50 составляет не более чем приблизительно 200 нМ. В некоторых вариантах осуществления IC50 составляет не более чем приблизительно 100 нМ. В некоторых вариантах осуществления IC50 составляет не более чем приблизительно 50 нМ. В некоторых вариантах осуществления IC50 составляет не более чем приблизительно 25 нМ. В некоторых вариантах осуществления IC50 составляет не более чем приблизительно 10 нМ. В некоторых вариантах осуществления IC50 составляет не более чем приблизительно 5 нМ. В некоторых вариантах осуществления IC50 составляет не более чем приблизительно 2 нМ. В некоторых вариантах осуществления IC50 составляет не более чем приблизительно 1 нМ. В некоторых вариантах осуществления IC50 составляет не более чем приблизительно 0,5 нМ.

[001061] В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут обеспечивать селективное редактирование аденозина-мишени по сравнению с другими остатками аденозина в аденозине-мишени. В некоторых вариантах осуществления селективность аденозина-мишени по сравнению с аденозином, не являющимся мишенью, является по меньшей мере 1,5-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8,- 9-, 10-, 15-, 20-, 25-, 30-, 40-, 50-, 60-, 70-, 80-, 90-, 100-кратной или большей (например, согласно измерению по уровню редактирования аденозина-мишени по сравнению с аденозином, не являющимся мишенью, в подходящих условиях или по концентрациям олигонуклеотидов для определенного уровня редактирования (например, 0,5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% и т. д.)). В некоторых вариантах осуществления селективность является по меньшей мере 2-кратной. В некоторых вариантах осуществления селективность является по меньшей мере 3-кратной. В некоторых вариантах осуществления селективность является по меньшей мере 4-кратной. В некоторых вариантах осуществления селективность является по меньшей мере 5-кратной. В некоторых вариантах осуществления селективность является по меньшей мере 10-кратной. В некоторых вариантах осуществления селективность является по меньшей мере 25-кратной. В некоторых вариантах осуществления селективность является по меньшей

мере 50-кратной. В некоторых вариантах осуществления селективность является по меньшей мере 100-кратной.

[001062] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ подавления транскрипта из последовательности нуклеиновой кислоты-мишени, для которой в популяции существуют одна или несколько сходных последовательностей нуклеиновой кислоты, при этом каждая из последовательности-мишени и сходных последовательностей содержит специфический характерный элемент последовательности, который определяет последовательность-мишень относительно сходных последовательностей, при этом способ включает приведение образца, содержащего транскрипты последовательности нуклеиновой кислоты-мишени, в контакт с олигонуклеотидом или композицией, содержащей совокупность олигонуклеотидов, имеющих общую последовательность оснований, где последовательность оснований олигонуклеотида или общая последовательность оснований в совокупности олигонуклеотидов представляет собой или содержит последовательность, комплементарную характерному элементу последовательности, определяющему последовательность нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых вариантах осуществления при приведении олигонуклеотида или композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с системой, содержащей транскрипты как последовательности нуклеиновой кислоты-мишени, так и сходных последовательностей нуклеиновой кислоты, транскрипты последовательности нуклеиновой кислоты-мишени подавляются при более высоком уровне, чем уровень подавления, наблюдаемый для сходной последовательности нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления подавление транскриптов последовательности нуклеиновой кислоты-мишени может в 1,1-100, 2-100, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз превышать подавление, наблюдаемое для сходной последовательности нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты-мишени ассоциирована (или в большей степени ассоциирована по сравнению со сходной последовательностью нуклеиновой кислоты) с состоянием, нарушением или заболеванием. Как будет понятно специалистам в данной области, селективное снижение уровня транскрипта (и/или его продуктов), ассоциированного с состояниями, нарушениями или заболеваниями, при поддержании уровней транскриптов, которые не ассоциированы или в меньшей степени ассоциированы с состояниями, нарушениями или заболеваниями, может обеспечивать ряд преимуществ, например, обеспечение лечения и/или предупреждения заболевания, при сохранении одной или нескольких желаемых биологических функций (что может обеспечивать, среди прочего, меньшее количество

побочных эффектов или менее тяжелые побочные эффекты).

[001063] В некоторых вариантах осуществления, как показано в данном документе, селективность является по меньшей мере 10-кратной или 20-, 30-, 40- или 50-кратной или большей в системе, например, в анализе по репортерному гену, описанном в данном документе. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид или композиция могут эффективно снижать уровни мутантного белка (например, снижение уровня мутантного белка составляет по меньшей мере 50%, 60%, 70% или больше) при поддержании уровней белка дикого типа (например, сохраняется по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше белка дикого типа) в системе. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды являются стабильными в различных биологических системах, например, в гомогенатах головного мозга мыши (например, сохраняется по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 дней). В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды характеризуются низкой токсичностью. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды и композиции на их основе, например, олигонуклеотиды с контролируемой хиральностью и композиции на их основе, не активируют значительно TLR9 (например, по сравнению с эталонными олигонуклеотидами и композициями на их основе (например, соответствующими стерически неупорядоченными олигонуклеотидами и композициями на их основе)). В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды и композиции на их основе, например, олигонуклеотиды с контролируемой хиральностью и композиции на их основе, не индуцируют значительно активацию системы комплемента (например, по сравнению с эталонными олигонуклеотидами и композициями на их основе (например, соответствующими стерически неупорядоченными олигонуклеотидами и композициями на их основе)).

[001064] Для различных путей применения представленные олигонуклеотиды и/или композиции могут быть представлены в виде фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, которая содержит или доставляет эффективное количество олигонуклеотида или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может содержать различные формы олигонуклеотида, например, кислотные, основные и различные фармацевтически приемлемые солевые формы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой калиевую соль. В

некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль амина (например, амина, имеющего структуру $N(R)_3$). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой или содержит жидкий раствор. В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция характеризуется контролируемым диапазоном pH, например, значениями около физиологического pH или равными ему. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит раствор или составлена как раствор в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнкса, раствор Рингера, спинномозговая жидкость, искусственная спинномозговая жидкость (aCSF) или буферный физиологический раствор. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический композиция содержит раствор или составлена как раствор в искусственной спинномозговой жидкости (aCSF). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой инъекционные суспензию или раствор. В некоторых вариантах осуществления инъекционные суспензии или растворы получают с применением подходящих жидких носителей, суспендирующих средств и т. п. Фармацевтические композиции можно вводить различными подходящими путями. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены для перорального введения, например, жидкие лекарственные формы (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, например, предназначенные для трансбуккального, сублингвального и системного всасывания, болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык; для парентерального введения, например, путем подкожной, внутримышечной, внутривенной, интратекальной, интрацеребровентрикулярной или эпидуральной инъекции в виде, например, стерильных раствора или суспензии, например, в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнкса, раствор Рингера, искусственная спинномозговая жидкость (aCSF) или буферный физиологический раствор, или состава с замедленным высвобождением; для местного применения, например, в виде крема, мази или пластыря или спрея с контролируемым высвобождением, наносимых на кожу, в легкие или в полость рта; для интравагинального или интраректального введения, например, в виде пессария, крема или пены; для сублингвального; глазного; трансдермального или назального, легочного введения и нанесения на поверхности других слизистых оболочек.

[001065] Среди прочего, в настоящем изобретении представлены технологии для предупреждения или лечения состояний, нарушений или заболеваний. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ предупреждения

или лечения состояния, нарушения или заболевания, включающий введение или доставку субъекту, предрасположенному к нему или страдающему им, эффективного количества олигонуклеотида или композиции, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления при состоянии, нарушении или заболевании подходящим воздействием является превращение A в I (например, оно может оказать благоприятный эффект на него). В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A, включающий введение субъекту, предрасположенному к нему или страдающему им, эффективного количества олигонуклеотида или композиции, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, при котором подходящее воздействие осуществляется в отношении мутации по типу замены G на A, включающий введение субъекту, предрасположенному к нему или страдающему им, эффективного количества олигонуклеотида или композиции, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A, включающий введение субъекту, предрасположенному к нему или страдающему им, эффективного количества олигонуклеотида или композиции, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления последовательность оснований олигонуклеотида или олигонуклеотидов в композиции на основе олигонуклеотидов является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени, содержащей аденозин-мишень. В некоторых вариантах осуществления клетки, ткани или органы, ассоциированные с состоянием, нарушением или заболеванием, содержат или экспрессируют белок ADAR. В некоторых вариантах осуществления клетки, ткани или органы, ассоциированные с состоянием, нарушением или заболеванием, содержат или экспрессируют ADAR1 (например, формы p110 и/или p150). В некоторых вариантах осуществления клетки, ткани или органы, ассоциированные с состоянием, нарушением или заболеванием, содержат или экспрессируют ADAR2. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание представляет собой дефицит альфа-1-антитрипсина. В некоторых вариантах осуществления способ включает превращение аденозина-мишени в I.

[001066] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении

представлен олигонуклеотид, содержащий последовательность, комплементарную последовательности-мишени. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, который управляет сайт-специфическим (что также может называться сайт-направленным) редактированием (например, дезаминированием). В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен олигонуклеотид, который управляет сайт-специфическим редактированием аденозина, опосредованным ADAR (например, эндогенной ADAR). Различные представленные олигонуклеотиды можно использовать как однонитевые олигонуклеотиды для сайт-направленного редактирования нуклеотида в последовательности РНК-мишени. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы предупреждения и/или лечения состояний, нарушений или заболеваний, ассоциированных с мутацией по типу замены G на A в последовательности-мишени, с помощью представленных однонитевых олигонуклеотидов для сайт-направленного редактирования нуклеотида в последовательности РНК-мишени и композиций на их основе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды и композиции на их основе для применения в качестве лекарственных препаратов, например, при состояниях, нарушениях или заболеваниях, ассоциированных с мутацией по типу замены G на A в последовательности-мишени. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды и композиции на их основе для применения в лечении состояний, нарушений или заболеваний, ассоциированных с мутацией по типу замены G на A в последовательности-мишени. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены олигонуклеотиды и композиции на их основе для изготовления лекарственных препаратов для лечения связанных состояний, нарушений или заболеваний, ассоциированных с мутацией по типу замены G на A в последовательности-мишени.

[001067] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ предупреждения, лечения или уменьшения интенсивности проявлений состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A в последовательности-мишени, у субъекта, предрасположенного к нему или страдающего им, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида или фармацевтической композиции на его основе.

[001068] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ дезаминирования аденозина-мишени в последовательности-мишени в клетке, включающий приведение клетки в контакт с олигонуклеотидом или композицией

на его основе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ дезаминирования аденозина-мишени в последовательности-мишени (например, транскрипте) в клетке, включающий приведение клетки в контакт с олигонуклеотидом или композицией на его основе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ снижения уровня белка, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A в клетке, включающий приведение клетки в контакт с олигонуклеотидом или композицией на его основе. В некоторых вариантах осуществления представленные способы могут обеспечивать селективное снижение уровней транскриптов и/или кодируемых ими продуктов, которые связаны с состояниями, нарушениями или заболеваниями, ассоциированными с мутацией по типу замены G на A. В некоторых вариантах осуществления представленные способы могут обеспечивать селективное редактирование нуклеиновых кислот-мишеней, например, транскриптов, содержащих нежелательный A (например, мутацию по типу замены G на A), по сравнению с в остальном идентичными нуклеиновыми кислотами, которые имеют G в положениях A-мишени.

[001069] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ снижения экспрессии мутантного гена (например, с мутацией по типу замены G на A) у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему липидной частицы с нуклеиновой кислотой, содержащей представленный однонитевой олигонуклеотид, для сайт-направленного редактирования нуклеотида в последовательности РНК-мишени, или композицию на его основе.

[001070] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ доставки олигонуклеотида in vivo, включающий введение млекопитающему олигонуклеотида или композиции на его основе.

[001071] В некоторых вариантах осуществления работник системы здравоохранения может идентифицировать субъекта или пациента, подходящего для лечения состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A, или поставить ему диагноз.

[001072] В некоторых вариантах осуществления симптом состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A, может представлять собой любое состояние, нарушение или заболевание, на которое может оказать благоприятный эффект превращение A в I.

[001073] В некоторых вариантах осуществления представленный однонитевой олигонуклеотид для сайт-направленного редактирования нуклеотида в последовательности РНК-мишени или композиция на его основе может обеспечивать

предупреждение, лечение, уменьшение интенсивности проявлений или замедление прогрессирования состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A, или по меньшей мере одного симптома состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A.

[001074] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению может быть предназначен для лечения состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A, у субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида или фармацевтической композиции на его основе.

[001075] В некоторых вариантах осуществления представленный способ может обеспечивать ослабление по меньшей мере одного симптома состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида или фармацевтической композиции на его основе.

[001076] В некоторых вариантах осуществления введение олигонуклеотида пациенту или субъекту может быть способно опосредовать любое одно или несколько из замедления прогрессирования состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A; задержки начала проявления состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A, или по меньшей мере одного его симптома; улучшения одного или нескольких индикаторов состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A; и/или увеличения времени выживания или продолжительности жизни пациента или субъекта.

[001077] В некоторых вариантах осуществления замедление прогрессирования заболевания может относиться к предупреждению или задержке клинически нежелательного изменения одного или нескольких клинических параметров у индивидуума, предрасположенного к состоянию, нарушению или заболеванию, ассоциированному с мутацией по типу замены G на A, или страдающего им, как, например, описанных в данном документе. Бесспорно, в пределах компетенции врача является идентификация замедления прогрессирования заболевания у индивидуума, предрасположенного к состоянию, нарушению или заболеванию, ассоциированному с мутацией по типу замены G на A, или страдающего им, с использованием одного или нескольких описанных в данном документе тестов для оценки заболевания. Кроме того, подразумевается, что врач может назначить индивидууму диагностические тесты, отличные от описанных в данном документе, для оценки скорости прогрессирования заболевания у индивидуума, предрасположенного к состоянию, нарушению или

заболеванию, ассоциированному с мутацией по типу замены G на A, или страдающего им.

[001078] Врач может использовать семейный анамнез состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A, или сравнения с другими пациентами со сходным генетическим профилем.

[001079] В некоторых вариантах осуществления индикаторы состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A, включают параметры, используемые медицинским работником, например, врачом, для диагностики или измерения прогрессирования состояния, нарушения или заболевания.

[001080] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят олигонуклеотид или композицию на его основе и применяют дополнительное средство и/или способ, например, дополнительное терапевтическое средство и/или способ. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид или композицию на его основе можно вводить в отдельности или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами и/или средством лечения. При введении в комбинации каждый компонент можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. В некоторых вариантах осуществления каждый компонент можно вводить отдельно, но достаточно близко по времени к другим для обеспечения требуемого терапевтического эффекта. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды и дополнительные терапевтические компоненты вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды и дополнительные терапевтические компоненты можно вводить в виде одной композиции. В некоторых вариантах осуществления в один момент времени на субъекта, которому производят введение, могут воздействовать одновременно как представленные олигонуклеотиды, так и дополнительные компоненты.

[001081] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство может быть физически конъюгировано с олигонуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой GalNAc. В некоторых вариантах осуществления представленный однонитевой олигонуклеотид для сайт-направленного редактирования нуклеотида в последовательности РНК-мишени может быть физически конъюгирован с дополнительным средством. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды в составе дополнительного средства могут иметь последовательности оснований, сахара, нуклеиновые основания, межнуклеотидные связи, паттерны сахаров, нуклеиновых оснований и/или модификаций межнуклеотидных связей, паттерны хиральных центров остова и т. д. или любые их комбинации, как описано в настоящем изобретении, где каждый T может быть независимо заменен на U и наоборот.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может быть физически конъюгирован со вторым олигонуклеотидом, который может снижать (непосредственно или опосредованно) экспрессию, активность и/или уровень последовательности-мишени или который применим для лечения состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A.

[001082] В некоторых вариантах осуществления представленный однонитевой олигонуклеотид для сайт-направленного редактирования нуклеотида в последовательности РНК-мишени можно вводить с одним или несколькими дополнительными (или вторыми) терапевтическими средствами для лечения состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A.

[001083] В некоторых вариантах осуществления субъекту можно водить олигонуклеотид и дополнительное терапевтическое средство, где дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство, описанное в данном документе или известное из уровня техники, которое применимо для лечения состояния, нарушения или заболевания, подлежащего лечению.

[001084] В некоторых вариантах осуществления представленный однонитевой олигонуклеотид для сайт-направленного редактирования нуклеотида в последовательности РНК-мишени можно вводить совместно или применять в качестве части схемы лечения вместе с одним или несколькими видами лечения состояния, нарушения или заболевания или его симптома, в том числе без ограничения аптамерами, lncRNA, ингибиторами lncRNA, антителами, пептидами, малыми молекулами, другими олигонуклеотидами для нацеливания на другие мишени.

[001085] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое лечение представляет собой, в качестве неограничивающего примера, способ редактирования гена.

[001086] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой, в качестве неограничивающего примера, олигонуклеотид.

[001087] В некоторых вариантах осуществления второе или дополнительное терапевтическое средство можно вводить субъекту до введения, одновременно с введением или после введения олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления второе или дополнительное терапевтическое средство можно вводить субъекту несколько раз, и олигонуклеотид также вводят субъекту несколько раз, и введения осуществляют в любом порядке.

[001088] В некоторых вариантах осуществления улучшение может включать снижение экспрессии, активности и/или уровня гена или продукта гена, которые являются

слишком высокими при болезненном состоянии; повышение экспрессии, активности и/или уровня гена или продукта гена, которые являются слишком низкими при болезненном состоянии; и/или снижение экспрессии, активности и/или уровня мутантного и/или ассоциированного с заболеванием варианта гена или продукта гена.

[001089] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид или композицию, применимые для лечения, уменьшения интенсивности проявлений и/или предупреждения состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A, можно вводить (например, субъекту) с помощью различных подходящих доступных технологий.

[001090] В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды, например, однонитевой олигонуклеотид для сайт-направленного редактирования нуклеотида в последовательностях РНК-мишени, можно вводить в виде фармацевтической композиции, например, для лечения, уменьшения интенсивности проявлений и/или предупреждения состояний, нарушений или заболеваний. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат по меньшей мере одну межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью. В некоторых вариантах осуществления представленные композиции на основе олигонуклеотидов характеризуются контролируемой хиральностью.

[001091] Среди прочего, технологии, например, олигонуклеотиды и композиции на их основе, по настоящему изобретению могут обеспечивать различные улучшения и преимущества по сравнению с эталонными технологиями (например, отсутствием или низкими уровнями контроля хиральности (например, в композициях на основе стерически неупорядоченных олигонуклеотидов (например, олигонуклеотидов с одинаковой последовательностью оснований или одинакового состава и т. д.)) и/или отсутствием или низкими уровнями определенных модификаций и их паттернов (например, 2'-F, не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей и т. д.)), такие как улучшенные стабильность, доставка, эффективность редактирования, фармакокинетические показатели и/или фармакодинамические показатели. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой стерически неупорядоченную композицию на основе олигонуклеотидов, содержащую олигонуклеотиды с одинаковой последовательностью оснований. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой стерически неупорядоченную композицию на основе олигонуклеотидов, содержащую олигонуклеотиды одинакового состава (как понятно специалистам в данной области, в некоторых вариантах осуществления

различные солевые формы могут надлежащим образом считаться имеющими одинаковый состав). В некоторых вариантах осуществления эталонный олигонуклеотид представляет собой олигонуклеотид, не содержащий не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления эталонный олигонуклеотид не содержит n001. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов, не содержащую не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов, не содержащих n001. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии можно использовать при более низких единичных или суммарных дозах и/или можно применять с меньшим количеством доз и/или более длительными интервалами между введениями доз (например, для достижения сопоставимых или лучших эффектов) по сравнению с эталонными технологиями. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут обеспечивать длительную продолжительность редактирования. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии после введения могут обеспечивать формы активности, например, редактирование мишеней, на определенных уровнях или выше (например, уровнях, применимых и/или достаточных для обеспечения определенных биологических и/или терапевтических эффектов) в течение периода времени, например, составляющего приблизительно или по меньшей мере приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60 или больше дней или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 месяцев после последней дозы. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают низкую токсичность. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии можно использовать при более высоких единичных или суммарных дозах и/или можно применять с большим количеством доз и/или более короткими интервалами между введениями доз (например, для достижения лучших эффектов) по сравнению с эталонными технологиями. В некоторых вариантах осуществления суммарная доза может быть введена в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная доза может быть введена в виде двух или более однократных доз. В некоторых вариантах осуществления суммарная доза, вводимая в виде однократной дозы, может обеспечивать более высокие максимальные уровни редактирования по сравнению с введением в виде двух или более однократных доз.

[001092] В некоторых случаях пациенты, которым ввели олигонуклеотид в виде лекарственного препарата, могут испытывать определенные побочные эффекты или

нежелательные эффекты, в том числе тромбоцитопению, почечную токсичность, гломерулонефрит и/или аномалии свертывания крови; генотоксичность, токсичность повторных доз в органах-мишенях и патологические эффекты; взаимосвязи воздействия и дозозависимого ответа; хроническую токсичность; ювенильную токсичность; репродуктивную и связанную с развитием токсичность; сердечно-сосудистую безопасность; реакции в месте инъекции; эффекты системы комплемента, связанные с цитокиновым ответом; иммуногенность и/или канцерогенность. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство вводят для противодействия побочному эффекту или нежелательному эффекту введения олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления конкретный однонитевой олигонуклеотид для сайт-направленного редактирования нуклеотида в последовательности РНК-мишени может иметь пониженную способность вызывать побочный эффект или нежелательный эффект по сравнению с другим однонитевым олигонуклеотидом для сайт-направленного редактирования нуклеотида в последовательности РНК-мишени.

[001093] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство можно вводить пациенту с целью контроля или облегчения одного или нескольких побочных эффектов или нежелательных эффектов, ассоциированных с введением олигонуклеотида.

[001094] В некоторых вариантах осуществления пациенту можно вводить олигонуклеотид и одно или несколько дополнительных терапевтических средств (в любом порядке), где дополнительное терапевтическое средство можно вводить пациенту с целью контроля или облегчения одного или нескольких побочных эффектов или нежелательных эффектов, ассоциированных с введением олигонуклеотида.

[001095] В некоторых вариантах осуществления пациенту можно вводить олигонуклеотид и одно или несколько дополнительных терапевтических средств (в любом порядке), где дополнительное терапевтическое средство можно вводить пациенту с целью контроля или облегчения одного или нескольких побочных эффектов или нежелательных эффектов, ассоциированных с введением олигонуклеотида.

[001096] В некоторых вариантах осуществления пациенту можно вводить олигонуклеотид и одно или несколько дополнительных терапевтических средств (в любом порядке), где дополнительное терапевтическое средство можно вводить пациенту с целью контроля или облегчения одного или нескольких побочных эффектов или нежелательных эффектов, ассоциированных с введением олигонуклеотида, и где олигонуклеотид действует посредством любого биохимического механизма, включая без ограничения снижение уровня, экспрессии и/или активности гена-мишени или продукта этого гена,

увеличение или уменьшение пропуска одного или нескольких экзонов в мРНК гена-мишени, ADAR-опосредованное дезаминирование, механизм, опосредованный РНКазой H, механизм, опосредованный стерическим затруднением, и/или механизм, опосредованный РНК-интерференцией, где олигонуклеотид является одно- или двухнитевым.

[001097] В некоторых вариантах осуществления пациенту можно вводить композицию на основе олигонуклеотидов и одно или несколько дополнительных терапевтических средств (в любом порядке), где дополнительное терапевтическое средство можно вводить пациенту с целью контроля или облегчения одного или нескольких побочных эффектов или нежелательных эффектов, ассоциированных с введением композиции на основе олигонуклеотидов, и где композиция на основе олигонуклеотидов может характеризоваться контролируемой хиральностью или содержит по меньшей мере одну межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью (в том числе без ограничения фосфотиоатную связь с контролируемой хиральностью).

[001098] Редактирование аденозина может оказывать благоприятный эффект на различные состояния, нарушения или заболевания , в том числе те, которые ассоциированы с мутацией по типу замены G на A, например, муковисцидоз, синдром Гурлер, дефицит альфа-1-антитрипсина (A1AT), болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, альбинизм, боковой амиотрофический склероз, астму, β-талассемию, CADASIL-синдром, болезнь Шарко-Мари-Тута, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), дистальную спинальную мышечную атрофию (DSMA), мышечную дистрофию Дюшенна/Беккера, дистрофический буллезный эпидермолиз, буллезный эпидермолиз, болезнь Фабри, нарушения, ассоциированные с фактором V с лейденовской мутацией, семейный аденоматоз, полипоз, галактоземию, болезнь Гоше, нарушения, ассоциированные с глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой, гемофилию, наследственный гемохроматоз, синдром Хантера, болезнь Хантингтона, воспалительное заболевание кишечника (IBD), синдром наследственной полиагглютинации, врожденный амавроз Лебера, синдром Леша-Нихана, синдром Линча, синдром Марфана, мукополисахаридоз, мышечную дистрофию, миотоническую дистрофию I и II типов, нейрофиброматоз, болезнь Ниманна-Пика типа A, B и C, рак, связанный с NY-eso1, синдром Пейтца-Йегерса, фенилкетонурию, болезнь Помпе, первичную цилиарную болезнь, нарушения, связанные с мутациями гена протромбина, такими как мутация гена протромбина G20210A, легочную гипертензию, пигментный ретинит, болезнь Сандхоффа, синдром тяжелого комбинированного иммунодефицита (SCID), серповидно-клеточную анемию, спинальную мышечную атрофию, болезнь Штаргардта, болезнь Тея-Сакса, синдром

Ашера, Х-сцепленный иммунодефицит, синдром Штурге-Вебера и различные виды рака. Определенные состояния, нарушения или заболевания описаны в WO 2020/154344, WO 2020/154343, WO 2020/154342, WO 2020/165077, WO 2020/201406, WO 2020/216637 или WO 2020/252376.

[001099] В некоторых вариантах осуществления состояние, нарушение или заболевание представляет собой дефицит альфа-1-антитрипсина (A1AT) (AATD).

[001100] Дефицит альфа-1-антитрипсина (A1AT) (AATD) представляет собой генетическое заболевание, которое, как сообщается, вызывается дефектами гена SERPINA1 (также известного как PI; AIA; AAT; PI1; A1AT; PR02275 и альфа-1AT). Тяжелый дефицит A1AT ассоциирован с различными фенотипами, включая легочные и печеночные фенотипы.

[001101] Как сообщается, дефицит A1AT является одним из наиболее распространенных генетических заболеваний у людей североевропейского происхождения. Распространенность тяжелого дефицита A1AT только в США составляет 80000-100000 человек. По оценкам, аналогичные цифры наблюдаются и в ЕС. По оценкам, во всем мире число людей с тяжелым дефицитом A1AT составляет 3 миллиона человек. Дефицит A1AT вызывает эмфизему, при этом эмфизема развивается у субъектов на третьем или четвертом десятилетии жизни. Дефицит A1AT может также вызывать печеночную недостаточность и гепатоцеллюлярную карциному, при этом у до 30% субъектов с тяжелым дефицитом A1AT развивается значительное заболевание печени, в том числе цирроз, фульминантная печеночная недостаточность и гепатоцеллюлярная карцинома.

[001102] Мутация (т. е. c.1024G>A) в гене SERPINA1 приводит к замене глутамата на лизин в положении аминокислоты 342 (E342K, "Z-мутация") зрелого белка A1AT. Эта миссенс-мутация влияет на конформацию и секрецию белка, что приводит к снижению уровней циркулирующего A1AT. Аллели, несущие Z-мутацию, обозначаются как аллели PiZ. Субъекты, гомозиготные по аллелю PiZ, называются носителями PiZZ и экспрессируют 10-15% от нормального уровня сывороточного A1AT. Приблизительно 95% субъектов с симптомами дефицита A1AT имеют генотип PiZZ. Субъекты, гетерозиготные по Z-мутации, называются субъектами с мутацией PiMZ и экспрессируют 60% от нормального уровня сывороточного A1AT. Из всех диагностированных 90% пациентов с тяжелым дефицитом A1AT имеют ZZ-мутацию. Приблизительно от 30000 до 50000 индивидуумов в США имеют генотип PiZZ.

[001103] Патофизиологические особенности дефицита A1AT могут варьироваться в зависимости от пораженного органа. Сообщается, что заболевание печени обусловлено

механизмом приобретения функции. Аномально свернутый A1AT, особенно Z-тип A1AT (Z-AT), агрегирует и полимеризуется в гепатоцитах. Включения A1AT обнаруживаются у субъектов PiZZ и, как полагают, вызывают цирроз и в некоторых случаях гепатоцеллюлярную карциному. Свидетельство роли механизма приобретения функции при заболевании печени подтверждается нулевыми гомозиготами. У таких субъектов не продуцируется A1AT и не развиваются включения в гепатоцитах и заболевание печени.

[001104] Сообщается, что дефицит A1AT приводит к заболеванию печени у до приблизительно 50% субъектов с дефицитом A1AT и приводит к тяжелому заболеванию печени у до приблизительно 30% субъектов. Заболевание печени может проявляться как: (a) цирроз в детском возрасте, который проходит самостоятельно, (b) тяжелый цирроз в детском или взрослом возрасте, который требует трансплантации печени или приводит к смерти, и (c) гепатоцеллюлярная карцинома, которая часто приводит к смерти. Как сообщается, начало проявления заболевания печени является бимодальным, преимущественно поражая детей или взрослых. Заболевание в детском возрасте во многих случаях является самоограничивающимся, но может приводить к конечной стадии — смертельному циррозу. Сообщается, что у до приблизительно 18% субъектов с генотипом PiZZ в детстве могут развиваться клинически значимые аномалии печени. Сообщается, что у примерно 2% субъектов с PiZZ развивается тяжелый цирроз печени, приводящий к смерти в детском возрасте (Sveger 1988; Volpert 2000). Заболевания печени с началом во взрослом возрасте могут поражать субъектов со всеми генотипами, но у субъектов с генотипом PiZZ они проявляются раньше. Сообщается, что у примерно 2-10% субъектов с дефицитом A1AT развивается заболевание печени с началом во взрослом возрасте.

[001105] Заболевание легких, ассоциированное с дефицитом A1AT, в настоящее время лечат путем внутривенного введения человеческого белка, заменяющего A1AT, но помимо того, что это дорого и требует частых инъекций на протяжении всей жизни субъекта, этот подход эффективен лишь частично. Субъектов с дефицитом AIAT при гепатоцеллюлярной карциноме в настоящее время лечат с помощью химиотерапии и хирургического вмешательства, но не существует удовлетворительного подхода для предупреждения потенциально смертельных проявлений дефицита A1AT в печени.

[001106] Среди прочего, в настоящем изобретении раскрывается необходимость в улучшенном лечении дефицита A1AT, например, в том числе его проявлений в печени и легких. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии для предупреждения или лечения состояний, нарушений или заболеваний, ассоциированных с дефицитом альфа-1-антитрипсина (A1AT), например, путем

предоставления олигонуклеотидов и/или композиций, которые могут превращать мутантный A в I, который может быть считан как G в ходе трансляции белка, и таким образом корректировать мутацию по типу замены G на A для трансляции белка. Среди прочего, изменение SERPINA1 в одном или нескольких гепатоцитах может предупреждать прогрессирование заболевания печени у субъектов с дефицитом A1AT путем снижения или устранения продуцирования токсичного Z-белка (Z-AAT). В определенных вариантах осуществления продуцирование Z-белка устраняют или уменьшают путем использования представленных технологий. В определенных вариантах осуществления заболевание излечивается, не прогрессирует или характеризуется замедленным прогрессированием по сравнению с субъектом, не получавшим терапию.

[001107] В некоторых вариантах осуществления сообщалось о двойственных патологиях AATD в печени и легком. В некоторых вариантах осуществления сообщалось, что неспособность секретировать полимеризованный Z-ATT приводит, например, к повреждению/циррозу печени. В некоторых вариантах осуществления одно или оба легких доступны для непроверенных протеаз, которые в некоторых вариантах осуществления приводят к воспалению и повреждению легкого. Многие пациенты (например, согласно сообщениям ~200000 в США и ЕС) имеют гомозиготный генотип ZZ, который, как сообщается, ассоциирован с наиболее распространенной формой тяжелого AATD. Сообщалось, что одобренные виды терапии обеспечивают умеренное повышение уровней циркулирующего AAT дикого типа у пациентов с легочной патологией, и не существует видов терапии, которые решают проблему печеночной патологии. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают повышение или восстановление экспрессии, уровней, свойств и/или форм активности AAT дикого типа в печени. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии нацеливаются на печень, например, благодаря включению в состав олигонуклеотидов фрагментов, нацеливающихся на печень (например, лигандов, таких как GalNAc, нацеливающихся на рецепторы, экспрессируемые в печени). В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают восстановление, повышение или усиление физиологической регуляции AAT дикого типа в печени. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают снижение агрегации белков Z-AAT. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают восстановление, повышение или усиление физиологической регуляции AAT дикого типа в печени и снижение агрегации белков Z-AAT. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают повышение секреции в кровоток. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии

обеспечивают повышение уровня циркулирующего AAT дикого типа. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают повышение уровня циркулирующего связанного в легких AAT дикого типа. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают повышение или восстановление экспрессии, уровней, свойств и/или форм активности AAT дикого типа в легком. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают защиту легких от нежелательных протеаз. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают снижение или предупреждают появление воспаления и/или повреждения легкого. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии оказывают благоприятные эффекты как в печени, так и в легких. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает снижение или предупреждает появление повреждения или цирроза печени, а также обеспечивает снижение или предупреждает появление воспаления и/или повреждения легких. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды, например, содержащие определенные фрагменты, такие как лиганды (например, GalNAc), нацеливающиеся на рецепторы, экспрессируемые в печени, оказывают благоприятные эффекты в печени и в легких. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии оказывают благоприятные эффекты одновременно в печени и легких. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии решают проблему проявления AATD в легких и/или печени. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии решают проблему проявления AATD одновременно в легких и печени. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии включают применение конъюгированных с GalNAc олигонуклеотидов и композиций на их основе для обеспечения коррекции мутации основания РНК в мРНК, кодируемой аллелем Z SERPINA1, которая инициирует AATD. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии одновременно обеспечивают снижение агрегации мутантного неправильно свернутого белка альфа-1 и повышение уровней циркулирующего белка альфа-1-антитрипсина дикого типа, а также в некоторых вариантах осуществления решают проблему проявления AATD как в печени, так и в легких. В некоторых вариантах осуществления при использовании представленных технологий избегается риск постоянных нецелевых изменений в ДНК.

[001108] В определенных вариантах осуществления технологии,описанные в данном документе, могут обеспечивать селективное преимущество для выживания одного или нескольких обработанных гепатоцитов. В определенных вариантах осуществления клетка-мишень является модифицированной. В некоторых вариантах осуществления

клетки, обработанные с помощью технологий, описанных в данном документе, могут не продуцировать токсичный Z-белок. В некоторых вариантах осуществления пораженные клетки, которые не являются модифицированными, продуцируют токсичные Z-белки и могут подвергаться апоптозу на фоне стресса эндоплазматического ретикулума (ER), вызванного неправильным сворачиванием Z-белка. В определенных вариантах осуществления после лечения с помощью представленных технологий обработанные клетки выживают, а необработанные клетки погибают. Это селективное преимущество может приводить к окончательной колонизации гепатоцитами, большинство из которых будут составлять клетки с коррекцией SERPINA1.

[001109] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид при введении пациенту, страдающему состоянием, нарушением или заболеванием, ассоциированным с мутацией по типу замены G на A, или предрасположенному к нему, способен ослаблять по меньшей мере один симптом состояния, нарушения или заболевания и/или способен задерживать или предупреждать начало проявления, усугубление и/или уменьшать скорость и/или степень усугубления по меньшей мере одного симптома состояния, нарушения или заболевания, которое обусловлено мутацией по типу замены G на A в гене или продукте гена.

[001110] В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут обеспечивать редактирование двух или более сайтов в системе (например, клетке, ткани, органе, животном и т. д.) ("мультиплексное редактирование"). В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут нацеливаться на два или более сайта в одних и тех же транскриптах и обеспечивать их редактирование. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут нацеливаться на два или более различных транскрипта из одной и той же нуклеиновой кислоты либо из разных нуклеиновых кислот и обеспечивать их редактирование. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут нацеливаться на транскрипты из двух или более разных нуклеиновых кислот и обеспечивать их редактирование. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут нацеливаться на транскрипты из двух или более разных генов и обеспечивать их редактирование. В некоторых вариантах осуществления каждая из одновременно редактируемых мишеней независимо редактируется на биологически и/или терапевтически значимом уровне. В некоторых вариантах осуществления при мультиплексном редактировании одна или несколько или все мишени независимо редактируются на уровне, сопоставимом с редактированием, проводимым индивидуально в сопоставимых условиях. В некоторых вариантах осуществления мультиплексное редактирование проводят с использованием

двух или более отдельных композиций, каждая из которых независимо нацеливается на одну или более мишеней. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят с подходящими интервалами. В некоторых вариантах осуществления одну или несколько композиций вводят до или после введения одной или нескольких других композиций. В некоторых вариантах осуществления мультиплексное редактирование проводят с использованием одной композиции, например, композиции, содержащей две или более совокупности олигонуклеотидов, при этом совокупности нацеливаются на разные мишени. В некоторых вариантах осуществления каждая совокупность независимо нацеливается на другой аденозин. В некоторых вариантах осуществления каждая совокупность независимо нацеливается на другой транскрипт. В некоторых вариантах осуществления каждая совокупность независимо нацеливается на другой ген. В некоторых вариантах осуществления две или более совокупности могут нацеливаться на одну и ту же мишень, но совокупности вместе нацеливаются на желаемые мишени.

[001111] Как описано в данном документе, представленные технологии могут обеспечивать ряд преимуществ. Например, в некоторых вариантах осуществления представленные технологии являются более безопасными, чем технологии, действующие на ДНК, поскольку представленные технологии могут обеспечивать редактирование РНК, которое является как обратимым, так и настраиваемым (например, путем корректировки доз). В качестве дополнения и альтернативы, как показано в данном документе, представленные технологии могут обеспечивать высокие уровни редактирования в системах, экспрессирующих эндогенные белки ADAR, что позволяет избежать необходимости введения экзогенных белков в различных случаях. Кроме того, представленные технологии не требуют сложных олигонуклеотидов, которые зависят от вспомогательных носителей для доставки, таких как вирусные векторы или липидные наночастицы, используемые во многих других технологиях, особенно для применения вне клеточной культуры. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут обеспечивать специфичное для последовательности редактирование A на I в РНК с высокой эффективностью с использованием эндогенных ферментов ADAR и могут быть доставлены в различные системы, например, клетки, при отсутствии искусственных средств доставки.

[001112] Специалистам в данной области при прочтении настоящего раскрытия будет понятно, что представленные олигонуклеотиды и композиции на их основе могут быть доставлены с использованием ряда технологий согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды и композиции

могут быть доставлены посредством трансфекции или липофекции. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды и композиции могут быть доставлены при отсутствии вспомогательных средств доставки, таких как используемые при трансфекции или липофекции. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды и композиции могут быть доставлены посредством трансфекции или липофекции. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды и композиции на их основе доставляют посредством гимнотической доставки. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат дополнительные химические фрагменты, которые могут облегчать доставку. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительные химические фрагменты представляют собой или содержат лигандные фрагменты (например, *N*-ацетилгалактозамин (GalNAc)) для рецепторов (например, асиалогликопротеиновых рецепторов). В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды и композиции на их основе могут быть доставлены посредством GalNAc-опосредованной доставки.

[001113] Среди прочего, в настоящем изобретении представлены следующие иллюстративные варианты осуществления.

1. Олигонуклеотид, содержащий:

первый домен и

второй домен,

где:

первый домен содержит одну или несколько модификаций 2'-F;

второй домен содержит один или несколько сахаров, не имеющих модификации 2'-F.

2. Олигонуклеотид, содержащий модифицированные нуклеиновое основание, нуклеозид, сахар или межнуклеотидную связь, описанные в настоящем изобретении.

3. Олигонуклеотид, где приблизительно или по меньшей мере приблизительно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% всех сахаров представляют собой 2'-F-модифицированные сахара.

4. Олигонуклеотид, содержащий второй субдомен, описанный в настоящем изобретении.

5. Олигонуклеотид, содержащий один или несколько модифицированных сахаров и/или одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей, где олигонуклеотид содержит первый домен и второй домен, каждый из которых независимо содержит одно или несколько нуклеиновых оснований.

6. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где при приведении олигонуклеотида в контакт с нуклеиновой кислотой-мишенью, содержащей аденозин-мишень, в системе аденозин-мишень в нуклеиновой кислоте-мишени модифицируется.

7. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где при приведении олигонуклеотида в контакт с нуклеиновой кислотой-мишенью, содержащей аденозин-мишень, в системе уровень нуклеиновой кислоты-мишени снижается по сравнению с отсутствием продукта или присутствием эталонного олигонуклеотида.

8. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где при приведении олигонуклеотида в контакт с нуклеиновой кислотой-мишенью, содержащей аденозин-мишень, в системе сплайсинг нуклеиновой кислоты-мишени или ее продукта изменяется по сравнению с отсутствием олигонуклеотида или присутствием эталонного олигонуклеотида.

9. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где при приведении олигонуклеотида в контакт с нуклеиновой кислотой-мишенью, содержащей аденозин-мишень, в системе уровень продукта нуклеиновой кислоты-мишени изменяется по сравнению с отсутствием продукта или присутствием эталонного олигонуклеотида.

10. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 7-9, где нуклеиновая кислота-мишень является модифицированной.

11. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 6-10, где уровень продукта является повышенным, при этом продукт представляет собой нуклеиновую кислоту или кодируется нуклеиновой кислотой, которая в остальном идентична нуклеиновой кислоте-мишени, но аденозин-мишень является модифицированным.

12. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 6-10, где уровень продукта является повышенным, при этом продукт представляет собой нуклеиновую кислоту или кодируется нуклеиновой кислотой, которая в остальном идентична нуклеиновой кислоте-мишени, но аденозин-мишень заменен на инозин.

13. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 6-10, где уровень продукта является повышенным, при этом продукт представляет собой нуклеиновую кислоту или кодируется нуклеиновой кислотой, которая в остальном идентична нуклеиновой кислоте-мишени, но аденин в аденозине-мишени заменен на гуанин.

14. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 11-13, где продукт представляет собой белок.

15. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где аденозин-мишень является результатом мутации гуанина.

16. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где аденозин-мишень в большей степени ассоциирован с состоянием, нарушением или заболеванием, чем гуанин в том же положении.

17. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где аденозин-мишень ассоциирован с дефицитом альфа-1-антитрипсина (A1AT).

18. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где аденозин-мишень находится в гене SERPINA1 человека.

19. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где аденозин-мишень представляет собой мутацию 1024 G>A (E342K) в гене SERPINA1 человека.

20. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид способен образовывать двухнитевой комплекс с нуклеиновой кислотой-мишенью.

21. Олигонуклеотид согласно вариантам осуществления 6-20, где нуклеиновая кислота-мишень или ее часть представляет собой или содержит РНК.

22. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 6-21, где аденозин-мишень находится в РНК.

23. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 6-22, где аденозин-мишень является модифицированным, и модификация представляет собой или включает дезаминирование аденозина-мишени.

24. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 6-23, где аденозин-мишень является модифицированным, и модификация представляет собой или включает превращение аденозина-мишени в инозин.

25. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 6-24, где модификации способствует белок ADAR.

26. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 6-25, где система представляет собой систему *in vitro* или *ex vivo*, содержащую белок ADAR.

27. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 6-25, где система представляет собой или содержит клетку, которая содержит или экспрессирует белок ADAR.

28. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 6-25, где система представляет собой субъекта, содержащего клетку, которая содержит или экспрессирует белок ADAR.

29. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 25-28, где белок ADAR представляет собой ADAR1.

30. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 25-28, где белок ADAR представляет собой ADAR2.

31. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид имеет длину приблизительно 10-200 (например, приблизительно 10-20, 10-30, 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-120, 10-150, 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-120, 20-150, 20-200, 25-30, 25-40, 25-50, 25-60, 25-70, 25-80, 25-90, 25-100, 25-120, 25-150, 25-200, 30-40, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 30-120, 30-150, 30-200, 10, 20, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 60 и т. д.) нуклеиновых оснований.

32. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид имеет длину приблизительно 26-35 нуклеиновых оснований.

33. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид имеет длину приблизительно 26 нуклеиновых оснований.

34. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид имеет длину приблизительно 27 нуклеиновых оснований.

35. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид имеет длину приблизительно 28 нуклеиновых оснований.

36. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид имеет длину приблизительно 29 нуклеиновых оснований.

37. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид имеет длину приблизительно 30 нуклеиновых оснований.

38. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид имеет длину приблизительно 31 нуклеиновое основание.

39. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид имеет длину приблизительно 32 нуклеиновых основания.

40. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид имеет длину приблизительно 33 нуклеиновых основания.

41. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид имеет длину приблизительно 34 нуклеиновых основания.

42. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид имеет длину приблизительно 35 нуклеиновых оснований.

43. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты-мишени, содержащей аденозин-мишень, с 0-10 (например, 0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 0-5, 0-6, 0-7, 0-8, 0-9, 0-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9,

1-10, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) ошибочными спариваниями оснований, которые не являются уотсон-криковскими парами оснований.

44. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 43, где одно или несколько ошибочных спариваний оснований независимо представляют собой неоднозначные спаривания оснований.

45. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 43-44, где комплементарность составляет приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.).

46. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 43-44, где комплементарность составляет приблизительно 90-100% или приблизительно 95-100%.

47. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 43-44, где комплементарность составляет 100%.

48. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 43-44, где комплементарность составляет 100%, за исключением нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину).

49. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид содержит первый домен и второй домен.

50. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен имеет длину приблизительно 2-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д.) нуклеиновых оснований.

51. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен имеет длину приблизительно 10-25 нуклеиновых оснований.

52. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен имеет длину приблизительно 15 нуклеиновых оснований.

53. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен содержит одно или несколько (например, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) ошибочных спариваний оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

54. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

первый домен содержит два или более ошибочных спаривания оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

55. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-50, где первый домен содержит одно и не более чем одно ошибочное спаривание оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

56. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-50, где первый домен содержит два и не более чем два ошибочных спаривания оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

57. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен содержит одну или несколько (например, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) выпуклостей при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

58. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 57, где каждая выпуклость независимо содержит одну или несколько пар оснований, которые не являются уотсон-криковскими или неоднозначными парами оснований.

59. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен содержит одну или несколько (например, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) неоднозначных пар оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

60. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен содержит две или более неоднозначные пары оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

61. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен содержит две и не более чем две неоднозначные пары оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

62. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-50, где первый домен является полностью комплементарным нуклеиновой кислоте-мишени.

63. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25,

30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) сахаров с модификацией 2'-F.

64. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в первом домене независимо содержат модификацию 2'-F.

65. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в первом домене независимо содержат модификацию 2'-F.

66. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 30-70% (например, приблизительно 30-60%, 30-50% или приблизительно 30%, 40%, 50%, 60% или 70%) сахаров в первом домене независимо содержат модификацию 2'-F.

67. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не более чем приблизительно 1-95% (например, не более чем приблизительно 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и т. д.) сахаров в первом домене содержат 2'-OMe.

68. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 30-70% (например, приблизительно 30-60%, 30-50% или приблизительно 30%, 40%, 50%, 60% или 70%) сахаров в первом домене содержат 2'-OMe.

69. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не более чем приблизительно 50% сахаров в первом домене содержат 2'-OMe.

70. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не более чем приблизительно 1-95% (например, не более чем приблизительно 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и т. д.) сахаров в первом домене содержат 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

71. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

приблизительно 30-70% (например, приблизительно 30-60%, 30-50% или приблизительно 30%, 40%, 50%, 60% или 70%) сахаров в первом домене содержат 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

72. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не более чем приблизительно 50% сахаров в первом домене содержат 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

73. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не более чем приблизительно 1-95% (например, не более чем приблизительно 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и т. д.) сахаров в первом домене содержат 2'-OR.

74. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 30-70% (например, приблизительно 30-60%, 30-50% или приблизительно 30%, 40%, 50%, 60% или 70%) сахаров в первом домене содержат 2'-OR, где R не представляет собой −H.

75. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не более чем приблизительно 50% сахаров в первом домене содержат 2'-OR.

76. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

77. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-MOE.

78. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-OMe.

79. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первые приблизительно 1-5, например 1, 2, 3, 4 или 5, сахаров с 5'-конца первого домена независимо представляют собой 2'-OR-модифицированные сахара, где R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

80. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первые приблизительно 1-5, например 1, 2, 3, 4 или 5, сахаров с 5'-конца первого домена

независимо представляют собой 2’-MOE-модифицированный сахар.

81. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2’-$N(R)_2$, где каждый R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

82. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2’-NH_2.

83. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) сахаров LNA.

84. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) ациклических сахаров (например, сахаров UNA).

85. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2’-F.

86. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) сахаров, содержащих 2’-OH.

87. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) сахаров, содержащих два 2’-H.

88. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-75, где ни один сахар в первом домене не содержит 2’-OR.

89. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-75, где ни один сахар в первом домене не содержит 2’-OMe.

90. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-75, где ни один сахар в первом домене не содержит 2’-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

91. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-75, где каждый

сахар в первом домене содержит 2’-F.

92. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных межнуклеотидных связей.

93. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) межнуклеотидных связей в первом домене представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

94. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) межнуклеотидных связей в первом домене представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

95. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную межнуклеотидную связь.

96. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

97. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или нейтральную межнуклеотидную связь.

98. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен содержит одну или несколько фосфотиоатных межнуклеотидных связей.

99. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

первый домен содержит 1, 2, 3, 4 или 5 не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей.

100. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между первым и вторым нуклеозидами первого домена представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

101. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между последним и вторым с конца нуклеозидами первого домена представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

102. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в первом домене характеризуются контролируемой хиральностью.

103. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в первом домене характеризуются контролируемой хиральностью.

104. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между первым и вторым нуклеозидами первого домена характеризуется контролируемой хиральностью.

105. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между последним и вторым с конца нуклеозидами первого домена характеризуется контролируемой хиральностью.

106. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо представляет собой межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью.

107. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или

приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в первом домене представляют собой *S*p.

108. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в первом домене представляют собой *S*p.

109. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая хиральная межнуклеотидная связь в первом домене представляет собой *S*p.

110. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-108, где межнуклеотидная связь между первым и вторым нуклеозидами первого домена представляет собой *R*p.

111. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-108 и 110, где межнуклеотидная связь между последним и вторым с конца нуклеозидами первого домена представляет собой *R*p.

112. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая межнуклеотидная связь в первом домене независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь.

113. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-111, где первый домен содержит одну или несколько природных фосфатных связей.

114. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен может привлекать белок ADAR к нуклеиновой кислоте-мишени, или способствует его привлечению, или участвует в его привлечении.

115. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен может обеспечивать взаимодействие белка ADAR с нуклеиновой кислотой-мишенью, способствует этому взаимодействию или участвует в этом взаимодействии.

116. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен контактирует с РНК-связывающим доменом (RBD) ADAR.

117. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен по сути не контактирует со вторым RBD-доменом ADAR.

118. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

первый домен по сути не контактирует с каталитическим доменом ADAR, который обладает дезаминазной активностью.

119. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен имеет длину приблизительно 2-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д.) нуклеиновых оснований.

120. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен имеет длину приблизительно 1-7 нуклеиновых оснований.

121. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен имеет длину приблизительно 5-15 нуклеиновых оснований.

122. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен имеет длину приблизительно 10-25 нуклеиновых оснований.

123. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен имеет длину приблизительно 15 нуклеиновых оснований.

124. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит одно или несколько (например, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) ошибочных спариваний оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

125. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит два или более ошибочных спаривания оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

126. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-119, где второй домен содержит одно и не более чем одно ошибочное спаривание оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

127. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-119, где второй домен содержит два и не более чем два ошибочных спаривания оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

128. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит одну или несколько (например, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) выпуклостей при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

129. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 128, где каждая выпуклость независимо содержит одну или несколько пар оснований, которые не являются уотсон-криковскими или неоднозначными парами оснований.

130. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит одну или несколько (например, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) неоднозначных пар оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

131. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит две или более неоднозначные пары оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

132. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит две и не более чем две неоднозначные пары оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

133. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-119, где второй домен является полностью комплементарным нуклеиновой кислоте-мишени.

134. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит нуклеозид, противоположный аденозину-мишени при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

135. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 134, где противоположное нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный или защищенный U или представляет собой необязательно замещенный или защищенный таутомер U.

136. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 134, где противоположное нуклеиновое основание представляет собой U.

137. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 134, где противоположное нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный или защищенный C или представляет собой необязательно замещенный или защищенный таутомер C.

138. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 134, где противоположное нуклеиновое основание представляет собой C.

139. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 134, где противоположное нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный или защищенный A или представляет собой необязательно замещенный или защищенный таутомер A.

140. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 134, где противоположное нуклеиновое основание представляет собой A.

141. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 134, где противоположное нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенное или защищенное нуклеиновое основание псевдоизоцитозин или представляет собой необязательно замещенный или защищенный таутомер нуклеинового основания псевдоизоцитозина.

142. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 134, где противоположное нуклеиновое основание представляет собой нуклеиновое основание псевдоизоцитозин.

143. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид содержит нуклеиновое основание BA, при этом BA представляет собой или содержит кольцо BA или его таутомер, при этом кольцо BA представляет собой необязательно замещенное 5-20-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее 0-10 гетероатомов.

144. Олигонуклеотид, где олигонуклеотид содержит нуклеиновое основание BA, при этом BA представляет собой или содержит кольцо BA или его таутомер, при этом кольцо BA представляет собой необязательно замещенное 5-20-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее 0-10 гетероатомов.

145. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 134, где нуклеиновое основание представляет собой BA, при этом BA представляет собой или содержит кольцо BA или его таутомер, при этом кольцо BA представляет собой необязательно замещенное 5-20-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее 0-10 гетероатомов.

146. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-145, где BA имеет более слабые водородные связи с аденином-мишенью в аденозине по сравнению с U.

147. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-146, где BA образует меньше водородных связей с аденином-мишенью в аденозине по сравнению с U.

148. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-147, где BA образует одну или несколько водородных связей с одним или несколькими аминокислотными остатками в ADAR, при этом данные остатки образуют одну или несколько водородных связей с U, противоположным аденозину-мишени.

149. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-148, где BA образует одну или несколько водородных связей с каждым аминокислотным остатком ADAR, который образует одну или несколько водородных связей с U, противоположным аденозину-мишени.

150. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо BA содержит $===X^2===X^3===$.

151. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо BA содержит $===X^2===X^3===X^4===$.

152. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо BA содержит $-X^1(===)===X^2===X^3===$.

153. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо BA содержит $-X^1(===)===X^2===X^3===X^4===$.

154. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-153, где кольцо BA имеет структуру формулы BA-I.

155. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-153, где кольцо BA имеет структуру формулы BA-I-a.

156. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-153, где кольцо BA имеет структуру формулы BA-I-b.

157. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-153, где кольцо BA имеет структуру формулы BA-II.

158. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-153, где кольцо BA имеет структуру формулы BA-II-a.

159. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-153, где кольцо BA имеет структуру формулы BA-II-b.

160. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-153, где кольцо BA имеет структуру формулы BA-III.

161. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-153, где кольцо BA имеет структуру формулы BA-III-a.

162. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-153, где кольцо BA имеет структуру формулы BA-III-b.

163. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-162, где каждый из X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, $X^{1'}$, $X^{2'}$, $X^{3'}$, $X^{4'}$, $X^{5'}$, $X^{6'}$ и $X^{7'}$ является независимо и необязательно замещенным, если он представляет собой $-CH=$, $-C(OH)=$, $-C(-NH_2)=$, $-CH_2-$, $-C(=NH)-$ или $-NH-$.

164. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-163, где X^1 представляет собой $-N(-)-$.

165. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-163, где X^1 представляет собой $-C(-)=$.

166. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-165, где X^2 представляет собой $-C(O)-$.

167. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-166, где X^3

представляет собой −NR’−.

168. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-167, где X^3 представляет собой необязательно замещенный −NH−.

169. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-167, где X^3 представляет собой −NH−.

170. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-169, где X^4 представляет собой $-C(R^{B4})=$, $-C(-N(R^{B4})_2)=$, $-C(R^{B4})_2-$ или $-C(=NR^{B4})-$.

171. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-169, где X^4 представляет собой $-C(R^{B4})=$.

172. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-169, где X^4 представляет собой необязательно замещенный −CH=.

173. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-169, где X^4 представляет собой −CH=.

174. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-169, где X^4 представляет собой $-C(-N(R^{B4})_2)=$.

175. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-169, где X^4 представляет собой необязательно замещенный $-C(-NH_2)=$.

176. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-169, где X^4 представляет собой $-C(-NH_2)=$.

177. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-169, где X^4 представляет собой $-C(-CHNR_2)=$.

178. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-169, где X^4 представляет собой $-C(-N=CHN(CH_3)_2)=$.

179. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-169, где X^4 представляет собой −C(−NHR’)=.

180. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-169, где X^4 представляет собой $-C(R^{B4})_2-$.

181. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-169, где X^4 представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$.

182. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-169, где X^4 представляет собой $-CH_2-$.

183. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-169, где X^4 представляет собой необязательно замещенный −C(=NH)−.

184. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-169, где X^4 представляет собой $-C(=NR^{B4})-$.

185. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-169, где X^4 представляет собой −C(O)=, где атом кислорода является более слабым акцептором водородной связи, чем соответствующий −C(O)− в U.

186. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-169, где X^4 представляет собой −C(O)=, где атом кислорода образует внутримолекулярную водородную связь.

187. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 150-169, где X^4 представляет собой −C(O)=, где атом кислорода образует водородную связь с атомом водорода в том же нуклеиновом основании.

188. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 157-187, где X^5 представляет собой $-C(R^{B5})_2-$.

189. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 157-187, где X^5 представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$.

190. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 157-187, где X^5 представляет собой $-CH_2-$.

191. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 157-187, где X^5 представляет собой $-C(R^{B5})=$.

192. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 157-187, где X^5 представляет собой необязательно замещенный $-C(-NO_2)=$.

193. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 157-187, где X^5 представляет собой необязательно замещенный −CH=.

194. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 157-187, где X^5 представляет собой −CH=.

195. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 157-187, где X^5 представляет собой $-C(-L^{B5}-R^{B51})=$, где R^{B51} представляет собой −R', $-N(R')_2$, −OR' или −SR'.

196. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 157-187, где X^5 представляет собой $-C(-L^{B5}-R^{B51})=$, где R^{B51} представляет собой $-N(R')_2$, −OR' или −SR'.

197. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 157-187, где X^5 представляет собой $-C(-L^{B5}-R^{B51})=$, где R^{B51} представляет собой −NHR'.

198. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 195-197, где L^{B5} представляет собой или содержит −C(O).

199. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 157-187, где X^5 представляет собой −N=.

200. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 197-198, где X^4

представляет собой −C(O)=, где атом кислорода образует водородную связь с атомом водорода из −NHR', −OH или −SH в R^{B51}.

201. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-153, где кольцо BA имеет структуру формулы BA-IV.

202. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-153, где кольцо BA имеет структуру формулы BA-IV-a.

203. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-153, где кольцо BA имеет структуру формулы BA-IV-b.

204. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-153, где кольцо BA имеет структуру формулы BA-V.

205. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-153, где кольцо BA имеет структуру формулы BA-V-a.

206. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-153, где кольцо BA имеет структуру формулы BA-V-b.

207. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-153, где кольцо BA имеет структуру формулы BA-VI.

208. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 201-207, где каждый из X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, $X^{1'}$, $X^{2'}$, $X^{3'}$, $X^{4'}$, $X^{5'}$, $X^{6'}$ и $X^{7'}$ является независимо и необязательно замещенным, если он представляет собой −CH=, −C(OH)=, $-C(-NH_2)=$, $-CH_2-$, −C(=NH)− или −NH−.

209. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 201-208, где X^1 представляет собой −N(−)−.

210. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 201-208, где X^1 представляет собой −C(−)=.

211. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 201-210, где X^2 представляет собой необязательно замещенный −CH=.

212. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 201-210, где X^2 представляет собой −CH=.

213. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 201-210, где X^2 представляет собой −C(O)−.

214. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 201-213, где X^3 представляет собой −NR'−.

215. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 201-213, где X^3 представляет собой необязательно замещенный −NH−.

216. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 201-213, где X^3

представляет собой −NH−.

217. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 201-216, где кольцо BA^A является 5-членным.

218. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 201-216, где кольцо BA^A является 6-членным.

219. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 201-218, где кольцо BA^A представляет собой необязательно замещенное кольцо с 1-3 гетероатомами.

220. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 219, где гетероатом представляет собой азот.

221. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 219-220, где кольцо BA^A содержит два атома азота.

222. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 219-220, где гетероатом представляет собой кислород.

223. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 160-222, где X^6 представляет собой $-C(R^{B6})=$, $-C(OR^{B6})=$, $-C(R^{B6})_2-$ или $-C(O)-$.

224. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 160-222, где X^6 представляет собой $-C(R)=$, $-C(R)_2-$ или $-C(O)-$.

225. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 160-222, где X^6 представляет собой необязательно замещенный $-CH=$.

226. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 160-222, где X^6 представляет собой $-CH=$.

227. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 160-222, где X^6 представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$.

228. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 160-222, где X^6 представляет собой $-CH_2-$.

229. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 160-222, где X^6 представляет собой $-C(O)-$.

230. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 134-149, где кольцо BA содержит $===X^{4'}===X^{5'}===$.

231. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149 или 230, где кольцо BA имеет структуру формулы BA-VI.

232. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 230, где $X^{1'}$ представляет собой $-N(-)-$.

233. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 230, где $X^{1'}$ представляет собой $-C(-)=$.

234. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-233, где $X^{2'}$ представляет собой −C(O)−.

235. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-233, где $X^{2'}$ представляет собой необязательно замещенный −CH=.

236. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-233, где $X^{2'}$ представляет собой −CH=.

237. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-233, где $X^{2'}$ представляет собой −C(−)=.

238. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-236, где $X^{3'}$ представляет собой −NR'−.

239. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-236, где $X^{3'}$ представляет собой необязательно замещенную −NH−.

240. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-236, где $X^{3'}$ представляет собой −NH−.

241. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-236, где $X^{3'}$ представляет собой −N=.

242. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-241, где $X^{4'}$ представляет собой −C(O)=.

243. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-241, где $X^{4'}$ представляет собой $-C(OR^{B4'})=$.

244. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-241, где $X^{4'}$ представляет собой $-C(R^{B4'})=$.

245. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-241, где $X^{4'}$ представляет собой необязательно замещенный −CH=.

246. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-241, где $X^{4'}$ представляет собой −CH=.

247. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-241, где $X^{4'}$ представляет собой $-C(-N(R^{B4'})_2)=$.

248. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-241, где $X^{4'}$ представляет собой необязательно замещенный $-C(-NH_2)=$.

249. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-241, где $X^{4'}$ представляет собой $-C(-NH_2)=$.

250. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-241, где $X^{4'}$ представляет собой $-C(-N=CHN(CH_3)_2)=$.

251. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-241, где $X^{4'}$

представляет собой −C(−NC(O)R')=.

252. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-251, где $X^{5'}$ представляет собой необязательно замещенный −NH−.

253. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-251, где $X^{5'}$ представляет собой −NH−.

254. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-251, где $X^{5'}$ представляет собой −N=.

255. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-251, где $X^{5'}$ представляет собой $-C(R^{B5'})=$.

256. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-251, где $X^{5'}$ представляет собой необязательно замещенный −CH=.

257. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-251, где $X^{5'}$ представляет собой −CH=.

258. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-257, где $X^{6'}$ представляет собой $-C(R^{B6'})=$.

259. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-257, где $X^{6'}$ представляет собой необязательно замещенный −CH=.

260. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-257, где $X^{6'}$ представляет собой −CH=.

261. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-257, где $X^{6'}$ представляет собой −C(O)=.

262. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-257, где $X^{6'}$ представляет собой $-C(OR^{B6'})=$.

263. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-257, где $X^{6'}$ представляет собой −C(OR')=.

264. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-263, где $X^{7'}$ представляет собой $-C(R^{B7'})=$.

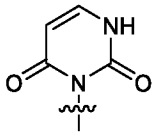
265. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-263, где $X^{7'}$ представляет собой необязательно замещенный −CH=.

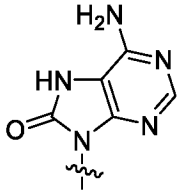
266. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-263, где $X^{7'}$ представляет собой −CH=.

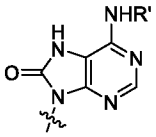
267. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-263, где $X^{7'}$ представляет собой необязательно замещенный −NH−.

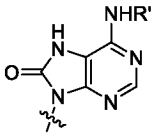
268. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-263, где $X^{7'}$ представляет собой −NH−.

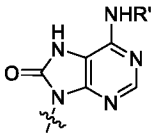
269. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 230-263, где $X^{7'}$ представляет собой −N=.

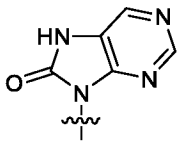
270. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо BA представляет собой  .

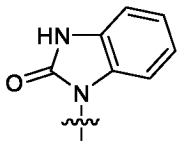
271. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо BA представляет собой  .

272. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо BA представляет собой  .

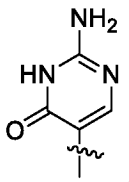
273. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо BA представляет собой  , где R’ представляет собой −C(O)R.

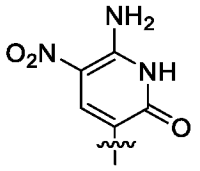
274. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо BA представляет собой  , где R’ представляет собой −C(O)Ph.

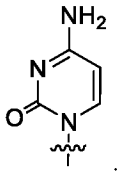
275. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо BA представляет собой  .

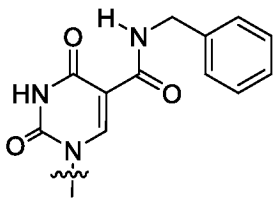
276. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо BA представляет собой  .

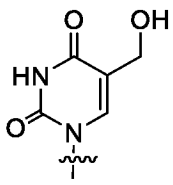
277. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо

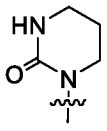
BA представляет собой  .

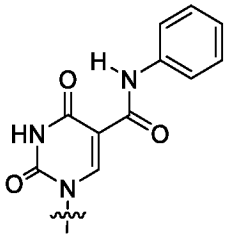
278. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо BA представляет собой  .

279. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо BA представляет собой  .

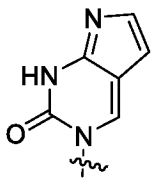
280. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо BA представляет собой  .

281. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо BA представляет собой  .

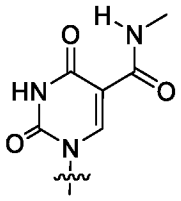
282. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо BA представляет собой  .

283. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо BA представляет собой  .

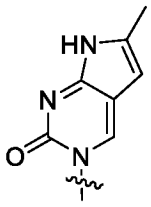
284. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо

BA представляет собой  .

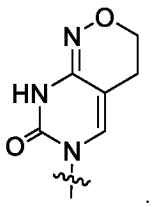
285. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо

BA представляет собой  .

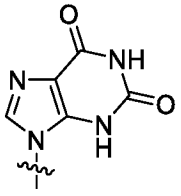
286. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо

BA представляет собой  .

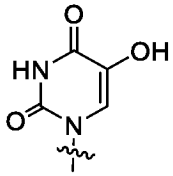
287. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо

BA представляет собой  .

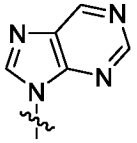
288. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо

BA представляет собой  .

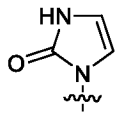
289. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо

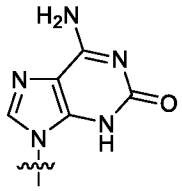
BA представляет собой  .

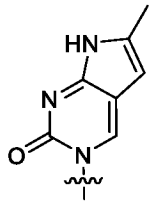
290. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо

BA представляет собой  .

291. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо

BA представляет собой  .

292. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо BA представляет собой  .

293. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-149, где кольцо BA представляет собой  .

294. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-293, где нуклеиновое основание представляет собой кольцо BA или его таутомер.

295. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-293, где нуклеиновое основание представляет собой замещенное кольцо BA или его таутомер.

296. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-293, где нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенное кольцо BA или его таутомер, где каждый $-CH=$, $-CH_2-$ и $-NH-$ кольца является необязательно и независимо замещенным.

297. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-293, где нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенное кольцо BA или его таутомер, где каждый $-CH=$ и $-CH_2-$ кольца является необязательно и независимо замещенным.

298. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 143-293, где нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенное кольцо BA или его таутомер, где каждый $-CH=$ кольца является необязательно и независимо замещенным.

299. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров, независимо имеющих модификацию, отличную от 2'-F.

300. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров во втором домене независимо представляют собой модифицированные сахара с модификацией, отличной от 2'-F.

301. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров во втором домене независимо представляют собой модифицированные сахара с модификацией, отличной от 2'-F.

302. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 139-301, где модифицированные сахара независимо выбраны из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

303. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-F.

304. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

305. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-OMe.

306. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

второй домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-$N(R)_2$, где каждый R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

307. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-NH_2.

308. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) сахаров LNA.

309. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) ациклических сахаров (например, сахаров UNA).

310. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-F.

311. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) сахаров, содержащих 2'-OH.

312. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) сахаров, содержащих два 2'-H.

313. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных межнуклеотидных связей.

314. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-

85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) межнуклеотидных связей во втором домене представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

315. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) межнуклеотидных связей во втором домене представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

316. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную межнуклеотидную связь.

317. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

318. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или нейтральную межнуклеотидную связь.

319. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит одну или несколько фосфотиоатных межнуклеотидных связей.

320. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит 1, 2, 3, 4 или 5 не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей.

321. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между последним и вторым с конца нуклеозидами второго домена представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

322. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между первым и вторым нуклеозидами второго домена представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

323. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или

приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей во втором домене характеризуются контролируемой хиральностью.

324. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей во втором домене характеризуются контролируемой хиральностью.

325. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между последним и вторым с конца нуклеозидами второго домена характеризуется контролируемой хиральностью.

326. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между первым и вторым нуклеозидами второго домена характеризуется контролируемой хиральностью.

327. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо представляет собой межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью.

328. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей во втором домене представляют собой *S*p.

329. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей во втором домене представляют собой *S*p, или где каждая из хиральных межнуклеотидных связей во втором

домене представляет собой *S*p.

330. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между первым и вторым нуклеозидами второго домена представляет собой *R*p.

331. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между последним и вторым с конца нуклеозидами второго домена представляет собой *R*p.

332. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая межнуклеотидная связь во втором домене независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь.

333. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-331, где второй домен содержит одну или несколько природных фосфатных связей.

334. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен может привлекать белок ADAR к нуклеиновой кислоте-мишени, или способствует его привлечению, или участвует в его привлечении.

335. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен может обеспечивать взаимодействие белка ADAR с нуклеиновой кислотой-мишенью, способствует этому взаимодействию или участвует в этом взаимодействии.

336. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен контактирует с доменом, который обладает ферментативной активностью.

337. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен контактирует с доменом, который обладает дезаминазной активностью ADAR1.

338. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен контактирует с доменом, который обладает дезаминазной активностью ADAR2.

339. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит от 5’ до 3’ первый субдомен, второй субдомен и третий субдомен или состоит из них.

340. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен от 5’ до 3’ состоит из первого субдомена, второго субдомена и третьего субдомена.

341. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен имеет длину приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40

или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д.) нуклеиновых оснований.

342. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен имеет длину приблизительно 10-20 (например, приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) нуклеиновых оснований.

343. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен содержит одно или несколько (например, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) ошибочных спариваний оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

344. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен содержит два или более ошибочных спаривания оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

345. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-343, где первый субдомен содержит одно и не более чем одно ошибочное спаривание оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

346. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-343, где первый субдомен содержит два и не более чем два ошибочных спаривания оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

347. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен содержит одну или несколько (например, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) выпуклостей при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

348. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 347, где каждая выпуклость независимо содержит одну или несколько пар оснований, которые не являются уотсон-криковскими или неоднозначными парами оснований.

349. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен содержит одну или несколько (например, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) неоднозначных пар оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

350. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен содержит две или более неоднозначные пары оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для

комплементарности.

351. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен содержит две и не более чем две неоднозначные пары оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

352. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-341, где первый субдомен является полностью комплементарным нуклеиновой кислоте-мишени.

353. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров, независимо имеющих модификацию, отличную от 2'-F.

354. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в первом субдомене независимо представляют собой модифицированные сахара с модификацией, отличной от 2'-F.

355. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в первом субдомене независимо представляют собой модифицированные сахара с модификацией, отличной от 2'-F.

356. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 353-355, где первый субдомен содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,

17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров, независимо выбранных из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

357. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 353-355, где приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в первом субдомене независимо представляют собой модифицированные сахара, выбранные из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

358. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 353-355, где приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в первом субдомене независимо представляют собой модифицированные сахара, выбранные из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

359. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-$N(R)_2$, где каждый R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

360. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-NH_2.

361. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

первый субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) сахаров LNA.

362. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) ациклических сахаров (например, сахаров UNA).

363. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-F.

364. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) сахаров, содержащих 2'-OH.

365. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) сахаров, содержащих два 2'-H.

366. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

367. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-OMe.

368. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 339-358, где каждый сахар в первом субдомене независимо содержит модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2'–O–L^B–4'.

369. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 368, где каждый сахар в первом субдомене независимо содержит модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2'–O–L^B–4', где L^B представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$.

370. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 368, где каждый сахар в первом субдомене независимо содержит 2'-OMe.

371. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен содержит 5'-концевую часть, имеющую длину приблизительно 3-8 нуклеиновых оснований.

372. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 371, где 5'-концевая часть имеет длину приблизительно 3-6 нуклеиновых оснований.

373. Олигонуклеотид согласно вариантам осуществления 371 или 372, где 5'-концевая часть содержит 5'-концевое нуклеиновое основание первого субдомена.

374. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 371-373, где один или несколько сахаров в 5'-концевой части независимо представляют собой модифицированные сахара.

375. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 374, где модифицированные сахара независимо выбраны из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

376. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 374, где один или несколько модифицированных сахаров независимо содержат 2'-F или 2'-OR, где R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

377. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 374, где один или несколько модифицированных сахаров независимо представляют собой 2'-F или 2'-OMe.

378. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 371-377, где 5'-концевая часть содержит одно или несколько ошибочных спариваний оснований.

379. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 371-378, где 5'-концевая часть содержит одну или несколько неоднозначных пар оснований.

380. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 371-379, где 5'-концевая часть на приблизительно 60-100% (например, 66%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше) комплементарна нуклеиновой кислоте-мишени.

381. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен содержит 3'-концевую часть, имеющую длину приблизительно 3-8 нуклеиновых оснований.

382. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 381, где 3'-концевая часть имеет длину приблизительно 1-3 нуклеиновых оснований.

383. Олигонуклеотид согласно вариантам осуществления 381 или 382, где 3'-концевая часть содержит 3'-концевое нуклеиновое основание первого субдомена.

384. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 381-383, где один

или несколько сахаров в 3'-концевой части независимо представляют собой модифицированные сахара.

385. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 384, где модифицированные сахара независимо выбраны из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

386. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 384, где один или несколько модифицированных сахаров независимо содержат 2'-F.

387. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 384-386, где ни один модифицированный сахар не содержит 2'-OMe.

388. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 381-387, где каждый сахар 3'-концевой части независимо содержит два 2'-H или модификацию 2'-F.

389. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 371-377, где 3'-концевая часть содержит одно или несколько ошибочных спариваний оснований.

390. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 371-378, где 3'-концевая часть содержит одну или несколько неоднозначных пар оснований.

391. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 371-379, где 3'-концевая часть на приблизительно 60-100% (например, 66%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше) комплементарна нуклеиновой кислоте-мишени.

392. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных межнуклеотидных связей.

393. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) межнуклеотидных связей в первом субдомене представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

394. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) межнуклеотидных связей в первом субдомене представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

395. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную межнуклеотидную связь.

396. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между первым и вторым нуклеозидами первого субдомена представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

397. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

398. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или нейтральную межнуклеотидную связь.

399. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в первом субдомене характеризуются контролируемой хиральностью.

400. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в первом субдомене характеризуются контролируемой хиральностью.

401. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

межнуклеотидная связь между первым и вторым нуклеозидами первого субдомена характеризуется контролируемой хиральностью.

402. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо представляет собой межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью.

403. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в первом субдомене представляют собой *S*p.

404. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в первом субдомене представляют собой *S*p.

405. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая хиральная межнуклеотидная связь в первом субдомене представляет собой *S*p.

406. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-405, где межнуклеотидная связь между первым и вторым нуклеозидами первого субдомена представляет собой *R*p.

407. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая межнуклеотидная связь в первом субдомене независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь.

408. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-406, где первый субдомен содержит одну или несколько природных фосфатных связей.

409. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен может привлекать белок ADAR к нуклеиновой кислоте-мишени, или способствует его привлечению, или участвует в его привлечении.

410. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен может обеспечивать взаимодействие белка ADAR с нуклеиновой

кислотой-мишенью, способствует этому взаимодействию или участвует в этом взаимодействии.

411. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен контактирует с доменом, который обладает ферментативной активностью.

412. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен контактирует с доменом, который обладает дезаминазной активностью ADAR1.

413. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый субдомен контактирует с доменом, который обладает дезаминазной активностью ADAR2.

414. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен имеет длину приблизительно 1-10 (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) нуклеиновых оснований.

415. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен имеет длину приблизительно 1-5 (например, приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5) нуклеиновых оснований.

416. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен имеет длину приблизительно 1, 2 или 3 нуклеиновых основания.

417. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен имеет длину 3 нуклеиновых основания.

418. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен содержит нуклеозид, противоположный аденозину-мишени.

419. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй домен содержит один и не более чем один нуклеозид, противоположный аденозину-мишени.

420. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен содержит одно или несколько (например, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) ошибочных спариваний оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

421. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен содержит два или более ошибочных спаривания оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

422. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-420, где второй

субдомен содержит одно и не более чем одно ошибочное спаривание оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

423. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-420, где второй субдомен содержит два и не более чем два ошибочных спаривания оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

424. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен содержит одну или несколько (например, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) выпуклостей при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

425. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 424, где каждая выпуклость независимо содержит одну или несколько пар оснований, которые не являются уотсон-криковскими или неоднозначными парами оснований.

426. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен содержит одну или несколько (например, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) неоднозначных пар оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

427. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен содержит две или более неоднозначные пары оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

428. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен содержит две и не более чем две неоднозначные пары оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

429. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-419, где второй субдомен является полностью комплементарным нуклеиновой кислоте-мишени.

430. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен содержит один или несколько сахаров, содержащих два 2'-H (например, сахаров природной ДНК).

431. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен содержит один или несколько сахаров, содержащих 2'-OH (например, сахаров природной РНК).

432. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

второй субдомен содержит приблизительно 1-10 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) модифицированных сахаров.

433. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 432, где каждый модифицированный сахар независимо выбран из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

434. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен не содержит модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-OMe.

435. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен не содержит модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

436. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 432, где каждый 2'-модифицированный сахар представляет собой сахар, содержащий модификацию 2'-F.

437. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-435, где сахар противоположного нуклеозида представляет собой ациклический сахар (например, сахар UNA).

438. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-435, где сахар противоположного нуклеозида содержит два 2'-H.

439. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-435, где сахар противоположного нуклеозида содержит 2'-OH.

440. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-435, где сахар противоположного нуклеозида представляет собой сахар природной ДНК.

441. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-435, где сахар противоположного нуклеозида является модифицированным.

442. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-435, где сахар противоположного нуклеозида содержит 2'-F.

443. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар нуклеозида, расположенного с 5'-стороны рядом с противоположным нуклеозидом (сахар N_1 в 5'-...N_1N_0...3', при этом при выравнивании с мишенью N_0 является противоположным аденозину-мишени), содержит два 2'-H.

444. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар нуклеозида, расположенного с 5'-стороны рядом с противоположным нуклеозидом (сахар N_1 в 5'-...N_1N_0...3', при этом при выравнивании с мишенью N_0 является

противоположным аденозину-мишени), содержит 2’-OH.

445. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар нуклеозида, расположенного с 5’-стороны рядом с противоположным нуклеозидом (сахар N_1 в 5’-…N_1N_0…3’, при этом при выравнивании с мишенью N_0 является противоположным аденозину-мишени), представляет собой сахар природной ДНК.

446. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар нуклеозида, расположенного с 5’-стороны рядом с противоположным нуклеозидом (сахар N_1 в 5’-…N_1N_0…3’, при этом при выравнивании с мишенью N_0 является противоположным аденозину-мишени), содержит 2’-F.

447. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар нуклеозида, расположенного с 3’-стороны рядом с противоположным нуклеозидом (сахар N_{-1} в 5’-…N_0N_{-1}…3’, при этом при выравнивании с мишенью N_0 является противоположным аденозину-мишени), содержит два 2’-H.

448. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар нуклеозида, расположенного с 3’-стороны рядом с противоположным нуклеозидом (сахар N_{-1} в 5’-…N_0N_{-1}…3’, при этом при выравнивании с мишенью N_0 является противоположным аденозину-мишени), содержит 2’-OH.

449. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар нуклеозида, расположенного с 3’-стороны рядом с противоположным нуклеозидом (сахар N_{-1} в 5’-…N_0N_{-1}…3’, при этом при выравнивании с мишенью N_0 является противоположным аденозину-мишени), представляет собой сахар природной ДНК.

450. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар нуклеозида, расположенного с 3’-стороны рядом с противоположным нуклеозидом (сахар N_{-1} в 5’-…N_0N_{-1}…3’, при этом при выравнивании с мишенью N_0 является противоположным аденозину-мишени), содержит 2’-F.

451. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-435, где каждый из сахара противоположного нуклеозида, сахара нуклеозида, расположенного с 5’-стороны рядом с противоположным нуклеозидом (сахара N_1 в 5’-…N_1N_0…3’, при этом при выравнивании с мишенью N_0 является противоположным аденозину-мишени), и сахара нуклеозида, расположенного с 3’-стороны рядом с противоположным нуклеозидом (сахара N_{-1} в 5’-…N_0N_{-1}…3’, при этом при выравнивании с мишенью N_0 является противоположным аденозину-мишени), независимо представляет собой сахар природной ДНК.

452. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-435, где сахар противоположного нуклеозида представляет собой сахар природной ДНК, сахар

нуклеозида, расположенного с 5’-стороны рядом с противоположным нуклеозидом (сахар N_1 в 5’-…N_1N_0…3’, при этом при выравнивании с мишенью N_0 является противоположным аденозину-мишени), представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, и сахар нуклеозида, расположенного с 3’-стороны рядом с противоположным нуклеозидом (сахар N_{-1} в 5’-…N_0N_{-1}…3’, при этом при выравнивании с мишенью N_0 является противоположным аденозину-мишени), представляет собой сахар природной ДНК.

453. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен содержит 5’-концевую часть, соединенную с 5’-стороны с противоположным нуклеозидом.

454. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 450, где 5’-концевая часть содержит одно или несколько ошибочных спариваний оснований или неоднозначных пар оснований при выравнивании с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

455. Олигонуклеотид согласно вариантам осуществления 450 или 454, где 5’-концевая часть имеет длину 1, 2 или 3 нуклеиновых основания.

456. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 450-455, где сахара 5’-концевой части выбраны из сахаров с двумя 2’-H (например, сахара природной ДНК) и 2’-F-модифицированных сахаров.

457. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен содержит 3’-концевую часть, соединенную с 3’-стороны с противоположным нуклеозидом.

458. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 457, где 3’-концевая часть содержит одно или несколько ошибочных спариваний оснований или неоднозначных пар оснований при выравнивании с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

459. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 457, где 3’-концевая часть содержит одно или несколько ошибочных спариваний оснований и/или неоднозначных пар оснований при выравнивании с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

460. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 457, где 3’-концевая часть содержит одну или несколько неоднозначных пар оснований при выравнивании с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

461. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 457, где 3’-концевая часть содержит I или его производное.

462. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 457, где 3’-концевая часть содержит I и неоднозначную пару оснований I-C при выравнивании с нуклеиновой

кислотой-мишенью для комплементарности.

463. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 457-462, где 3'-концевая часть имеет длину 1, 2 или 3 нуклеиновых основания.

464. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 457-463, где сахара 3'-концевой части выбраны из сахаров с двумя 2'-H (например, сахара природной ДНК) и 2'-F-модифицированных сахаров.

465. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 457-463, где сахара 3'-концевой части представляют собой сахара с двумя 2'-H (например, сахар природной ДНК).

466. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен содержит приблизительно 1-10 (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных межнуклеотидных связей.

467. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) межнуклеотидных связей во втором субдомене представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

468. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) межнуклеотидных связей во втором субдомене представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

469. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая модифицированная межнуклеотидная связь во втором субдомене независимо представляет собой хиральную межнуклеотидную связь.

470. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая модифицированная межнуклеотидная связь во втором субдомене независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

471. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая модифицированная межнуклеотидная связь во втором субдомене независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или нейтральную межнуклеотидную связь.

472. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей во втором субдомене характеризуется контролируемой хиральностью.

473. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей во втором субдомене характеризуются контролируемой хиральностью.

474. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая хиральная межнуклеотидная связь во втором субдомене независимо представляет собой межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью.

475. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей во втором субдомене представляют собой *S*p.

476. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей во втором субдомене представляют собой

*R*p.

477. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей во втором субдомене представляют собой *S*p.

478. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая хиральная межнуклеотидная связь во втором субдомене представляет собой *S*p.

479. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая межнуклеотидная связь во втором субдомене независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь.

480. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-478, где второй субдомен содержит одну или несколько природных фосфатных связей.

481. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-478, где противоположный нуклеозид соединен с ближайшим к нему с 5’-стороны нуклеозидом с помощью природной фосфатной связи.

482. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-480, где противоположный нуклеозид соединен с ближайшим к нему с 5’-стороны нуклеозидом с помощью модифицированной межнуклеотидной связи.

483. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-482, где противоположный нуклеозид соединен с ближайшим к нему с 3’-стороны нуклеозидом с помощью модифицированной межнуклеотидной связи.

484. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-483, где нуклеозид (положение -1), который является ближайшим с 3’-стороны к противоположному нуклеозиду (положение 0), соединен с ближайшим к нему с 3’-стороны нуклеозидом (положение -2) с помощью модифицированной межнуклеотидной связи.

485. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 482-484, где модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой хиральную межнуклеотидную связь.

486. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 482-485, где модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную

межнуклеотидную связь.

487. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 482-485, где модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

488. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 482-485, где модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой нейтрально заряженную межнуклеотидную связь.

489. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 485-488, где хиральная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью.

490. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 485-489, где хиральная межнуклеотидная связь представляет собой *R*p.

491. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 485-489, где хиральная межнуклеотидная связь представляет собой *S*p.

492. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 481-491, где ближайший с 5’-стороны нуклеозид содержит модифицированный сахар.

493. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 481-491, где ближайший с 5’-стороны нуклеозид содержит модифицированный сахар, содержащий модификацию 2’-F.

494. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 481-491, где ближайший с 5’-стороны нуклеозид содержит сахар, содержащий два 2’-H (например, сахар природной ДНК).

495. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-478 и 480-494, где противоположный нуклеозид соединен с ближайшим к нему с 3’-стороны нуклеозидом с помощью природной фосфатной связи.

496. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-478 и 480-494, где противоположный нуклеозид соединен с ближайшим к нему с 3’-стороны нуклеозидом с помощью модифицированной межнуклеотидной связи.

497. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 496, где модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой хиральную межнуклеотидную связь.

498. Олигонуклеотид согласно вариантам осуществления 496 или 497, где модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

499. Олигонуклеотид согласно вариантам осуществления 496 или 497, где модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

500. Олигонуклеотид согласно вариантам осуществления 496 или 497, где модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой нейтрально заряженную межнуклеотидную связь.

501. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 497-500, где хиральная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью.

502. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 497-501, где хиральная межнуклеотидная связь представляет собой *R*p.

503. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 497-501, где хиральная межнуклеотидная связь представляет собой *S*p.

504. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где ближайший с 3'-стороны нуклеозид содержит модифицированный сахар.

505. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 503, где ближайший с 3'-стороны нуклеозид содержит модифицированный сахар, содержащий модификацию 2'-F.

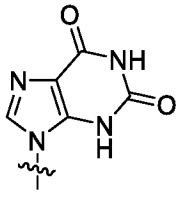
506. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 503, где ближайший с 3'-стороны нуклеозид содержит сахар, содержащий два 2'-H (например, сахар природной ДНК).

507. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где ближайший с 3'-стороны нуклеозид содержит основание, которое не представляет собой G.

508. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где ближайший с 3'-стороны нуклеозид содержит основание, которое является менее стерическим, чем G.

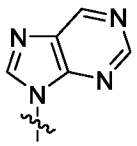
509. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где ближайший с 3'-стороны нуклеозид содержит нуклеиновое основание, которое представляет собой или содержит кольцо BA, имеющее структуру формулы BA-VI.

510. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 507-509, где кольцо BA представляет собой кольцо BA согласно любому из вариантов осуществления 232-298.

511. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 507-510, где нуклеиновое основание представляет собой 

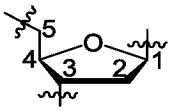
.

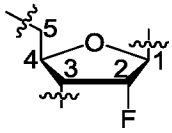
512. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 507-510, где

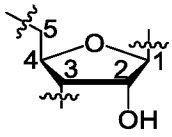
нуклеиновое основание представляет собой  .

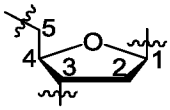
513. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 507-510, где нуклеиновое основание представляет собой гипоксантин.

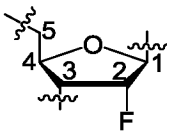
514. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где нуклеиновая кислота-мишень содержит 5’-CA-3’, где A представляет собой аденозин-мишень.

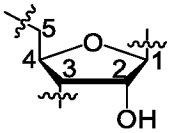
515. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар в ближайшем с 5’-стороны нуклеозиде представляет собой или содержит  .

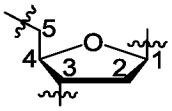
516. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-514, где сахар в ближайшем с 5’-стороны нуклеозиде представляет собой или содержит  .

517. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-514, где сахар в ближайшем с 5’-стороны нуклеозиде представляет собой или содержит  .

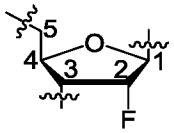
518. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар в нуклеозиде, противоположном нуклеозиду-мишени, представляет собой или содержит  .

519. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-517, где сахар в нуклеозиде, противоположном нуклеозиду-мишени, представляет собой или содержит  .

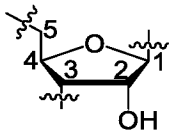
520. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-517, где сахар в нуклеозиде, противоположном нуклеозиду-мишени, представляет собой или содержит  .

521. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар в ближайшем с 3’-стороны нуклеозиде представляет собой или содержит 

.

522. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-520, где сахар в ближайшем с 3’-стороны нуклеозиде представляет собой или содержит 

.

523. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-520, где сахар в ближайшем с 3’-стороны нуклеозиде представляет собой или содержит 

.

524. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен может привлекать белок ADAR к нуклеиновой кислоте-мишени, или способствует его привлечению, или участвует в его привлечении.

525. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен может обеспечивать взаимодействие белка ADAR с нуклеиновой кислотой-мишенью, способствует этому взаимодействию или участвует в этом взаимодействии.

526. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен контактирует с доменом, который обладает ферментативной активностью.

527. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен контактирует с доменом, который обладает дезаминазной активностью ADAR1.

528. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй субдомен контактирует с доменом, который обладает дезаминазной активностью ADAR2.

529. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен имеет длину приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д.) нуклеиновых оснований.

530. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен имеет длину приблизительно 1-10 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10)

нуклеиновых оснований.

531. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит одно или несколько (например, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) ошибочных спариваний оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

532. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит два или более ошибочных спаривания оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

533. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-531, где третий субдомен содержит одно и не более чем одно ошибочное спаривание оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

534. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-531, где третий субдомен содержит два и не более чем два ошибочных спаривания оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

535. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит одну или несколько (например, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) выпуклостей при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

536. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 535, где каждая выпуклость независимо содержит одну или несколько пар оснований, которые не являются уотсон-криковскими или неоднозначными парами оснований.

537. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит одну или несколько (например, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) неоднозначных пар оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

538. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит две или более неоднозначные пары оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

539. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит две и не более чем две неоднозначные пары оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для

комплементарности.

540. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-530, где третий субдомен является полностью комплементарным нуклеиновой кислоте-мишени.

541. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров, независимо имеющих модификацию, отличную от 2'-F.

542. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в третьем субдомене независимо представляют собой модифицированные сахара с модификацией, отличной от 2'-F.

543. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в третьем субдомене независимо представляют собой модифицированные сахара с модификацией, отличной от 2'-F.

544. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных сахаров, независимо выбранных из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

545. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в третьем субдомене независимо представляют собой модифицированные сахара, выбранные из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

546. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) сахаров в третьем субдомене независимо представляют собой модифицированные сахара, выбранные из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

547. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-$N(R)_2$, где каждый R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

548. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-NH_2.

549. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) сахаров LNA.

550. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) ациклических сахаров (например, сахаров UNA).

551. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-F.

552. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) сахаров, содержащих 2'-OH.

553. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) сахаров, содержащих два 2'-H.

554. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

555. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит один или несколько (например, приблизительно 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) модифицированных сахаров, содержащих модификацию 2'-OMe.

556. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-546, где каждый сахар в третьем субдомене независимо содержит модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2'–O–L^B–4'.

557. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 556, где каждый сахар в третьем субдомене независимо содержит модификацию 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2'–O–L^B–4', где L^B представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$.

558. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 556, где каждый сахар в третьем субдомене независимо содержит 2'-OMe.

559. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит 5'-концевую часть, имеющую длину приблизительно 1-8 нуклеиновых оснований.

560. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 559, где 5'-концевая часть

имеет длину приблизительно 1, 2 или 3 нуклеиновых основания.

561. Олигонуклеотид согласно вариантам осуществления 559 или 560, где 5'-концевая часть связана со вторым субдоменом.

562. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 559-561, где один или несколько сахаров в 5'-концевой части независимо представляют собой модифицированные сахара.

563. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 562, где модифицированные сахара независимо выбраны из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2'-OR или сахара с модификацией 2'-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

564. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 562, где один или несколько модифицированных сахаров независимо содержат 2'-F.

565. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 559-561, где один или несколько сахаров 5'-концевой части независимо содержат два 2'-H (например, сахара природной ДНК).

566. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 559-565, где один или несколько сахаров 5'-концевой части независимо содержат 2'-OH (например, сахара природной РНК).

567. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 559-561, где сахара 5'-концевой части независимо содержат два 2'-H (например, сахара природной ДНК) или 2'-OH (например, сахара природной РНК).

568. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 559-561, где сахара 5'-концевой части независимо представляют собой сахара природной ДНК или РНК.

569. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 559-568, где 5'-концевая часть содержит одно или несколько ошибочных спариваний оснований.

570. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 559-569, где 5'-концевая часть содержит одну или несколько неоднозначных пар оснований.

571. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 559-570, где 5'-концевая часть на приблизительно 60-100% (например, 66%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше) комплементарна нуклеиновой кислоте-мишени.

572. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит 3'-концевую часть, имеющую длину приблизительно 1-8 нуклеиновых оснований.

573. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 572, где 3'-концевая часть

имеет длину приблизительно 1, 2, 3 или 4 нуклеиновых основания.

574. Олигонуклеотид согласно вариантам осуществления 572 или 573, где 3’-концевая часть содержит 3’-концевое нуклеиновое основание третьего субдомена.

575. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 572-574, где один или несколько сахаров в 3’-концевой части независимо представляют собой модифицированные сахара.

576. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 575, где модифицированные сахара независимо выбраны из бициклического сахара (например, сахара LNA), ациклического сахара (например, сахара UNA), сахара с модификацией 2’-OR или сахара с модификацией 2’-$N(R)_2$, где каждый R независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

577. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 575-576, где один или несколько модифицированных сахаров независимо содержат 2’-F.

578. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 575-576, где по меньшей мере 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% или 95% сахаров в третьем субдомене независимо содержат 2’-F.

579. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 575-578, где один или несколько сахаров в 3’-концевой части независимо содержат модификацию 2’-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2’−O−L^B−4’.

580. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 579, где каждый сахар в 3’-концевой части независимо содержит модификацию 2’-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или модификацию 2’−O−L^B−4’.

581. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 579-580, где L^B представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$.

582. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 579-580, где L^B представляет собой $-CH_2-$.

583. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 579, где каждый сахар в 3’-концевой части независимо содержит 2’-OMe.

584. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 572-583, где 3’-концевая часть содержит одно или несколько ошибочных спариваний оснований.

585. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 572-584, где 3’-концевая часть содержит одну или несколько неоднозначных пар оснований.

586. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 572-585, где 3’-концевая часть на приблизительно 60-100% (например, 66%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%

или больше) комплементарна нуклеиновой кислоте-мишени.

587. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен содержит приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 − приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) модифицированных межнуклеотидных связей.

588. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) межнуклеотидных связей в третьем субдомене представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

589. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) межнуклеотидных связей в третьем субдомене представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

590. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой хиральную межнуклеотидную связь.

591. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между последним и вторым с конца нуклеозидами третьего субдомена представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

592. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

593. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой

фосфотиоатную межнуклеотидную связь или нейтральную межнуклеотидную связь.

594. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в третьем субдомене характеризуются контролируемой хиральностью.

595. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в третьем субдомене характеризуются контролируемой хиральностью.

596. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между последним и вторым с конца нуклеозидами третьего субдомена характеризуется контролируемой хиральностью.

597. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая хиральная межнуклеотидная связь независимо представляет собой межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью.

598. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере приблизительно 1-50 (например, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10 – приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 или приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 или 50 и т. д., приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в третьем субдомене представляют собой *S*p.

599. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере 5-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%,

85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) хиральных межнуклеотидных связей в третьем субдомене представляют собой *S*p.

600. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая хиральная межнуклеотидная связь в третьем субдомене представляет собой *S*p.

601. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-599, где межнуклеотидная связь между последним и вторым с конца нуклеозидами третьего субдомена представляет собой *R*p.

602. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь, связывающая последний нуклеозид второго субдомена и первый нуклеозид третьего субдомена, представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

603. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь в положении -2 представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

604. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 602-603, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью.

605. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 604, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой *R*p.

606. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 604, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой *S*p.

607. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая межнуклеотидная связь в третьем субдомене независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь.

608. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-606, где третий субдомен содержит одну или несколько природных фосфатных связей.

609. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен может привлекать белок ADAR к нуклеиновой кислоте-мишени, или способствует его привлечению, или участвует в его привлечении.

610. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен может обеспечивать взаимодействие белка ADAR с нуклеиновой кислотой-мишенью, способствует этому взаимодействию или участвует в этом взаимодействии.

611. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен контактирует с доменом, который обладает ферментативной

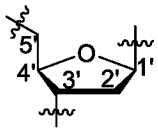
активностью.

612. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен контактирует с доменом, который обладает дезаминазной активностью ADAR1.

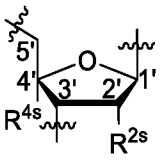
613. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий субдомен контактирует с доменом, который обладает дезаминазной активностью ADAR2.

614. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая неоднозначная пара оснований независимо представляет собой G-U, I-A, G-A, I-U, I-C, I-T, A-A или обратную A-T.

615. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая неоднозначная пара оснований независимо представляет собой G-U, I-A, G-A, I-U или I-C.

616. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый циклический сахар или каждый сахар независимо представляет собой необязательно замещенный 

.

617. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый циклический сахар или каждый сахар независимо имеет структуру 

.

618. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 617, где олигонуклеотид содержит один или несколько сахаров, при этом R^{2s} и R^{4s} представляют собой H.

619. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 617-618, где олигонуклеотид содержит один или несколько сахаров, при этом R^{2s} представляет собой −OR, и R^{4s} представляет собой H.

620. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 617-619, где олигонуклеотид содержит один или несколько сахаров, при этом R^{2s} представляет собой −OR, при этом R представляет собой необязательно замещенный C_{1-4}алкил, а R^{4s} представляет собой H.

621. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 617-620, где олигонуклеотид содержит один или несколько сахаров, при этом R^{2s} представляет собой −OMe, и R^{4s} представляет собой H.

622. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 617-621, где

олигонуклеотид содержит один или несколько сахаров, при этом R^{2s} представляет собой –F, и R^{4s} представляет собой H.

623. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 617-622, где олигонуклеотид содержит один или несколько сахаров, при этом R^{4s} и R^{2s} образуют мостик, имеющий структуру необязательно замещенного 2'–O–CH_2–4'.

624. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 617-622, где олигонуклеотид содержит один или несколько сахаров, при этом R^{4s} и R^{2s} образуют мостик, имеющий структуру 2'–O–CH_2–4'.

625. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид содержит дополнительный химический фрагмент.

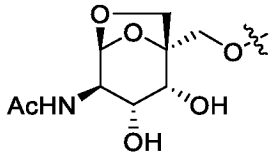
626. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид содержит нацеливающий фрагмент.

627. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид содержит углеводный фрагмент.

628. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 623-627, где фрагмент представляет собой или содержит лиганд для асиалогликопротеинового рецептора.

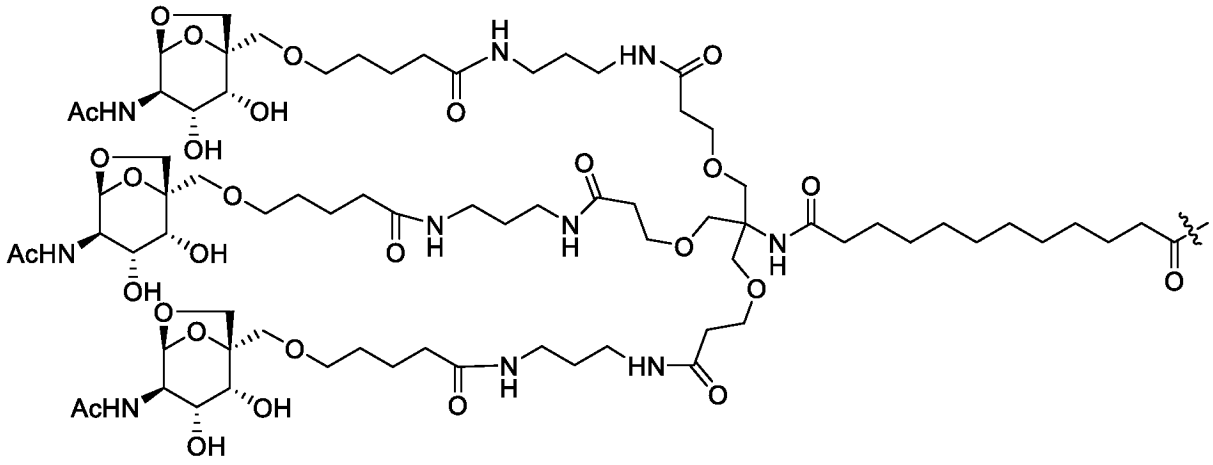
629. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 623-628, где фрагмент представляет собой или содержит GalNAc или его производное.

630. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 623-629, где фрагмент представляет собой или содержит необязательно замещенный



.

631. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 623-629, где фрагмент представляет собой или содержит необязательно замещенный


O
O
O
AcHN
OH
OH
H
N
HN
O
O
O

632. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 623-631, где фрагмент соединен с олигонуклеотидной цепью посредством линкера.

633. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 632, где линкер представляет собой или содержит L001.

634. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 633, где L001 соединен с 5'-концевым 5'-атомом углерода олигонуклеотидной цепи с помощью фосфатной группы.

635. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где дополнительный химический фрагмент представляет собой или содержит фрагмент нуклеиновой кислоты.

636. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 635, где нуклеиновая кислота представляет собой или содержит аптамер.

637. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид представлен в солевой форме.

638. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид представлен в фармацевтически приемлемой солевой форме.

639. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид представлен в форме натриевой соли.

640. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид представлен в форме аммониевой соли.

641. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере одна или каждая нейтральная межнуклеотидная связь, если таковая имеется, независимо представляет собой n001.

642. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь, если таковая имеется, независимо представляет собой n001.

643. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не более чем 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 нуклеозидов находятся с 3'-стороны от нуклеозида, противоположного аденозину-мишени.

644. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не более чем 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 нуклеозидов находятся с 3'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, где каждый из нуклеозидов независимо представляет собой необязательно замещенный A, T, C, G, U или его таутомер.

645. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая из приблизительно 50-100% (например, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%) межнуклеотидных

связей с 3’-стороны от нуклеозида, противоположного аденозину-мишени, независимо является модифицированной межнуклеотидной связью.

646. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая из приблизительно 50-100% (например, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%) межнуклеотидных связей с 3’-стороны от нуклеозида, противоположного аденозину-мишени, независимо является фосфотиоатной межнуклеотидной связью или не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связью.

647. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не более чем 1, 2 или 3 межнуклеотидные связи с 3’-стороны от нуклеозида, противоположного аденозину-мишени, являются природными фосфатными связями.

648. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не более чем 1, 2 или 3 межнуклеотидные связи с 3’-стороны от нуклеозида, противоположного аденозину-мишени, являются *R*p-межнуклеотидными связями.

649. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не более чем 1, 2 или 3 межнуклеотидные связи с 3’-стороны от нуклеозида, противоположного аденозину-мишени, являются *R*p-фосфотиоатными межнуклеотидными связями.

650. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между нуклеозидом, противоположным нуклеозиду-мишени, и ближайшим к нему с 3’-стороны нуклеозидом (считается положением -1) представляет собой стерически неупорядоченную фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

651. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-649, где межнуклеотидная связь между нуклеозидом, противоположным нуклеозиду-мишени, и ближайшим к нему с 3’-стороны нуклеозидом (считается положением -1) представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью.

652. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-649, где межнуклеотидная связь между нуклеозидом, противоположным нуклеозиду-мишени, и ближайшим к нему с 3’-стороны нуклеозидом (считается положением -1) представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь с контролируемой хиральностью.

653. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-649, где межнуклеотидная связь, связанная с нуклеозидом, противоположным нуклеозиду-мишени, в 3’-положении его сахара (считается положением -1), представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь и необязательно единственную *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь с 3’-стороны от нуклеозида, противоположного

аденозину-мишени.

654. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-649, где межнуклеотидная связь, связанная с нуклеозидом, противоположным нуклеозиду-мишени, в 3'-положении его сахара (считается положением -1), представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

655. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-649, где межнуклеотидная связь, связанная с нуклеозидом, противоположным нуклеозиду-мишени, в 3'-положении его сахара (считается положением -1), представляет собой стерически неупорядоченную фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

656. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-649, где межнуклеотидная связь между нуклеозидом, ближайшим с 3'-стороны к нуклеозиду, противоположному нуклеозиду-мишени, и следующим ближайшим с 3'-стороны нуклеозидом (например, в положении -2 между N_{-1} и N_{-2} в 5'-...$N_0N_{-1}N_{-2}$...-3', при этом N_0 представляет собой нуклеозид, противоположный нуклеозиду-мишени) представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

657. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 656, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь является стерически неупорядоченной.

658. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 656, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью.

659. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 656, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p.

660. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 656, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p.

661. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 656-660, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь.

662. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 656-660, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой n001.

663. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 656-660, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой n004, n008, n025 или n026.

664. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

первая межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

665. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 664, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь является стерически неупорядоченной.

666. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 664, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью.

667. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 664, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p.

668. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 664, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p.

669. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 664-668, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь.

670. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 664-668, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой n001.

671. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 664-668, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой n004, n008, n025, n026.

672. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последняя межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

673. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 672, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь является стерически неупорядоченной.

674. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 672, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью.

675. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 672, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p.

676. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 672, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p.

677. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 672-676, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь.

678. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 672-676, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой n004, n008, n025, n026.

679. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 672-676, где не являющаяся отрицательно заряженной межнуклеотидная связь представляет собой n001.

680. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь в положении -3 относительно нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, не является *R*p-фосфотиоатной межнуклеотидной связью.

681. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь в положении -6 относительно нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, не является *R*p-фосфотиоатной межнуклеотидной связью.

682. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь в положении -4 и/или -5 относительно нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь, например, фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

683. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где нуклеозид, противоположный нуклеозиду-мишени, находится в положении 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 или 30 или дальше от 5’-конца.

684. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где нуклеозид, противоположный нуклеозиду-мишени, находится в положении 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 или 30 или дальше от 3’-конца.

685. Олигонуклеотид согласно вариантам осуществления 683 или 684, где положение представляет собой положение 4.

686. Олигонуклеотид согласно вариантам осуществления 683 или 684, где положение представляет собой положение 5.

687. Олигонуклеотид согласно вариантам осуществления 683 или 684, где положение представляет собой положение 6.

688. Олигонуклеотид согласно вариантам осуществления 683 или 684, где положение представляет собой положение 7.

689. Олигонуклеотид согласно вариантам осуществления 683 или 684, где положение

представляет собой положение 8.

690. Олигонуклеотид согласно вариантам осуществления 683 или 684, где положение представляет собой положение 9.

691. Олигонуклеотид согласно вариантам осуществления 683 или 684, где положение представляет собой положение 10.

692. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая из приблизительно 50-100% (например, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) межнуклеотидных связей с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного аденозину-мишени, независимо является модифицированной межнуклеотидной связью, которая необязательно характеризуется контролируемой хиральностью.

693. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая из приблизительно 50-100% (например, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) фосфотиоатных межнуклеотидных связей с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, аденозину-мишени), характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p.

694. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где ни одна или не более чем 1, 2 или 3 межнуклеотидные связи с 5'-стороны от нуклеозида, противоположного аденозину-мишени, являются природными фосфатными связями.

695. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь в положении +5 относительно нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени (например, для $\ldots N_{+5}N_{+4}N_{+3}N_{+2}N_{+1}N_0\ldots$ это межнуклеотидная связь, связывающая N_{+4} и N_{+5}, при этом N_0 представляет собой нуклеозид, противоположный нуклеозиду-мишени), не является *R*p-фосфотиоатной межнуклеотидной связью.

696. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая из одной или нескольких или всех межнуклеотидных связей в положениях от +6 до +8 относительно нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, независимо представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь, необязательно с контролируемой хиральностью.

697. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая из одной или нескольких или всех межнуклеотидных связей в положениях от +6 до +8 относительно нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь, необязательно с контролируемой хиральностью.

698. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая из одной или нескольких или всех межнуклеотидных связей в положениях +6, +7, +8, +9 и +11 относительно нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, независимо представляет собой *R*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

699. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая из одной или нескольких или всех межнуклеотидных связей в положениях +5, +6, +7, +8 и +9 относительно нуклеозида, противоположного нуклеозиду-мишени, независимо представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

700. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид характеризуется комплементарностью, составляющей приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100% или по меньшей мере приблизительно 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.), с аллелем PiZZ (например, atcgacAagaaagggactgaagc).

701. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит последовательность, которая отличается по не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 положениям от UCCCUUUCTCIUCGA, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот.

702. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит последовательность, которая отличается по не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 положениям от UCCCUUUCTCGUCGA, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот.

703. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит последовательность, которая отличается по не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 положениям от UCCCUUUCTCIUCGA.

704. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит последовательность, которая отличается по не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 положениям от UCCCUUUCTCGUCGA.

705. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит UCCCUUUCTCIUCGA, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот.

706. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит UCCCUUUCTCGUCGA, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот.

707. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит UCCCUUUCTCIUCGA.

708. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит UCCCUUUCTCGUCGA.

709. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит последовательность, которая отличается по не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 положениям от UUCAGUCCCUUUCTCIUCGA, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот.

710. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит последовательность, которая отличается по не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 положениям от UUCAGUCCCUUUCTCGUCGA, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот.

711. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит последовательность, которая отличается по не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 положениям от UUCAGUCCCUUUCTCIUCGA.

712. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит последовательность, которая отличается по не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 положениям от UUCAGUCCCUUUCTCGUCGA.

713. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит UUCAGUCCCUUUCTCIUCGA, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот.

714. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит UUCAGUCCCUUUCTCGUCGA, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот.

715. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит UUCAGUCCCUUUCTCIUCGA.

716. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит UUCAGUCCCUUUCTCGUCGA.

717. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит последовательность, которая отличается по не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 положениям от CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCGUCGA, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот.

718. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит последовательность, которая отличается по не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 положениям от CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCGUCGA, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот.

719. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит последовательность, которая отличается по не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 положениям от CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCGUCGA.

720. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит последовательность, которая отличается по не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 положениям от CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCGUCGA.

721. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCGUCGA, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот.

722. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCGUCGA, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот.

723. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCGUCGA, где каждый U может быть независимо

заменен на T и наоборот.

724. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCGUCGA.

725. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCGUCGA.

726. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит последовательность, которая отличается по не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 положениям от CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот.

727. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит последовательность, которая отличается по не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 положениям от CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот.

728. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит последовательность, которая отличается по не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 положениям от CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU.

729. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит последовательность, которая отличается по не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 положениям от CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU.

730. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот.

731. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот.

732. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит

CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот.

733. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU.

734. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU.

735. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-724, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU.

736. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-724, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU.

737. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-724, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU.

738. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-724, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUAIUCGAU.

739. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание нуклеозида, выбранное из b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b007U, b008U, b009U, b011U, b012U, b013U, b001A, b002A, b003A, b001G, b002G, b001C, b002C, b003C, b004C, b005C, b006C, b007C, b008C, b009C, b002I, b003I, b004I, b014I и zdnp.

740. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание нуклеозида, выбранное из b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b008U, b002A, b001G, b004C, b007U, b001A, b001C, b002C, b003C, b002I, b003I, b009U, b003A и b007C.

741. Олигонуклеотид, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание нуклеозида, выбранное из b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b007U, b008U, b009U, b011U, b012U, b013U, b001A, b002A, b003A, b001G, b002G, b001C, b002C, b003C, b004C, b005C, b006C, b007C, b008C, b009C, b002I, b003I, b004I, b014I и zdnp.

742. Олигонуклеотид, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание нуклеозида, выбранное из b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b008U, b002A,

b001G, b004C, b007U, b001A, b001C, b002C, b003C, b002I, b003I, b009U, b003A и b007C.

743. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b001U.

744. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b002U.

745. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b003U.

746. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b004U.

747. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b005U.

748. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b006U.

749. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b007U.

750. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b008U.

751. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b009U.

752. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b011U.

753. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b012U.

754. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b013U.

755. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b001A.

756. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b002A.

757. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b003A.

758. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b001G.

759. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b002G.

760. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b001C.

761. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b002C.

762. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b003C.

763. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b004C.

764. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b005C.

765. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b006C.

766. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b007C.

767. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b008C.

768. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b009C.

769. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b002I.

770. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b003I.

771. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b004I.

772. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание b014I.

773. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенное нуклеиновое основание и zdnp.

774. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид, выбранный из aC, b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b007U, b008U, b009U, b010U, b011U, b012U, b013U, b001A, b001rA, b002A, b003A, b001G, b002G, b001C, b002C, b003C, b003mC, b004C, b005C, b006C, b007C, b008C, b002I, b003I, b004I, b014I, Asm01, Gsm01, 5MSfC, Usm04, 5MRdT, Csm04, Csm11, Gsm11, Tsm11, b009Csm11, b009Csm12, Gsm12, Tsm12, Csm12, rCsm13, rCsm14, Csm15, Csm16, Csm17, L034, zdnp и Tsm18.

775. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид, выбранный из b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b008U, b002A, b001G, b004C, b007U, b001A, b001C, b002C, b003C, b002I, b003I, b009U, b003A, b007C, Asm01, Gsm01, 5MSfC, Usm04, 5MRdT, Csm15, Csm16, rCsm14, Csm17 и Tsm18.

776. Олигонуклеотид, содержащий необязательно защищенный нуклеозид, выбранный из aC, b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b007U, b008U, b009U, b010U, b011U, b012U, b013U, b001A, b001rA, b002A, b003A, b001G, b002G, b001C, b002C, b003C, b003mC, b004C, b005C, b006C, b007C, b008C, b002I, b003I, b004I, b014I, Asm01, Gsm01, 5MSfC, Usm04, 5MRdT, Csm04, Csm11, Gsm11, Tsm11, b009Csm11, b009Csm12, Gsm12, Tsm12, Csm12, rCsm13, rCsm14, Csm15, Csm16, Csm17, L034, zdnp и Tsm18.

777. Олигонуклеотид, содержащий необязательно защищенный нуклеозид, выбранный из b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b008U, b002A, b001G, b004C, b007U, b001A, b001C, b002C, b003C, b002I, b003I, b009U, b003A, b007C, Asm01, Gsm01, 5MSfC, Usm04, 5MRdT, Csm15, Csm16, rCsm14, Csm17 и Tsm18.

778. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный сахар нуклеозида, выбранного из Asm01, Gsm01, 5MSfC, Usm04, 5MRdT, Csm15, Csm16, rCsm14, Csm17 и Tsm18.

779. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид aC.

780. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b001U.

781. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b002U.

782. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b003U.

783. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b004U.

784. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b005U.

785. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b006U.

786. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b007U.

787. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления,

содержащий необязательно защищенный нуклеозид b008U.

788. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b009U.

789. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b010U.

790. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b011U.

791. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b012U.

792. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b013U.

793. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b001A.

794. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b001rA.

795. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b002A.

796. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b003A.

797. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b001G.

798. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b002G.

799. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b001C.

800. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b002C.

801. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b003C.

802. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b003mC.

803. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b004C.

804. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b005C.

805. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b006C.

806. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b007C.

807. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b008C.

808. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b002I.

809. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b003I.

810. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b004I.

811. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b014I.

812. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид Asm01.

813. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид Gsm01.

814. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид 5MSfC.

815. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид Usm04.

816. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид 5MRdT.

817. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид Csm04.

818. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид Csm11.

819. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид Gsm11.

820. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид Tsm11.

821. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид b009Csm11.

822. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления,

содержащий необязательно защищенный нуклеозид b009Csm12.

823. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид Gsm12.

824. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид Tsm12.

825. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид Csm12.

826. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид rCsm13.

827. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид rCsm14.

828. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид Csm15.

829. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид Csm16.

830. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид Csm17.

831. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид с удаленным азотистым основанием.

832. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный L010.

833. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид L034.

834. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид zdnp.

835. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий необязательно защищенный нуклеозид Tsm18.

836. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждое из необязательно защищенного нуклеинового основания или нуклеозида независимо представляет собой необязательно замещенное нуклеиновое основание или нуклеозид соответственно.

837. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждое из необязательно защищенного или замещенного нуклеинового основания или нуклеозида не является защищенным или замещенным соответственно.

838. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления,

содержащий межнуклеотидную связь, имеющую структуру −Y−P(=W)(−X−R^L)−Z−.

839. Олигонуклеотид, содержащий межнуклеотидную связь, имеющую структуру −Y−P(=W)(−X−R^L)−Z−.

840. Олигонуклеотид согласно вариантам осуществления 838 или 839, где W представляет собой O.

841. Олигонуклеотид согласно вариантам осуществления 838 или 839, где W представляет собой S.

842. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 838-841, где Y представляет собой −O−.

843. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 838-842, где Z представляет собой ковалентную связь.

844. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 838-842, где Z представляет собой −O−.

845. Олигонуклеотид, содержащий межнуклеотидную связь, содержащую −X−R^L.

846. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий межнуклеотидную связь, содержащую −X−R^L.

847. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 838-846, где −X−R^L представляет собой −N(R’)SO_2R”, где R” представляет собой R’, −OR’ или −$N(R')_2$.

848. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 838-846, где −X−R^L представляет собой −$NHSO_2$R”, где R” представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

849. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 838-846, где −X−R^L представляет собой −$NHSO_2$R”, где R” представляет собой метил.

850. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 838-846, где −X−R^L представляет собой −$NHSO_2$R”, где R” представляет собой необязательно замещенный фенил.

851. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий n002.

852. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий n006.

853. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий n020.

854. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий −OP(=O)($NHSO_2CH_3$)O−.

855. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

каждая из первых одной, двух или трех межнуклеотидных связей независимо представляет собой межнуклеотидную связь согласно любому из вариантов осуществления 847-854.

856. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая из последних одной, двух или трех межнуклеотидных связей независимо представляет собой межнуклеотидную связь согласно любому из вариантов осуществления 847-854.

857. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая из одной или нескольких внутренних межнуклеотидных связей независимо представляет собой межнуклеотидную связь согласно любому из вариантов осуществления 847-854.

858. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 838-846, где $-X-R^L$ представляет собой $-N(R')C(O)R''$, где R'' представляет собой R', $-OR'$ или $-N(R')_2$.

859. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 838-846, где $-X-R^L$ представляет собой $-NHC(O)R''$, где R'' представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

860. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 838-846, где $-X-R^L$ представляет собой $-NHC(O)R''$, где R'' представляет собой метил.

861. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 838-846, где $-X-R^L$ представляет собой $-NHC(O)R''$, где R'' представляет собой необязательно замещенный фенил.

862. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 838-846, где $-X-R^L$ представляет собой $-NHC(O)R''$, где R'' представляет собой $-OR'$.

863. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 838-846, где $-X-R^L$ представляет собой $-NHC(O)R''$, где R'' представляет собой $-N(R')_2$.

864. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 838-846, где $-X-R^L$ представляет собой $-N(R')P(O)(R'')_2$, где каждый R'' независимо представляет собой R', $-OR'$ или $-N(R')_2$.

865. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 838-846, где $-X-R^L$ представляет собой $-N(R')P(S)(R'')_2$, где каждый R'' независимо представляет собой R', $-OR'$ или $-N(R')_2$.

866. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 838-846, где $-X-R^L$ выбран из таблиц L-1, L-2, L-3, L-4, L-5 или L-6.

867. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 20-90% (например, приблизительно 20-80%, 20-70%, 30-90%, 30-80%, 30-

70%, 30-60%, 30-50%, приблизительно 30%, 40%, 50%, 60% или 70%) всех сахаров в олигонуклеотиде представляют собой 2'-F-модифицированные сахара.

868. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 30-70% (например, приблизительно 30-60%, 30-50%, приблизительно 30%, 40%, 50%, 60% или 70%) всех сахаров в олигонуклеотиде представляют собой 2'-F-модифицированные сахара.

869. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 30-60% (например, приблизительно 40-60%, 30-50%, приблизительно 30%, 40%, 50%, 60% или 70%) всех сахаров в олигонуклеотиде представляют собой 2'-F-модифицированные сахара.

870. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере приблизительно 65% всех сахаров в олигонуклеотиде представляют собой 2'-F-модифицированные сахара.

871. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере приблизительно 70% всех сахаров в олигонуклеотиде представляют собой 2'-F-модифицированные сахара.

872. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере приблизительно 75% всех сахаров в олигонуклеотиде представляют собой 2'-F-модифицированные сахара.

873. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере приблизительно 80% всех сахаров в олигонуклеотиде представляют собой 2'-F-модифицированные сахара.

874. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере приблизительно 85% всех сахаров в олигонуклеотиде представляют собой 2'-F-модифицированные сахара.

875. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере приблизительно 90% всех сахаров в олигонуклеотиде представляют собой 2'-F-модифицированные сахара.

876. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из приблизительно 20-90% (например, приблизительно 20-80%, 20-70%, 30-90%, 30-80%, 30-70%, 30-60%, 30-50%, приблизительно 30%, 40%, 50%, 60% или 70%) всех сахаров в олигонуклеотиде независимо представляет собой 2'-OR-модифицированные сахара, где R не представляет собой −H.

877. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из приблизительно 30-70% (например, приблизительно 30-60%, 30-50%,

приблизительно 30%, 40%, 50%, 60% или 70%) всех сахаров в олигонуклеотиде независимо представляет собой 2’-OR-модифицированные сахара, где R не представляет собой −H.

878. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из приблизительно 30-60% (например, приблизительно 40-60%, 30-50%, приблизительно 30%, 40%, 50%, 60% или 70%) всех сахаров в олигонуклеотиде независимо представляет собой 2’-OR-модифицированные сахара, где R не представляет собой −H.

879. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 876-878, где 2’-OR-модифицированный сахар представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

880. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где 2’-OR-модифицированный сахар представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар.

881. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где 2’-OR-модифицированный сахар представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар.

882. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где 2’-OR-модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар.

883. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где 2’-OR-модифицированный сахар представляет собой сахар LNA.

884. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где 2’-OR-модифицированный сахар представляет собой сахар cEt.

885. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 876-878, где каждый 2’-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

886. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 876-878, где каждый 2’-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2’-OMe- или 2’-MOE-модифицированный сахар.

887. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 876-878, где каждый 2’-OR-модифицированный сахар независимо представляет собой 2’-OMe- или 2’-MOE-модифицированный сахар, где по меньшей мере один из них представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар и по меньшей мере один из них представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар.

888. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 876-878, где каждый 2’-OR-модифицированный сахар представляет собой 2’-OMe-модифицированный

сахар.

889. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен содержит один или несколько (например, 1-20, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 2-20, 3-15, 4-15, 5-15, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) 2'-F-блоков и один или несколько (например, 1-20, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 2-20, 3-15, 4-15, 5-15, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) разделяющих блоков, где каждый сахар в каждом 2'-F-блоке независимо представляет собой 2'-F-модифицированный сахар, и где каждый сахар в каждом разделяющем блоке независимо представляет собой сахар, отличный от 2'-F-модифицированного сахара.

890. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где в первом домене имеется 2 или более 2'-F-блоков.

891. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где в первом домене имеется 3 или более 2'-F-блоков.

892. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где в первом домене имеется 4 или более 2'-F-блоков.

893. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где в первом домене имеется 5 или более 2'-F-блоков.

894. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где в первом домене имеется 2 или более разделяющих блоков.

895. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где в первом домене имеется 3 или более разделяющих блоков.

896. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где в первом домене имеется 4 или более разделяющих блоков.

897. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где в первом домене имеется 5 или более разделяющих блоков.

898. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый сахар в каждом разделяющем блоке независимо представляет собой 2'-модифицированный сахар.

899. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар в разделяющем блоке независимо представляет собой 2'-OR-сахар, где R не представляет собой −H.

900. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый разделяющий блок независимо содержит 2'-OR-модифицированный сахар, где R не представляет собой −H.

901. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

сахар в разделяющем блоке независимо представляет собой 2’-OR сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

902. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый разделяющий блок независимо содержит 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

903. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый сахар в каждом разделяющем блоке независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар или бициклический сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

904. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый сахар в разделяющем блоке независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

905. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый сахар в каждом разделяющем блоке независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

906. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый сахар в разделяющем блоке независимо представляет собой 2’-OMe- или 2’-MOE-модифицированный сахар.

907. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый сахар в каждом разделяющем блоке независимо представляет собой 2’-OMe- или 2’-MOE-модифицированный сахар.

908. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар в разделяющем блоке представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар.

909. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый сахар в разделяющем блоке независимо представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар.

910. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый сахар в разделяющем блоке независимо представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар.

911. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-897, где каждый сахар в каждом разделяющем блоке независимо представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар.

912. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-897, где каждый

сахар в каждом разделяющем блоке независимо представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар.

913. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 889-912, где в каждом 2’-F-блоке независимо имеется приблизительно 1-20 (например, 1-20, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 2-20, 3-15, 4-15, 5-15, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) 2’-F-модифицированных сахаров.

914. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 889-912, где в каждом 2’-F-блоке имеется приблизительно 1-10, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, 2’-F-модифицированных сахаров.

915. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 889-912, где в каждом 2’-F-блоке имеется приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5 2’-F-модифицированных сахаров.

916. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 889-912, где в каждом 2’-F-блоке имеется приблизительно 1, 2 или 3 2’-F-модифицированных сахара.

917. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 889-916, где в каждом разделяющем блоке независимо имеется приблизительно 1-20 (например, 1-20, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 2-20, 3-15, 4-15, 5-15, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) сахаров.

918. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 889-916, где в каждом разделяющем блоке имеется приблизительно 1-10, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, сахаров.

919. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 889-916, где в каждом разделяющем блоке имеется приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров.

920. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 889-916, где в каждом разделяющем блоке имеется приблизительно 1, 2 или 3 сахара.

921. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 889-920, где каждый блок в первом домене, который связан с 2’-F-блоком в первом домене, представляет собой разделяющий блок.

922. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 889-921, где каждый блок в первом домене, который связан с разделяющим блоком в первом домене, представляет собой 2’-F-блок.

923. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид содержит два или более 2’-F-модифицированных сахарных блоков, где каждый 2’-F-модифицированный сахарный блок независимо содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательных 2’-F-модифицированных сахаров или состоит из них, при этом

каждые два последовательных 2’-F-модифицированных сахарных блока независимо разделены разделяющим блоком, при этом разделяющий блок содержит один или несколько сахаров, которые независимо не представляют собой 2’-F-модифицированные сахара, и не содержит последовательных 2’-F-модифицированных сахаров.

924. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% (например, 50-100%, 60-100%, 70-100%, 75-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 60-95%, 70-95%, 75-95%, 80-95%, 85-95%, 90-95%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% и т. д.) всех фосфотиоатных межнуклеотидных связей или все из них представляют собой *S*p.

925. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен находится на 5’-стороне второго домена.

926. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый домен находится на 3’-стороне второго домена.

927. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где во втором домене первый субдомен находится на 5’-стороне второго субдомена, и третий субдомен находится на 3’-стороне второго субдомена.

928. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид содержит 5’-$N_1N_0N_{-1}$-3’, где каждый из N_{-1}, N_0 и N_1 независимо представляет собой нуклеозид.

929. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид содержит 5’-$N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}$-3’, где каждый из N_2, N_1, N_0, N_{-1} и N_{-2} независимо представляет собой нуклеозид.

930. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид содержит 5’-$N_3N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}$-3’, где каждый из N_3, N_2, N_1, N_0, N_{-1}, N_{-2} и N_{-3} независимо представляет собой нуклеозид.

931. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид содержит 5’-$N_4N_3N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}N_{-4}$-3’, где каждый из N_4, N_3, N_2, N_1, N_0, N_{-1}, N_{-2}, N_{-3} и N_{-4} независимо представляет собой нуклеозид.

932. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид содержит 5’-$N_5N_4N_3N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}N_{-4}N_{-5}$-3’, где каждый из N_5, N_4, N_3, N_2, N_1, N_0, N_{-1}, N_{-2}, N_{-3}, N_{-4} и N_{-5} независимо представляет собой нуклеозид.

933. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид содержит 5’-$N_6N_5N_4N_3N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}N_{-4}N_{-5}N_{-6}$-3’, где каждый из N_6, N_5, N_4, N_3, N_2, N_1, N_0, N_{-1}, N_{-2}, N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} независимо представляет собой нуклеозид.

934. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

второй субдомен содержит 5’-$N_1N_0N_{-1}$-3’, где каждый из N_{-1}, N_0 и N_1 независимо представляет собой нуклеозид.

935. Олигонуклеотид, содержащий 5’-$N_1N_0N_{-1}$-3’, описанный в настоящем изобретении.

936. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью N_0 является противоположным аденозину-мишени.

937. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из N_{-1}, N_0 и N_1 независимо содержит 2’-F-модифицированный сахар, сахар природной РНК или сахар без 2’-заместителя, заменяющего 2’−OH сахара природной РНК.

938. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из N_{-1}, N_0 и N_1 независимо содержит 2’-F-модифицированный сахар, сахар природной РНК или сахар без 2’-заместителей.

939. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из N_{-1}, N_0 и N_1 независимо содержит 2’-F-модифицированный сахар, сахар природной РНК или сахар природной ДНК.

940. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не более чем один из N_{-1}, N_0 и N_1 содержит 2’-F-модифицированный сахар.

941. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не более чем один из N_{-1}, N_0 и N_1 содержит сахар природной РНК.

942. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_1 представляет собой 2’-F-модифицированный сахар.

943. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-941, где сахар N_0 представляет собой сахар, не содержащий заместителя в положении, соответствующем 2’−OH сахара природной РНК.

944. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-941, где сахар N_0 представляет собой сахар, не содержащий 2’-заместителя.

945. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-941, где сахар N_1 представляет собой сахар природной ДНК.

946. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-941, где сахар N_1 представляет собой сахар природной РНК.

947. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_0 представляет собой модифицированный сахар.

948. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_0 представляет собой 2’-F-модифицированный сахар.

949. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где сахар N_0

представляет собой сахар, не содержащий заместителя в положении, соответствующем 2’−OH сахара природной РНК.

950. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где сахар N_0 представляет собой сахар, не содержащий 2’-заместителя.

951. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где сахар N_0 представляет собой сахар, представляющий собой 5’-модифицированный сахар.

952. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где сахар N_0 представляет собой сахар, представляющий собой 5’-Me-модифицированный сахар.

953. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где сахар N_0 представляет собой сахар, представляющий собой нециклический сахар.

954. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где сахар N_0 представляет собой сахар, представляющий собой sm01.

955. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где сахар N_0 представляет собой сахар, представляющий собой sm15.

956. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где сахар N_0 представляет собой сахар, представляющий собой замещенный сахар природной ДНК, один из 2’-H которого замещен −OH или −F, а другой 2’-H не является замещенным.

957. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где сахар N_0 представляет собой сахар природной ДНК.

958. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где сахар N_0 представляет собой сахар природной РНК.

959. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой C.

960. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой гипоксантин.

961. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой T.

962. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой A.

963. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой G.

964. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой U.

965. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b001U.

966. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b002U.

967. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b003U.

968. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b004U.

969. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b005U.

970. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b006U.

971. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b007U.

972. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b008U.

973. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b009U.

974. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b011U.

975. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b012U.

976. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b013U.

977. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b001A.

978. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b002A.

979. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b003A.

980. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b001G.

981. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b002G.

982. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b001C.

983. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где

нуклеиновое основание N_0 представляет собой b002C.

984. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b003C.

985. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b004C.

986. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b005C.

987. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b006C.

988. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b007C.

989. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b008C.

990. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b009C.

991. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b002I.

992. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b003I.

993. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b004I.

994. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой b014I.

995. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-958, где нуклеиновое основание N_0 представляет собой zndp.

996. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой dC.

997. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой fU.

998. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой dU.

999. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой fA.

1000. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой dA.

1001. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой fT.

1002. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой dT.

1003. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой fC.

1004. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой fG.

1005. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой dG.

1006. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой dI.

1007. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой fI.

1008. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой aC.

1009. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой m5dC.

1010. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой 5MRm5dC.

1011. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой 5MSm5dC.

1012. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b001G.

1013. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b002G.

1014. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b001C.

1015. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b002C.

1016. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b003C.

1017. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b003mC.

1018. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0

представляет собой b004C.

1019. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b005C.

1020. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b006C.

1021. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b007C.

1022. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b008C.

1023. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b009C.

1024. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b001A.

1025. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b002A.

1026. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b003A.

1027. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b001U.

1028. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b002U.

1029. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b003U.

1030. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b004U.

1031. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b005U.

1032. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b006U.

1033. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b007U.

1034. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b008U.

1035. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b009U.

1036. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b010U.

1037. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b011U.

1038. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b012U.

1039. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b013U.

1040. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b002I.

1041. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b003I.

1042. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b004I.

1043. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b014I.

1044. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой Asm01.

1045. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой Gsm01.

1046. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой Tsm01.

1047. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой 5MSfC.

1048. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой Usm04.

1049. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой 5MRdT.

1050. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой Csm04.

1051. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой Csm11.

1052. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой Gsm11.

1053. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0

представляет собой Tsm11.

1054. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b009Csm11.

1055. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b009Csm12.

1056. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой Gsm12.

1057. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой Tsm12.

1058. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой Csm12.

1059. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой rCsm13.

1060. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой rCsm14.

1061. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой Csm15.

1062. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой Csm16.

1063. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой Csm17.

1064. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой нуклеозид без азотистого основания.

1065. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой L010.

1066. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой L034.

1067. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой Csm15.

1068. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой Tsm18.

1069. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-946, где N_0 представляет собой b001rA.

1070. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, T, C, G, U, гипоксантин, b001U, b002U,

b003U, b004U, b005U, b006U, b007U, b008U, b009U, b011U, b012U, b013U, b001A, b002A, b003A, b001G, b002G, b001C, b002C, b003C, b004C, b005C, b006C, b007C, b008C, b009C, b002I, b003I, b004I, b014I или zdnp.

1071. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где нуклеиновое основание N_1 представляет собой модифицированное нуклеиновое основание.

1072. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_1 представляет собой 2'-F-модифицированный сахар.

1073. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где сахар N_1 представляет собой сахар, не содержащий заместителя в положении, соответствующем 2'−OH сахара природной РНК.

1074. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где сахар N_1 представляет собой сахар, не содержащий 2'-заместителя.

1075. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где сахар N_1 представляет собой сахар природной ДНК.

1076. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где сахар N_1 представляет собой сахар природной РНК.

1077. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой dA, dT, dC, dG, dU, fA, fT, fC, fG или fU.

1078. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1076, где нуклеиновое основание N_1 представляет собой A, T, C, G, U, гипоксантин, b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b007U, b008U, b009U, b011U, b012U, b013U, b001A, b002A, b003A, b001G, b002G, b001C, b002C, b003C, b004C, b005C, b006C, b007C, b008C, b009C, b002I, b003I, b004I, b014I или zdnp.

1079. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой b001A.

1080. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой b002A.

1081. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой b003A.

1082. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой b001C.

1083. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой b004C.

1084. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1

представляет собой b007C.

1085. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой b008C.

1086. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой b008U.

1087. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой b010U.

1088. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой b011U.

1089. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой b012U.

1090. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой Csm11.

1091. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой Csm12.

1092. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой Csm17.

1093. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой b009Csm11.

1094. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой b009Csm12.

1095. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой Gsm01.

1096. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой Gsm11.

1097. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой Gsm12.

1098. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой Tsm01.

1099. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой Tsm11.

1100. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой Tsm12.

1101. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой Tsm18.

1102. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1070, где N_1 представляет собой L010.

1103. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-1} представляет собой модифицированный сахар.

1104. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-1} представляет собой 2'-F-модифицированный сахар.

1105. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1102, где сахар N_{-1} представляет собой сахар, не содержащий заместителя в положении, соответствующем 2'−OH сахара природной РНК.

1106. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1102, где сахар N_{-1} представляет собой сахар, не содержащий 2'-заместителя.

1107. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1102, где сахар N_{-1} представляет собой сахар природной ДНК.

1108. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1102, где сахар N_{-1} представляет собой сахар природной РНК.

1109. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где и N_1 и N_{-1} комплементарны их соответствующим нуклеозидам при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью.

1110. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере один из N_1 и N_{-1} независимо приводит к получению ошибочного спаривания оснований или неоднозначной пары оснований при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью.

1111. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 1110, где олигонуклеотид обеспечивает сопоставимые или более высокие уровни редактирования аденозина-мишени по сравнению с эталонным олигонуклеотидом, где эталонный олигонуклеотид в остальном идентичный, но содержит N_1 и N_{-1}, которые комплементарны их соответствующим нуклеозидам при выравнивании эталонного олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью, при этом аденозин-мишень является противоположным N_0 при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью.

1112. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A, T, C, G, U, гипоксантин, b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b007U, b008U, b009U, b011U, b012U, b013U, b001A, b002A, b003A, b001G, b002G, b001C, b002C, b003C, b004C, b005C, b006C, b007C, b008C, b009C, b002I, b003I, b004I, b014I или zdnp.

1113. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой модифицированное нуклеиновое основание.

1114. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой гипоксантин.

1115. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой C.

1116. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой T.

1117. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой A.

1118. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой G.

1119. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой U.

1120. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b001U.

1121. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b002U.

1122. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b003U.

1123. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b004U.

1124. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b005U.

1125. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b006U.

1126. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b007U.

1127. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b008U.

1128. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b009U.

1129. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b011U.

1130. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где

нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b012U.

1131. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b013U.

1132. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b001A.

1133. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b002A.

1134. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b003A.

1135. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b001G.

1136. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b002G.

1137. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b001C.

1138. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b002C.

1139. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b003C.

1140. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b004C.

1141. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b005C.

1142. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b006C.

1143. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b007C.

1144. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b008C.

1145. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b009C.

1146. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b002I.

1147. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b003I.

1148. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b004I.

1149. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой b014I.

1150. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где нуклеиновое основание N_{-1} представляет собой zndp.

1151. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой dC.

1152. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой fU.

1153. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой dU.

1154. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой fA.

1155. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой dA.

1156. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой fT.

1157. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой dT.

1158. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой fC.

1159. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой fG.

1160. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой dG.

1161. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой dI.

1162. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой fI.

1163. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой aC.

1164. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой m5dC.

1165. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1}

представляет собой 5MRm5dC.

1166. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой 5MSm5dC.

1167. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b001G.

1168. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b002G.

1169. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b001C.

1170. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b002C.

1171. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b003C.

1172. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b003mC.

1173. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b004C.

1174. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b005C.

1175. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b006C.

1176. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b007C.

1177. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b008C.

1178. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b009C.

1179. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b001A.

1180. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b002A.

1181. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b003A.

1182. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b001U.

1183. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b002U.

1184. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b003U.

1185. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b004U.

1186. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b005U.

1187. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b006U.

1188. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b007U.

1189. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b008U.

1190. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b009U.

1191. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b010U.

1192. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b011U.

1193. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b012U.

1194. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b013U.

1195. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b002I.

1196. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b003I.

1197. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b004I.

1198. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b014I.

1199. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой Asm01.

1200. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1}

представляет собой Gsm01.

1201. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой 5MSfC.

1202. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой Usm04.

1203. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой 5MRdT.

1204. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой Csm04.

1205. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой Csm11.

1206. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой Gsm11.

1207. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой Tsm11.

1208. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b009Csm11.

1209. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b009Csm12.

1210. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой Gsm12.

1211. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой Tsm12.

1212. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой Csm12.

1213. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой rCsm13.

1214. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой rCsm14.

1215. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой Csm15.

1216. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой Csm16.

1217. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой Csm17.

1218. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой нуклеозид без азотистого основания.

1219. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой L010.

1220. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой L034.

1221. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой Csm15.

1222. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой Tsm18.

1223. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1111, где N_{-1} представляет собой b001rA.

1224. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_0 и N_1 представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

1225. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_0 и N_1 представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

1226. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_0 и N_{-1} представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

1227. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_0 и N_{-1} представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

1228. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_2 представляет собой модифицированный сахар.

1229. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_2 представляет собой 2'-F-модифицированный сахар.

1230. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_1 и N_2 представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

1231. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_1 и N_2 представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

1232. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

сахар N_3 представляет собой модифицированный сахар.

1233. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_3 представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар.

1234. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_3 представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1235. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_3 представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар.

1236. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 1233, где сахар N_3 представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

1237. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_2 и N_3 представляет собой природную фосфатную связь.

1238. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_4 представляет собой модифицированный сахар.

1239. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_4 представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар.

1240. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_4 представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1241. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_4 представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар.

1242. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 1239, где сахар N_4 представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

1243. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_3 и N_4 представляет собой природную фосфатную связь.

1244. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_5 представляет собой модифицированный сахар.

1245. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_5 представляет собой 2'-F-модифицированный сахар.

1246. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_4 и N_5 представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

1247. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

межнуклеотидная связь между N_4 и N_5 представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь.

1248. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_4 и N_5 представляет собой n001.

1249. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_4 и N_5 представляет собой *R*p-n001.

1250. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_6 представляет собой модифицированный сахар.

1251. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_6 представляет собой 2'-F-модифицированный сахар.

1252. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_5 и N_6 представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

1253. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_5 и N_6 представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

1254. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-2} представляет собой модифицированный сахар.

1255. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-2} представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар.

1256. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-2} представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1257. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-2} представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар.

1258. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 1255, где сахар N_{-2} представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

1259. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

1260. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь.

1261. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой n004, n008, n025, n026.

1262. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой *R*p-n004, -n008, -n025, -n026.

1263. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой *S*p-n004, -n008, -n025, -n026.

1264. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой n001.

1265. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой *R*p-n001.

1266. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 1264, где межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой *S*p-n001.

1267. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-3} представляет собой модифицированный сахар.

1268. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-3} представляет собой 2'-F-модифицированный сахар.

1269. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_{-2} и N_{-3} представляет собой природную фосфатную связь.

1270. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-4} представляет собой модифицированный сахар.

1271. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-4} представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар.

1272. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-4} представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1273. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-4} представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар.

1274. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 1271, где сахар N_{-4} представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

1275. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где связь между N_{-3} и N_{-4} представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

1276. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где связь между N_{-3} и N_{-4} представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

1277. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-5} представляет собой модифицированный сахар.

1278. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-5} представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар.

1279. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-5} представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1280. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-5} представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар.

1281. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 1278, где сахар N_{-5} представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

1282. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где связь между N_{-4} и N_{-5} представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

1283. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где связь между N_{-4} и N_{-5} представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

1284. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-6} представляет собой модифицированный сахар.

1285. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-6} представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар.

1286. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-6} представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1287. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_{-6} представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар.

1288. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 1278, где сахар N_{-6} представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

1289. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_{-5} и N_{-6} представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

1290. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_{-5} и N_{-6} представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь.

1291. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_{-5} и N_{-6} представляет собой n001.

1292. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

межнуклеотидная связь между N_{-5} и N_{-6} представляет собой *R*p-n001.

1293. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из приблизительно 20-80%, 30-70%, 30-60%, 30-50%, 40-60%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% его сахаров независимо представляет собой 2'-F-модифицированный сахар.

1294. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из приблизительно 30-60% его сахаров независимо представляет собой 2'-F-модифицированный сахар.

1295. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из приблизительно 20-80%, 30-70%, 30-60%, 30-50%, 40-60%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% его сахаров независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1296. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из приблизительно 30-60% его сахаров независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1297. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из приблизительно 30-60% его сахаров независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар.

1298. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из приблизительно 20-80%, 30-70%, 30-60%, 30-50%, 40-60%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% его сахаров в первом домене независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1299. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из приблизительно 30-60% его сахаров в первом домене независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1300. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из приблизительно 30-60% его сахаров в первом домене независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар.

1301. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где 3'-концевым нуклеозидом первого домена является N_2.

1302. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

5’-концевым нуклеозидом первого домена является 5’-концевой нуклеозид олигонуклеотида.

1303. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно или по меньшей мере приблизительно 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% 2’-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, в олигонуклеотиде или его части, например в первом домене, втором домене и т. д., независимо связаны с природной фосфатной связью.

1304. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из одного или нескольких сахаров N_{-2}, N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар.

1305. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из одного или нескольких сахаров N_{-2}, N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1306. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из одного или нескольких сахаров N_{-2}, N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} независимо представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар.

1307. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из одного или нескольких сахаров N_{-2}, N_{-3}, N_{-4}, N_{-5} и N_{-6} независимо представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар.

1308. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из одного или нескольких сахаров N_2, N_3, N_4, N_5, N_6, N_7 и N_8 независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар.

1309. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из одного или нескольких сахаров N_2, N_3, N_4, N_5, N_6, N_7 и N_8 независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1310. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из одного или нескольких сахаров N_2, N_3, N_4, N_5, N_6, N_7 и N_8 независимо представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар.

1311. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из одного или нескольких сахаров N_2, N_3, N_4, N_5, N_6, N_7 и N_8 независимо представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар.

1312. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно или по меньшей мере приблизительно 50% 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, в олигонуклеотиде или его части, например в первом домене, втором домене и т. д., независимо связаны с природной фосфатной связью.

1313. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая из по меньшей мере 60%, 70%, 80% или 90% или всех природных фосфатных связей независимо связана с по меньшей мере одним модифицированным сахаром, который представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу, или бициклический сахар.

1314. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-90%, приблизительно 10-80%, приблизительно 10-75%, приблизительно 10-70%, 10-60%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 15-40%, 20-30%, 25-30% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% всех межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде независимо представляют собой природные фосфатные связи.

1315. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-90%, приблизительно 10-80%, приблизительно 10-75%, приблизительно 10-70%, 10-60%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 15-40%, 20-30%, 25-30% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% всех межнуклеотидных связей в первом домене независимо представляют собой природные фосфатные связи.

1316. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где одна или несколько межнуклеотидных связей в одном или нескольких из положений +3 (между $N_{+4}N_{+3}$), +4, +6, +8, +9, +12, +14, +15, +17 и +18 независимо представляют собой природные фосфатные связи.

1317. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-90%, приблизительно 10-80%, приблизительно 10-75%, приблизительно 10-70%, 10-60%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 15-40%, 20-30%, 25-30%, 30-70%, 40-70%, 40-65%, 40-60% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% или 65% всех межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде независимо представляют собой фосфотиоатные межнуклеотидные связи.

1318. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-90%, приблизительно 10-80%, приблизительно 10-75%, приблизительно

10-70%, 10-60%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 15-40%, 20-30%, 25-30%, 30-70%, 40-70%, 40-65%, 40-60% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% или 65% всех межнуклеотидных связей в первом домене независимо представляют собой фосфотиоатные межнуклеотидные связи.

1319. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где одна или несколько межнуклеотидных связей в одном или нескольких из положений +1 (между $N_{+1}N_0$), +2, +5, +6, +7, +8, +11, +14, +15, +16, +17, +19, +20, +21 и +22 независимо представляют собой фосфотиоатные межнуклеотидные связи.

1320. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-90%, приблизительно 10-80%, приблизительно 10-75%, приблизительно 10-70%, 10-60%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 10-20%, 10-15%, 15-40%, 15-35%, 15-30%, 15-25%, 15-20% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% всех межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи.

1321. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-90%, приблизительно 10-80%, приблизительно 10-75%, приблизительно 10-70%, 10-60%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 10-20%, 10-15%, 15-40%, 15-35%, 15-30%, 15-25%, 15-20% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% всех межнуклеотидных связей в первом домене независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи.

1322. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-90%, приблизительно 10-80%, приблизительно 10-75%, приблизительно 10-70%, 10-60%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 10-20%, 10-15%, 15-40%, 15-35%, 15-30%, 15-25%, 15-20% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% всех межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде независимо представляют собой фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи.

1323. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-90%, приблизительно 10-80%, приблизительно 10-75%, приблизительно 10-70%, 10-60%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 10-20%, 10-15%, 15-40%, 15-35%, 15-30%, 15-25%, 15-20% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% всех межнуклеотидных связей в первом домене независимо представляют собой фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи.

1324. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-90%, приблизительно 10-80%, приблизительно 10-75%, приблизительно 10-70%, 10-60%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 10-20%, 10-15%, 15-40%, 15-35%, 15-30%, 15-25%, 15-20% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% всех межнуклеотидных связей в олигонуклеотиде независимо представляют собой n001.

1325. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где приблизительно 5-90%, приблизительно 10-80%, приблизительно 10-75%, приблизительно 10-70%, 10-60%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 10-20%, 10-15%, 15-40%, 15-35%, 15-30%, 15-25%, 15-20% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% всех межнуклеотидных связей в первом домене независимо представляют собой n001.

1326. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где одно, или несколько, или все из положений +5 (между $N_{+5}N_{+4}$), +10, +13 или +23 независимо представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи.

1327. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где одно, или несколько, или все из положений +5 (между $N_{+5}N_{+4}$), +10, +13 или +23 независимо представляют собой фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи.

1328. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где одно, или несколько, или все из положений +5 (между $N_{+5}N_{+4}$), +10, +13 или +23 независимо представляют собой n001.

1329. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар N_4 представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1330. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_3 и N_4 представляет собой природную фосфатную связь.

1331. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где с 3’-стороны от N_0 имеется 5 или более нуклеозидов.

1332. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где с 3’-стороны от N_0 имеется 6 или более нуклеозидов.

1333. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где с 3’-стороны от N_0 имеется 7 или более нуклеозидов.

1334. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где с 3’-стороны от N_0 имеется 8 или более нуклеозидов.

1335. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1330, где с 3'-стороны от N_0 имеется 3 нуклеозида.

1336. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1330, где с 3'-стороны от N_0 имеется 4 нуклеозида.

1337. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1330, где с 3'-стороны от N_0 имеется 5 нуклеозидов.

1338. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1330, где с 3'-стороны от N_0 имеется 6 нуклеозидов.

1339. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1330, где с 3'-стороны от N_0 имеется 7 нуклеозидов.

1340. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1330, где с 3'-стороны от N_0 имеется 8 нуклеозидов.

1341. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1330, где с 3'-стороны от N_0 имеется 9 нуклеозидов.

1342. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1330, где с 3'-стороны от N_0 имеется 10 нуклеозидов.

1343. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где с 5'-стороны от N_0 имеется 5 или более (например, 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 или 30 или больше) нуклеозидов.

1344. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где с 5'-стороны от N_0 имеется 8 или более нуклеозидов.

1345. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где с 5'-стороны от N_0 имеется 10 или более нуклеозидов.

1346. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где с 5'-стороны от N_0 имеется 15 или более нуклеозидов.

1347. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где с 5'-стороны от N_0 имеется 16 или более нуклеозидов.

1348. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где с 5'-стороны от N_0 имеется 17 или более нуклеозидов.

1349. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где с 5'-стороны от N_0 имеется 18 или более нуклеозидов.

1350. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где с 5'-стороны от N_0 имеется 19 или более нуклеозидов.

1351. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где с 5'-стороны от N_0 имеется 20 или более нуклеозидов.

1352. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где с 5’-стороны от N_0 имеется 21 или более нуклеозидов.

1353. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где с 5’-стороны от N_0 имеется 22 или более нуклеозидов.

1354. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где с 5’-стороны от N_0 имеется 23 или более нуклеозидов.

1355. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где с 5’-стороны от N_0 имеется 24 или более нуклеозидов.

1356. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где с 5’-стороны от N_0 имеется 25 или более нуклеозидов.

1357. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где с 5’-стороны от N_0 имеется 26 или более нуклеозидов.

1358. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1343, где с 5’-стороны от N_0 имеется 20 нуклеозидов.

1359. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1343, где с 5’-стороны от N_0 имеется 21 нуклеозид.

1360. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1343, где с 5’-стороны от N_0 имеется 22 нуклеозида.

1361. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1343, где с 5’-стороны от N_0 имеется 23 нуклеозида.

1362. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1343, где с 5’-стороны от N_0 имеется 24 нуклеозида.

1363. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1343, где с 5’-стороны от N_0 имеется 25 нуклеозидов.

1364. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1343, где с 5’-стороны от N_0 имеется 26 нуклеозидов.

1365. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1343, где с 5’-стороны от N_0 имеется 27 нуклеозидов.

1366. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1343, где с 5’-стороны от N_0 имеется 28 нуклеозидов.

1367. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1343, где с 5’-стороны от N_0 имеется 29 нуклеозидов.

1368. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1343, где с 5’-стороны от N_0 имеется 30 нуклеозидов.

1369. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

каждый из первых 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой сахар, который может повышать стабильность.

1370. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из первых 3 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой сахар, который может повышать стабильность.

1371. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из первых 4 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой сахар, который может повышать стабильность.

1372. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из первых 5 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой сахар, который может повышать стабильность.

1373. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из первых 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо выбран из бициклического сахара и 2’-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1374. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из первых 3 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо выбран из бициклического сахара и 2’-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1375. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из первых 4 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо выбран из бициклического сахара и 2’-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1376. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из первых 5 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо выбран из бициклического сахара и 2’-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1377. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из первых 3 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1378. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из первых 4 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1379. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из первых 5 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1380. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из первых 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2’-OMe- или 2’-MOE-модифицированный сахар.

1381. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из первых 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар.

1382. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из первых 3 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар.

1383. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из первых 4 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар.

1384. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из первых 5 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар.

1385. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1380, где каждый из первых 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар.

1386. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1380, где каждый из первых 3 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар.

1387. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1380, где каждый из первых 4 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар.

1388. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1380, где каждый из первых 5 сахаров с 5’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар.

1389. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из последних 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров с 3’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой сахар, который может повышать стабильность.

1390. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

каждый из последних 3 сахаров с 3’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой сахар, который может повышать стабильность.

1391. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из последних 4 сахаров с 3’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой сахар, который может повышать стабильность.

1392. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из последних 5 сахаров с 3’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой сахар, который может повышать стабильность.

1393. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из последних 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров с 3’-конца олигонуклеотида независимо выбран из бициклического сахара и 2’-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1394. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из последних 3 сахаров с 3’-конца олигонуклеотида независимо выбран из бициклического сахара и 2’-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1395. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из последних 4 сахаров с 3’-конца олигонуклеотида независимо выбран из бициклического сахара и 2’-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1396. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из последних 5 сахаров с 3’-конца олигонуклеотида независимо выбран из бициклического сахара и 2’-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1397. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из последних 3 сахаров с 3’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1398. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из последних 4 сахаров с 3’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1399. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из последних 5 сахаров с 3’-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно

замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1400. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из последних 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров с 3'-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированный сахар.

1401. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из последних 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров с 3'-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар.

1402. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из последних 3 сахаров с 3'-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар.

1403. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из последних 4 сахаров с 3'-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар.

1404. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из последних 5 сахаров с 3'-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2'-OMe-модифицированный сахар.

1405. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1400, где каждый из последних 1, 2, 3, 4 или 5 сахаров с 3'-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

1406. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1400, где каждый из последних 3 сахаров с 3'-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

1407. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1400, где каждый из последних 4 сахаров с 3'-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

1408. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1400, где каждый из последних 5 сахаров с 3'-конца олигонуклеотида независимо представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар.

1409. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первая с 5'-конца олигонуклеотида межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

1410. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первая с 5'-конца олигонуклеотида межнуклеотидная связь представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь.

1411. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

первая с 5’-конца олигонуклеотида межнуклеотидная связь представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь.

1412. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первая с 5’-конца олигонуклеотида межнуклеотидная связь представляет собой n004, n008, n025, n026.

1413. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первая с 5’-конца олигонуклеотида межнуклеотидная связь представляет собой n001.

1414. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первая с 5’-конца межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p.

1415. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1413, где первая с 5’-конца межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p.

1416. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая из двух межнуклеотидных связей, связанных с 3-м нуклеозидом с 5’-конца, независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

1417. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая из двух межнуклеотидных связей, связанных с 4-м нуклеозидом с 5’-конца, независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

1418. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая из двух межнуклеотидных связей, связанных с 5-м нуклеозидом с 5’-конца, независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

1419. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1416-1418, где каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью.

1420. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 1419, где каждая фосфотиоатная межнуклеотидная связь представляет собой *S*p.

1421. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первая с 3’-конца олигонуклеотида межнуклеотидная связь представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

1422. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первая с 3’-конца олигонуклеотида межнуклеотидная связь представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь.

1423. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первая с 3’-конца олигонуклеотида межнуклеотидная связь представляет собой

фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь.

1424. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первая с 3’-конца олигонуклеотида межнуклеотидная связь представляет собой n004, n008, n025, n026.

1425. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первая с 3’-конца олигонуклеотида межнуклеотидная связь представляет собой n001.

1426. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первая с 3’-конца межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p.

1427. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1426, где первая с 3’-конца межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p.

1428. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар нуклеозида, противоположного аденозину-мишени (положение 0, такой нуклеозид: N_0), представляет собой сахар природной ДНК.

1429. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар нуклеозида в положении +1 (нуклеозида, ближайшего с 5’-стороны к N_0; т. е. N_{+1} в 5’-…$N_{+1}N_0$…-3’) представляет собой сахар природной ДНК.

1430. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1428, где сахар нуклеозида в положении +1 (нуклеозида, ближайшего с 5’-стороны к N_0; т. е., N_{+1} в 5’-…$N_{+1}N_0$…-3’) представляет собой 2’-F-модифицированный сахар.

1431. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар нуклеозида в положении +2 (N_{+2} в 5’-… $N_{+2}N_{+1}N_0$…-3’) представляет собой 2’-F-модифицированный сахар.

1432. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар нуклеозида в положении -1 (N_{-1} в 5’-… $N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}$…-3’) представляет собой сахар природной ДНК.

1433. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар нуклеозида в положении -2 (N_{-2} в 5’-… $N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}N_{-2}$…-3’) представляет собой сахар, который может повышать стабильность.

1434. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар нуклеозида в положении -2 (N_{-2} в 5’-… $N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}N_{-2}$…-3’) представляет собой бициклический сахар или 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1435. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

сахар нуклеозида в положении -2 (N_{-2} в 5’-… $N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}N_{-2}$…-3’) представляет собой бициклический сахар.

1436. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1434, где сахар нуклеозида в положении -2 (N_{-2} в 5’-… $N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}N_{-2}$…-3’) представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1437. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1434, где сахар нуклеозида в положении -2 (N_{-2} в 5’-… $N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}N_{-2}$…-3’) представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар.

1438. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1434, где сахар нуклеозида в положении -2 (N_{-2} в 5’-… $N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}N_{-2}$…-3’) представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар.

1439. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1434, где сахар нуклеозида в положении -2 (N_{-2} в 5’-… $N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}N_{-2}$…-3’) представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар.

1440. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар нуклеозида в положении -3 (N_{-3} в 5’-… $N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}$…-3’) представляет собой 2’-F-модифицированный сахар.

1441. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый сахар нуклеозида после N_{-3} (например, N_{-4}, N_{-5}, N_{-6} и т. д.) независимо представляет собой сахар, который может повышать стабильность.

1442. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый сахар нуклеозида после N_{-3} (например, N_{-4}, N_{-5}, N_{-6} и т. д.) независимо представляет собой бициклический сахар или 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1443. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар нуклеозида после N_{-3} (например, N_{-4}, N_{-5}, N_{-6} и т. д.) представляет собой бициклический сахар.

1444. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар нуклеозида после N_{-3} (например, N_{-4}, N_{-5}, N_{-6} и т. д.) представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1445. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар нуклеозида после N_{-3} (например, N_{-4}, N_{-5}, N_{-6} и т. д.) представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар.

1446. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где сахар нуклеозида после N_{-3} (например, N_{-4}, N_{-5}, N_{-6} и т. д.) представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар.

1447. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1442, где каждый сахар нуклеозида после N_{-3} (например, N_{-4}, N_{-5}, N_{-6} и т. д.) независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1448. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1442, где каждый сахар нуклеозида после N_{-3} (например, N_{-4}, N_{-5}, N_{-6} и т. д.) независимо представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар.

1449. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1442, где каждый сахар нуклеозида после N_{-3} (например, N_{-4}, N_{-5}, N_{-6} и т. д.) независимо представляет собой 2’-MOE-модифицированный сахар.

1450. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая межнуклеотидная связь, связанная с N_{+1} или N_0, независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

1451. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая межнуклеотидная связь, связанная с N_{+1} или N_0, независимо представляет собой *S*p-фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

1452. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

1453. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь.

1454. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь.

1455. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой n004, n008, n025, n026.

1456. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} представляет собой n001.

1457. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *R*p.

1458. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1456, где межнуклеотидная связь между N_{-1} и N_{-2} характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p.

1459. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где межнуклеотидная связь между N_{-2} и N_{-3} представляет собой природную фосфатную связь.

1460. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая межнуклеотидная связь, связанная с нуклеозидом после N_{-3} (например, N_{-4}, N_{-5}, N_{-6} и т. д.), независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь, за исключением с первой 3'-конца межнуклеотидной связи.

1461. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 1460, где фосфотиоатная межнуклеотидная связь характеризуется контролируемой хиральностью и представляет собой *S*p.

1462. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где бициклический сахар представляет собой сахар LNA или сахар cEt.

1463. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид содержит 1-10 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) природных фосфатных связей.

1464. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид содержит не более чем 5 (например, 1, 2, 3, 4 или 5) природных фосфатных связей.

1465. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид содержит не более чем 10 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) n001.

1466. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид содержит не более чем 10 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) фосфорилгуанидиновых межнуклеотидных связей.

1467. Олигонуклеотид, содержащий образующий дуплекс участок и нацеливающий участок, где нацеливающий участок представляет собой или содержит второй участок согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

1468. Олигонуклеотид, содержащий образующий дуплекс участок и нацеливающий участок, где нацеливающий участок представляет собой или содержит 5'-$N_1N_0N_{-1}$-3' согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

1469. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1468, где образующий дуплекс участок способен образовывать дуплекс с нуклеиновой кислотой (образующей дуплекс нуклеиновой кислотой).

1470. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1469, где

нацеливающий участок способен образовывать дуплекс с нуклеиновой кислотой-мишенью, содержащей аденозин-мишень.

1471. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1470, где образующая дуплекс нуклеиновая кислота не представляет собой нуклеиновую кислоту-мишень.

1472. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1470, где олигонуклеотид представляет собой олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1466.

1473. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1472, где длина нацеливающего участка составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеозидов.

1474. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1473, где длина образующего дуплекс участка составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеозидов.

1475. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1474, где длина образующего дуплекс олигонуклеотида составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеозидов.

1476. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1475, где образующий дуплекс олигонуклеотид содержит "петлю-на-стебле".

1477. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1476, где олигонуклеотид содержит один или несколько модифицированных сахаров, одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей и одну или несколько природных фосфатных связей.

1478. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1477, где олигонуклеотид не характеризуется контролируемой хиральностью.

1479. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1478, где образующий дуплекс олигонуклеотид содержит один или несколько модифицированных сахаров и одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей.

1480. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1479, где большинство сахаров или они все в образующем дуплекс олигонуклеотиде представляют собой модифицированные сахара.

1481. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1479, где

большинство сахаров или они все в образующем дуплекс олигонуклеотиде представляют собой 2'-F-модифицированные сахара.

1482. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1479, где большинство сахаров или они все в образующем дуплекс олигонуклеотиде представляют собой 2'-OR-модифицированные сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1483. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1479, где большинство сахаров или они все в образующем дуплекс олигонуклеотиде представляют собой 2'-OMe-модифицированные сахара

1484. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1483, где большинство межнуклеотидных связей или они все в образующем дуплекс олигонуклеотиде являются модифицированными.

1485. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1484, где большинство межнуклеотидных связей или они все в образующем дуплекс олигонуклеотиде представляют собой фосфотиоатные межнуклеотидные связи.

1486. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1485, где образующий дуплекс олигонуклеотид характеризуется контролируемой хиральностью.

1487. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1486, где большинство межнуклеотидных связей или они все в образующем дуплекс олигонуклеотиде представляют собой *Sp*-фосфотиоатные межнуклеотидные связи.

1488. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1487, где олигонуклеотид и образующий с ним дуплекс олигонуклеотид вводят в виде дуплекса.

1489. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1467-1487, где олигонуклеотид и образующий с ним дуплекс олигонуклеотид вводят по отдельности.

1490. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый сахар независимо выбран из сахара природной ДНК, сахара природной РНК, 2'-F-модифицированного сахара и 2'-OR-модифицированного сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

1491. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый сахар независимо выбран из сахара природной ДНК, сахара природной РНК, 2'-F-модифицированного сахара и 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированного сахара.

1492. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая межнуклеотидная связь независимо выбрана из природной фосфатной связи, не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связи и фосфотиоатной межнуклеотидной связи.

1493. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая межнуклеотидная связь независимо выбрана из природной фосфатной связи, нейтральной межнуклеотидной связи и фосфотиоатной межнуклеотидной связи.

1494. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая межнуклеотидная связь независимо выбрана из природной фосфатной связи, фосфорилгуанидиновой межнуклеотидной связи и фосфотиоатной межнуклеотидной связи.

1495. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждая межнуклеотидная связь независимо выбрана из природной фосфатной связи, n001 и фосфотиоатной межнуклеотидной связи.

1496. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU.

1497. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU.

1498. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SmCfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU.

1499. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SmCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU.

1500. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SmCfC*SfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU.

1501. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfUmCmCfC*SfU*SmUmU*SfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU.

1502. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU.

1503. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU.

1504. Олигонуклеотид, имеющий структуру

Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU.

1505. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU.

1506. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SmGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU.

1507. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SmCTeo*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUmCmC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU.

1508. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SmCTeo*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUm5CeomC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU.

1509. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*Sm5CeoTeo*SmUn001Rm5CeofA*SfGn001RmUm5Ceom5Ceo*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU.

1510. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU.

1511. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU.

1512. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид представлен в солевой форме.

1513. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид представлен в фармацевтически приемлемой солевой форме.

1514. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где диастереомерный избыток одного или нескольких (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше) хиральных центров в атомах фосфора в составе связи независимо составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 80%, 85%,

90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

1515. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где диастереомерный избыток одного или нескольких (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше) хиральных центров в атомах фосфора в составе связи независимо составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

1516. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где диастереомерный избыток каждого атома фосфора в составе фосфотиоатной связи независимо составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

1517. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где диастереомерный избыток каждого атома фосфора в составе фосфотиоатной связи независимо составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

1518. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где диастереомерный избыток каждого хирального центра в атомах фосфора в составе связи независимо составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

1519. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где диастереомерный избыток каждого хирального центра в атомах фосфора в составе связи независимо составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

1520. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид характеризуется чистотой, составляющей приблизительно 10-100% (например, приблизительно 10-95%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100% или приблизительно или по меньшей мере приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.).

1521. Олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид характеризуется чистотой, составляющей приблизительно 50-100% (например, приблизительно 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%,

80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100% или по меньшей мере приблизительно 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.).

1522. Фармацевтическая композиция, которая содержит или доставляет эффективное количество олигонуклеотида согласно любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

1523. Композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды из совокупности имеют:

1) общую последовательность оснований и

2) одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи независимо в одной или нескольких (например, приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 или больше) хиральных межнуклеотидных связях ("межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью");

при этом каждый олигонуклеотид из совокупности независимо представляет собой олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления или его кислотную, основную или солевую форму.

1524. Композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды из совокупности имеют:

1) общую последовательность оснований и

2) одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи независимо в одной или нескольких (например, приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 или больше) хиральных межнуклеотидных связях ("межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью");

при этом каждый олигонуклеотид из совокупности независимо представляет собой олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1637-1662 или его кислотную, основную или солевую форму.

1525. Композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды из совокупности имеют:

1) общую последовательность оснований и

2) одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи независимо в одной или нескольких (например, приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 или больше) хиральных межнуклеотидных связях ("межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью");

где общая последовательность оснований комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты, при этом данная часть содержит аденозин-мишень.

1526. Композиция согласно варианту осуществления 1525, где общая последовательность оснований комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты с 0-10 (например, 0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 0-5, 0-6, 0-7, 0-8, 0-9, 0-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) ошибочными спариваниями оснований, которые не являются уотсон-криковскими парами оснований.

1527. Композиция согласно варианту осуществления 1525, где общая последовательность оснований комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты с 0-5 ошибочными спариваниями оснований, которые не являются уотсон-криковскими парами оснований.

1528. Композиция согласно варианту осуществления 1525, где общая последовательность оснований на 100% комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты по всей длине общей последовательности оснований за исключением нуклеозида, противоположного аденозину-мишени.

1529. Композиция согласно варианту осуществления 1525, где общая последовательность оснований на 100% комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты по всей длине общей последовательности оснований.

1530. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1529, где композиция может редактировать A-мишень на I при приведении в контакт с нуклеиновой кислотой в системе, экспрессирующей ADAR.

1531. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1530, где аденозин-мишень является результатом мутации по типу замены G на A, ассоциированной с состоянием, нарушением или заболеванием.

1532. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1531, где олигонуклеотиды из совокупности имеют одинаковые модификации оснований и сахаров.

1533. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1532, где олигонуклеотиды из совокупности имеют одинаковый паттерн хиральных центров остова.

1534. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1533, где композиция обогащена олигонуклеотидами из совокупности по сравнению со стерически неупорядоченным препаратом на основе олигонуклеотидов, при этом никакие межнуклеотидные связи не характеризуются контролируемой хиральностью.

1535. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1533, где

неслучайный уровень всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований и одинаковые модификации оснований и сахаров, составляют олигонуклеотиды из совокупности.

1536. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1533, где неслучайный уровень всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований, составляют олигонуклеотиды из совокупности.

1537. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1536, где олигонуклеотиды из совокупности являются одинаковыми олигонуклеотидами или одной или несколькими их фармацевтически приемлемыми солями.

1538. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1536, где олигонуклеотиды из совокупности представляют собой одну или несколько фармацевтически приемлемых солей одного и того же олигонуклеотида в кислотной форме.

1539. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1536, где олигонуклеотиды из совокупности имеют одинаковый состав.

1540. Композиция согласно варианту осуществления 1539, где неслучайный уровень всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют такую же последовательность оснований, что и олигонуклеотиды из совокупности, составляют олигонуклеотиды из совокупности.

1541. Композиция согласно варианту осуществления 1539, где неслучайный уровень всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют одинаковый состав, составляют олигонуклеотиды из совокупности.

1542. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1536, где олигонуклеотиды из совокупности имеют одинаковую структуру.

1543. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1542, где олигонуклеотиды из совокупности представляют собой натриевые соли.

1544. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1543, где олигонуклеотиды из совокупности имеют одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи в 10 или больше хиральных межнуклеотидных связях.

1545. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1544, где олигонуклеотиды из совокупности имеют одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи в каждой из фосфотиоатных межнуклеотидных связей.

1546. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1545, где олигонуклеотиды из совокупности не имеют одинаковых стереохимических особенностей атома фосфора в составе связи в одной или нескольких или любых не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связях.

1547. Композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая одну или несколько совокупностей олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды из каждой совокупности независимо имеют:

1) общую последовательность оснований и

2) одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи независимо в одной или нескольких (например, приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 или больше) хиральных межнуклеотидных связях ("межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью");

при этом каждый олигонуклеотид из совокупности независимо представляет собой олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления или его кислотную, основную или солевую форму.

1548. Композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая одну или несколько совокупностей олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды из каждой совокупности независимо имеют:

1) общую последовательность оснований и

2) одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи независимо в одной или нескольких (например, приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 или больше) хиральных межнуклеотидных связях ("межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью");

при этом каждый олигонуклеотид из совокупности независимо представляет собой олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления и вариантов осуществления 1637-1662 или его кислотную, основную или солевую форму.

1549. Композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая одну или несколько совокупностей олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды из каждой совокупности независимо имеют:

1) общую последовательность оснований и

2) одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи независимо в одной или нескольких (например, приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 или больше) хиральных межнуклеотидных связях ("межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью");

при этом каждый олигонуклеотид из совокупности независимо представляет собой олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1637-1662 или его

кислотную, основную или солевую форму.

1550. Композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая одну или несколько совокупностей олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды из каждой совокупности независимо имеют:

1) общую последовательность оснований и

2) одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи независимо в одной или нескольких (например, приблизительно 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 или больше) хиральных межнуклеотидных связях ("межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью");

где общая последовательность оснований каждой совокупности независимо комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты, при этом данная часть содержит аденозин-мишень.

1551. Композиция согласно одному варианту осуществления, где общая последовательность оснований комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты с 0-10 (например, 0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 0-5, 0-6, 0-7, 0-8, 0-9, 0-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) ошибочными спариваниями оснований, которые не являются уотсон-криковскими парами оснований.

1552. Композиция согласно варианту осуществления 1551, где общая последовательность оснований каждой совокупности независимо комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты с 0-5 ошибочными спариваниями оснований, которые не являются уотсон-криковскими парами оснований.

1553. Композиция согласно варианту осуществления 1551, где общая последовательность оснований каждой совокупности независимо на 100% комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты по всей длине общей последовательности оснований за исключением нуклеозида, противоположного аденозину-мишени.

1554. Композиция согласно варианту осуществления 1551, где общая последовательность оснований каждой совокупности независимо на 100% комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты по всей длине общей последовательности оснований.

1555. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1554, где каждая совокупность олигонуклеотидов может независимо редактировать A-мишень на I при приведении в контакт с нуклеиновой кислотой в системе, экспрессирующей ADAR.

1556. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1555, где аденозин-мишень является результатом мутации по типу замены G на A, ассоциированной с состоянием, нарушением или заболеванием.

1557. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1556, где композиция содержит две или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше) совокупности олигонуклеотидов.

1558. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1557, где общие последовательности оснований по меньшей мере двух совокупностей являются разными.

1559. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1558, где никакие две совокупности олигонуклеотидов не имеют одинаковой общей последовательности оснований.

1560. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1559, где по меньшей мере две совокупности олигонуклеотидов нацеливаются на разные аденозины.

1561. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1560, где никакие две совокупности олигонуклеотидов не нацеливаются на один и тот же аденозин.

1562. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1561, где по меньшей мере две совокупности олигонуклеотидов нацеливаются на разные транскрипты.

1563. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1562, где никакие две совокупности олигонуклеотидов не нацеливаются на один и тот же транскрипт.

1564. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1563, где по меньшей мере две совокупности олигонуклеотидов нацеливаются на остатки аденозина в транскриптах из разных полинуклеотидов.

1565. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1566, где никакие две совокупности олигонуклеотидов не нацеливаются на транскрипты из одного и того же полинуклеотида.

1566. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1565, где по меньшей мере две совокупности олигонуклеотидов нацеливаются на остатки аденозина в транскриптах из разных генов.

1567. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1566, где никакие две совокупности олигонуклеотидов не нацеливаются на транскрипты из одного и того же гена.

1568. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1567, где олигонуклеотиды из каждой совокупности независимо имеют одинаковые модификации оснований и сахаров в данной совокупности.

1569. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1568, где

олигонуклеотиды из каждой совокупности независимо имеют одинаковый паттерн хиральных центров остова в данной совокупности.

1570. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1569, где для каждой совокупности независимо композиция обогащена олигонуклеотидами из этой совокупности по сравнению со стерически неупорядоченным препаратом на основе олигонуклеотидов из этой совокупности, при этом никакие межнуклеотидные связи не характеризуются контролируемой хиральностью.

1571. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1570, где для каждой совокупности независимо неслучайный уровень всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований и одинаковые модификации оснований и сахаров, составляют олигонуклеотиды из совокупности.

1572. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1570, где для каждой совокупности независимо неслучайный уровень всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований, составляют олигонуклеотиды из совокупности.

1573. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1572, где для каждой совокупности независимо олигонуклеотиды из совокупности являются одинаковыми олигонуклеотидами или одной или несколькими их фармацевтически приемлемыми солями.

1574. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1573, где для каждой совокупности независимо олигонуклеотиды из совокупности представляют собой одну или несколько фармацевтически приемлемых солей одного и того же олигонуклеотида в кислотной форме.

1575. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1572, где для каждой совокупности независимо олигонуклеотиды из совокупности имеют одинаковый состав.

1576. Композиция согласно варианту осуществления 1575, где для каждой совокупности независимо неслучайный уровень всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют такую же последовательность оснований, что и олигонуклеотиды из совокупности, составляют олигонуклеотиды из совокупности.

1577. Композиция согласно варианту осуществления 1575, где для каждой совокупности независимо неслучайный уровень всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют одинаковый состав, составляют олигонуклеотиды из совокупности.

1578. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1577, где для одной или двух или всех совокупностей независимо олигонуклеотиды из совокупности

имеют одинаковую структуру.

1579. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1578, где для одной или двух или всех совокупностей независимо каждый из олигонуклеотидов из совокупности независимо представляет собой фармацевтически приемлемую солевую форму.

1580. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1578, где для одной или двух или всех совокупностей независимо олигонуклеотиды из совокупности представляют собой натриевые соли.

1581. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1580, где для одной или двух или всех совокупностей независимо олигонуклеотиды из совокупности имеют одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи в 10 или больше хиральных межнуклеотидных связях.

1582. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1581, где для каждой совокупности независимо олигонуклеотиды из совокупности имеют одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи в 10 или больше хиральных межнуклеотидных связях.

1583. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1582, где для одной или двух или всех совокупностей независимо олигонуклеотиды из совокупности имеют одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи в каждой из фосфотиоатных межнуклеотидных связей.

1584. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1583, где для каждой совокупности независимо олигонуклеотиды из совокупности имеют одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи в каждой из фосфотиоатных межнуклеотидных связей.

1585. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1584, где для одной или двух или всех совокупностей независимо олигонуклеотиды из совокупности не имеют одинаковых стереохимических особенностей атома фосфора в составе связи в одной или нескольких или любых не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связях.

1586. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1547-1585, где для каждой совокупности независимо олигонуклеотиды из совокупности не имеют одинаковых стереохимических особенностей атома фосфора в составе связи в одной или нескольких или любых не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связях.

1587. Композиция, содержащая совокупность олигонуклеотидов, которые относятся к

конкретному типу олигонуклеотидов, характеризующемуся:

a) общей последовательностью оснований;

b) общим паттерном связей в остове;

c) общим паттерном хиральных центров остова;

d) общим паттерном модификаций по атому фосфора в остове;

при этом композиция характеризуется контролируемой хиральностью в том смысле, что она является обогащенной олигонуклеотидами из конкретного типа олигонуклеотидов по сравнению с по сути рацемическим препаратом на основе олигонуклеотидов, имеющих такие же общие последовательность оснований, паттерн связей в остове и паттерн модификаций по атому фосфора в остове, или неслучайный уровень всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований, составляют олигонуклеотиды из совокупности; и

при этом каждый олигонуклеотид из совокупности независимо представляет собой олигонуклеотид согласно любому из предыдущих вариантов осуществления или его кислотную, основную или солевую форму.

1588. Композиция, содержащая совокупность олигонуклеотидов, которые относятся к конкретному типу олигонуклеотидов, характеризующемуся:

a) общей последовательностью оснований;

b) общим паттерном связей в остове;

c) общим паттерном хиральных центров остова;

d) общим паттерном модификаций по атому фосфора в остове;

при этом композиция характеризуется контролируемой хиральностью в том смысле, что она является обогащенной олигонуклеотидами из конкретного типа олигонуклеотидов по сравнению с по сути рацемическим препаратом на основе олигонуклеотидов, имеющих такие же общие последовательность оснований, паттерн связей в остове и паттерн модификаций по атому фосфора в остове, или неслучайный уровень всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований, составляют олигонуклеотиды из совокупности; и

при этом каждый олигонуклеотид из совокупности независимо представляет собой олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1637-1662 или его кислотную, основную или солевую форму.

1589. Композиция, содержащая совокупность олигонуклеотидов, которые относятся к конкретному типу олигонуклеотидов, характеризующемуся:

a) общей последовательностью оснований;

b) общим паттерном связей в остове;

c) общим паттерном хиральных центров остова;

d) общим паттерном модификаций по атому фосфора в остове;

при этом композиция характеризуется контролируемой хиральностью в том смысле, что она является обогащенной олигонуклеотидами из конкретного типа олигонуклеотидов по сравнению с по сути рацемическим препаратом на основе олигонуклеотидов, имеющих такие же общие последовательность оснований, паттерн связей в остове и паттерн модификаций по атому фосфора в остове, или неслучайный уровень всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований, составляют олигонуклеотиды из совокупности; и

где общая последовательность оснований комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты, при этом данная часть содержит аденозин-мишень.

1590. Композиция согласно варианту осуществления 1589, где общая последовательность оснований комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты с 0-10 (например, 0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 0-5, 0-6, 0-7, 0-8, 0-9, 0-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 и т. д.) ошибочными спариваниями оснований, которые не являются уотсон-криковскими парами оснований.

1591. Композиция согласно варианту осуществления 1589, где общая последовательность оснований комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты с 0-5 ошибочными спариваниями оснований, которые не являются уотсон-криковскими парами оснований.

1592. Композиция согласно варианту осуществления 1589, где общая последовательность оснований на 100% комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты по всей длине общей последовательности оснований за исключением нуклеозида, противоположного аденозину-мишени.

1593. Композиция согласно варианту осуществления 1589, где общая последовательность оснований на 100% комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты по всей длине общей последовательности оснований.

1594. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1587-1593, где композиция может редактировать A-мишень на I при приведении в контакт с нуклеиновой кислотой в системе, экспрессирующей ADAR.

1595. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1587-1594, где аденозин-мишень является результатом мутации по типу замены G на A, ассоциированной с состоянием, нарушением или заболеванием.

1596. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1587-1595, где композиция является обогащенной олигонуклеотидами из конкретного типа олигонуклеотидов по сравнению с по сути рацемическим препаратом на основе олигонуклеотидов, имеющих такие же общие последовательность оснований, паттерн связей в остове и паттерн модификаций по атому фосфора в остове.

1597. Композиция, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где каждый олигонуклеотид из совокупности независимо представляет собой конкретный олигонуклеотид или его соль, при этом конкретный олигонуклеотид представляет собой олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1513.

1598. Композиция, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где каждый олигонуклеотид из совокупности независимо представляет собой конкретный олигонуклеотид или его соль, при этом конкретный олигонуклеотид представляет собой олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1513, при этом по меньшей мере приблизительно 5-100%, 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-100%, 5-90%, 10-90%, 20-90%, 30-90%, 40-90%, 50-90%, 5-85%, 10-85%, 20-85%, 30-85%, 40-85%, 50-85%, 5-80%, 10-80%, 20-80%, 30-80%, 40-80%, 50-80%, 5-75%, 10-75%, 20-75%, 30-75%, 40-75%, 50-75%, 5-70%, 10-70%, 20-70%, 30-70%, 40-70%, 50-70%, 5-65%, 10-65%, 20-65%, 30-65%, 40-65%, 50-65%, 5-60%, 10-60%, 20-60%, 30-60%, 40-60%, 50-60%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют последовательность оснований конкретного олигонуклеотида, представляют собой олигонуклеотиды из совокупности.

1599. Композиция, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где каждый олигонуклеотид из совокупности независимо представляет собой конкретный олигонуклеотид или его соль, при этом конкретный олигонуклеотид представляет собой олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1513, при этом по меньшей мере приблизительно 5-100%, 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-100%, 5-90%, 10-90%, 20-90%, 30-90%, 40-90%, 50-90%, 5-85%, 10-85%, 20-85%, 30-85%, 40-85%, 50-85%, 5-80%, 10-80%, 20-80%, 30-80%, 40-80%, 50-80%, 5-75%, 10-75%, 20-75%, 30-75%, 40-75%, 50-75%, 5-70%, 10-70%, 20-70%, 30-70%, 40-70%, 50-70%, 5-65%, 10-65%, 20-65%, 30-65%, 40-65%, 50-65%, 5-60%, 10-60%, 20-60%, 30-60%, 40-60%, 50-60%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют состав конкретного олигонуклеотида или его соли, представляют собой олигонуклеотиды из совокупности.

1600. Композиция, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где каждый олигонуклеотид из совокупности независимо представляет собой конкретный

олигонуклеотид или его соль, где конкретный олигонуклеотид представляет собой олигонуклеотид из таблицы 1.

1601. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1587-1600, где неслучайный уровень всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований, составляют олигонуклеотиды из совокупности.

1602. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1601, где уровень олигонуклеотидов из совокупности среди олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований в совокупности, составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно $(DS)^{nc}$, где DS составляет приблизительно 85-100% (например, приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5% или больше), и nc представляет собой количество межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью.

1603. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1601, где для каждой совокупности олигонуклеотидов уровень олигонуклеотидов из совокупности среди олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований в совокупности, независимо составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно $(DS)^{nc}$, где DS составляет приблизительно 85-100% (например, приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5% или больше), и nc представляет собой количество межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью.

1604. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1601, где уровень олигонуклеотидов из совокупности среди олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общий состав в совокупности, составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно $(DS)^{nc}$, где DS составляет приблизительно 85-100% (например, приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5% или больше), и nc представляет собой количество межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью.

1605. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1601, где для каждой совокупности олигонуклеотидов уровень олигонуклеотидов из совокупности среди олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общий состав в совокупности, независимо составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно $(DS)^{nc}$, где DS составляет приблизительно 85-100% (например, приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5% или больше), и nc представляет собой количество межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью.

1606. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1605, где DS

составляет приблизительно 90-100% (например, приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5% или больше).

1607. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1602-1606, где nc составляет приблизительно 5-40 (например, приблизительно 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 или 40) или больше.

1608. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1601, где уровень составляет по меньшей мере приблизительно 10-100% или по меньшей мере приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%.

1609. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1601, где уровень составляет по меньшей мере приблизительно 50-100% или по меньшей мере приблизительно 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%.

1610. Композиция, содержащая конкретный олигонуклеотид, где приблизительно 10-100% (например, приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.) всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют последовательность оснований олигонуклеотида, независимо представляют собой конкретные олигонуклеотиды или их соли.

1611. Композиция, содержащая конкретный олигонуклеотид, где приблизительно 30-90% всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют последовательность оснований олигонуклеотида, независимо представляют собой конкретные олигонуклеотиды или их соли.

1612. Композиция, содержащая конкретный олигонуклеотид, где приблизительно 40-90% всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют последовательность оснований олигонуклеотида, независимо представляют собой конкретные олигонуклеотиды или их соли.

1613. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1610-1612, где конкретный олигонуклеотид представляет собой олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1-1521.

1614. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1610-1613, где конкретный олигонуклеотид представляет собой олигонуклеотид, выбранный из таблицы 1.

1615. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1610-1614, где конкретный олигонуклеотид содержит приблизительно или по меньшей мере приблизительно 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 или больше хиральных межнуклеотидных связей.

1616. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1610-1615, где каждая соль независимо представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

1617. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1616, где при приведении композиции в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, остаток аденозина-мишени модифицируется.

1618. Композиция согласно варианту осуществления 1617, где модификация представляет собой или включает модификацию, выполняемую с помощью ADAR1.

1619. Композиция согласно вариантам осуществления 1617 или 1618, где модификация представляет собой или включает модификацию, выполняемую с помощью ADAR2.

1620. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1617-1619, где модификация выполняется *in vitro*.

1621. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1617-1619, где образец представляет собой клетку.

1622. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1617-1621, где аденозин-мишень превращается в инозин.

1623. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1617-1622, где аденозин-мишень модифицируется в большей степени, чем это наблюдается при использовании сопоставимой эталонной композиции на основе олигонуклеотидов.

1624. Композиция согласно варианту осуществления 1623, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов не содержит олигонуклеотидов из совокупности или содержит их на более низком уровне.

1625. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1623-1624, где эталонная композиция не содержит олигонуклеотидов, которые имеют тот же состав, что и олигонуклеотид из совокупности.

1626. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1623-1625, где эталонная композиция не содержит олигонуклеотидов, которые имеют ту же структуру, что и олигонуклеотид из совокупности.

1627. Композиция согласно варианту осуществления 1623, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию, олигонуклеотиды в которой, имеющие такую же последовательность оснований, что и олигонуклеотиды из совокупности, характеризуются более низким уровнем модификаций 2’-F по сравнению с

олигонуклеотидами из совокупности.

1628. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1623-1627, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию, олигонуклеотиды в которой, имеющие такую же последовательность оснований, что и олигонуклеотиды из совокупности, характеризуются более низким уровнем модификаций 2'-OMe по сравнению с олигонуклеотидами из совокупности.

1629. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1623-1628, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию, олигонуклеотиды в которой, имеющие такую же последовательность оснований, что и олигонуклеотиды из совокупности, имеют другой паттерн модификации сахаров по сравнению с олигонуклеотидами из совокупности.

1630. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1623-1629, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию, олигонуклеотиды в которой, имеющие такую же последовательность оснований, что и олигонуклеотиды из совокупности, характеризуются более низким уровнем модифицированных межнуклеотидных связей по сравнению с олигонуклеотидами из совокупности.

1631. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1623-1630, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию, олигонуклеотиды в которой, имеющие такую же последовательность оснований, что и олигонуклеотиды из совокупности, характеризуются более низким уровнем фосфотиоатных межнуклеотидных связей по сравнению с олигонуклеотидами из совокупности.

1632. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1623-1631, где эталонная композиция представляет собой стерически неупорядоченную композицию на основе олигонуклеотидов.

1633. Композиция согласно варианту осуществления 1623, где эталонная композиция представляет собой стерически неупорядоченную композицию на основе олигонуклеотидов, содержащую олигонуклеотиды того же состава, что и олигонуклеотиды из совокупности.

1634. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция не вызывает значительного разрушения нуклеиновой кислоты (например, на не более чем приблизительно 5-100% (например, не более чем приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%,

70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.)).

1635. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция не вызывает значительного пропускания экзонов или не изменяет включение экзонов в нуклеиновой кислоте-мишени (например, на не более чем приблизительно 5-100% (например, не более чем приблизительно 10-100%, 20-100%, 30-100%, 40-100%, 50-80%, 50-85%, 50-90%, 50-95%, 60-80%, 60-85%, 60-90%, 60-95%, 60-100%, 65-80%, 65-85%, 65-90%, 65-95%, 65-100%, 70-80%, 70-85%, 70-90%, 70-95%, 70-100%, 75-80%, 75-85%, 75-90%, 75-95%, 75-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-100%, 85-90%, 85-95%, 85-100%, 90-95%, 90-100%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% и т. д.)).

1636. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1523-1635, где композиция представляет собой фармацевтическую композицию и дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

1637. Олигонуклеотид, где олигонуклеотид в остальном идентичен олигонуклеотиду согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, за исключением того, что в положении модифицированной межнуклеотидной связи находится связь, имеющая структуру $-O^5-P^L(R^{CA})-O^3-$, где:

P^L представляет собой P или P(=W);

W представляет собой O, S или W^N;

R^{CA} представляет собой или содержит необязательно замещенный или кэппированный хиральный вспомогательный фрагмент,

O^5 представляет собой кислород, связанный с 5’-атомом углерода сахара, и

O^3 представляет собой кислород, связанный с 3’-атомом углерода сахара.

1638. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 1637, где хиральное вспомогательное средство удалено, а связь превращена в модифицированную межнуклеотидную связь.

1639. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 1637, где модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

1640. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 1639, где в случае, если W заменен на −SH, а R^{CA} заменен на O, P^L имеет ту же конфигурацию, что и фосфор в составе связи в фосфотиоатной межнуклеотидной связи.

1641. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1637-1640, где модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой нейтральную

межнуклеотидную связь.

1642. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1637-1640, где модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь.

1643. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1637-1640, где модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой n004, n008, n025, n026.

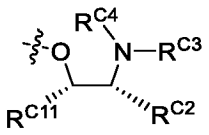
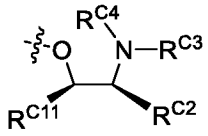
1644. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1637-1640, где модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой n001.

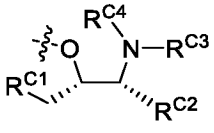
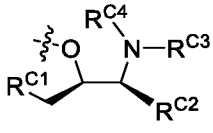
1645. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1637-1644, где в каждом положении фосфотиоатной межнуклеотидной связи независимо находится связь, имеющая структуру $-O^5-P^L(W)(R^{CA})-O^3-$.

1646. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1637-1644, где в каждом положении модифицированной межнуклеотидной связи независимо находится связь, имеющая структуру $-O^5-P^L(W)(R^{CA})-O^3-$.

1647. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1637-1646, где один или каждый W представляет собой S.

1648. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1637-1647, где один и только один P^L представляет собой P.

1649. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1637-1648, где каждый R^{CA} независимо представляет собой  или  .

1650. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1637-1648, где каждый R^{CA} независимо представляет собой  или  , где R^{C1} представляет собой R, $-Si(R)_3$ или $-SO_2R$, R^{C2} и R^{C3} взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного кольца, содержащего в дополнение к атому азота 0-2 гетероатома, R^{C4} представляет собой $-H$ или $-C(O)R'$.

1651. Олигонуклеотид согласно вариантам осуществления 1649 или 1650, где в связи R^{C4} представляет собой $-C(O)R$, и P^L представляет собой P.

1652. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1650-1651, где в связи R^{C4} представляет собой $-C(O)R$, и W представляет собой S.

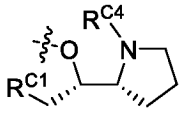
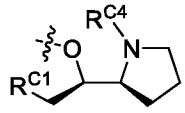
1653. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1650-1652, где в

каждой связи, где W представляет собой S, R^{C4} представляет собой −C(O)R'.

1654. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1650-1653, где R^{C4} представляет собой $-C(O)CH_3$.

1655. Олигонуклеотид согласно варианту осуществления 1650, где в связи R^{C4} представляет собой −H, и P^L представляет собой P.

1656. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1650-1655, где R^{C2} и R^{C3} взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 5-членного кольца, не имеющего гетероатомов в дополнение к атому азота.

1657. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1650-1656, где каждый R^{CA} независимо представляет собой  или  .

1658. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1650-1657, где R^{C1} представляет собой $-SiPh_2Me$.

1659. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1650-1657, где R^{C1} представляет собой $-SO_2R$.

1660. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1650-1657, где R^{C1} представляет собой $-SO_2R$, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-10}алифатическую группу.

1661. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1650-1657, где R^{C1} представляет собой $-SO_2R$, где R представляет собой необязательно замещенный фенил.

1662. Олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 1650-1657, где R^{C1} представляет собой $-SO_2R$, где R представляет собой фенил.

1663. Фосфорамидит, где нуклеиновое основание фосфорамидита представляет собой нуклеиновое основание согласно любому из вариантов осуществления 1-1521 или его таутомер, где нуклеиновое основание или его таутомер является необязательно замещенным или защищенным.

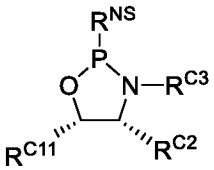
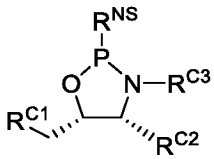
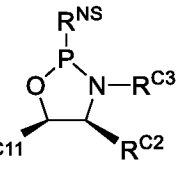
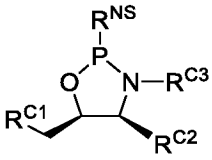
1664. Фосфорамидит, где нуклеиновое основание представляет собой или содержит кольцо BA, где кольцо BA имеет структуру BA-I, BA-I-a, BA-I-b, BA-II, BA-II-a, BA-II-b, BA-III, BA-III-a, BA-III-b, BA-IV, BA-IV-a, BA-IV-b, BA-V, BA-V-a, BA-V-b или BA-VI, или таутомер кольца BA, где нуклеиновое основание является необязательно замещенным или защищенным.

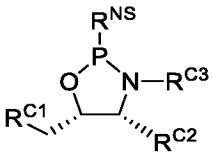
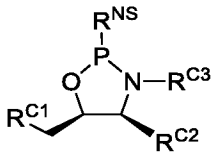
1665. Фосфорамидит согласно любому из вариантов осуществления 1663-1664, где сахар фосфорамидита представляет собой сахар согласно любому из вариантов осуществления 1-1521, где сахар является необязательно защищенным.

1666. Фосфорамидит согласно любому из вариантов осуществления 1663-1665, где фосфорамидит имеет структуру R^{NS}–P(OR)N(R)$_2$, при этом R^{NS} представляет собой необязательно защищенный нуклеозидный фрагмент, и каждый R описан в данном документе.

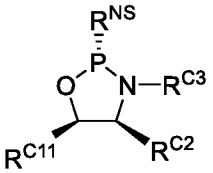
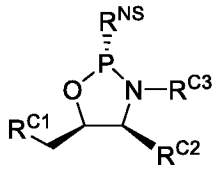
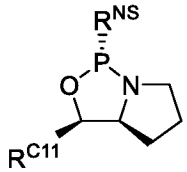
1667. Фосфорамидит согласно любому из вариантов осуществления 1663-1665, где фосфорамидит имеет структуру R^{NS}–P(OCH$_2$CH$_2$CN)N(i-Pr)$_2$.

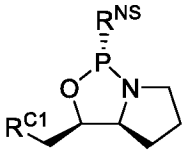
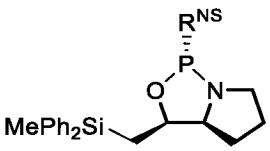
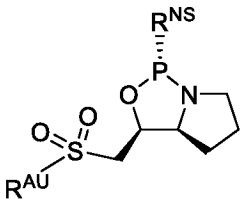
1668. Фосфорамидит согласно любому из вариантов осуществления 1663-1665, где фосфорамидит содержит хиральный вспомогательный фрагмент, где атом фосфора связан с атомами кислорода и азота хирального вспомогательного фрагмента.

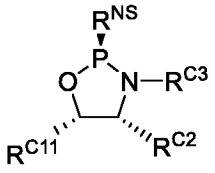
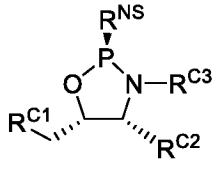
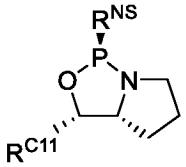
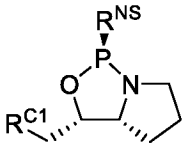
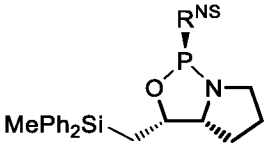
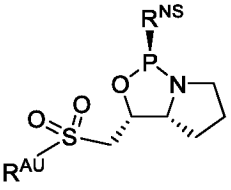
1669. Фосфорамидит согласно любому из вариантов осуществления 1663-1665 или 1668, где фосфорамидит имеет структуру  ,  ,  или  или их соли.

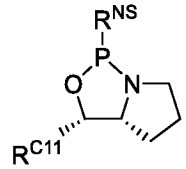
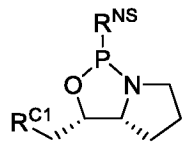
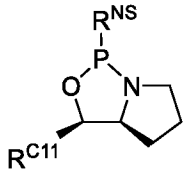
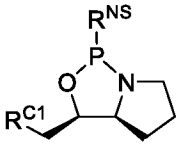
1670. Фосфорамидит согласно любому из вариантов осуществления 1663-1665 или 1668, где фосфорамидит имеет структуру  или  , при этом R^{NS} представляет собой необязательно защищенный нуклеозидный фрагмент, R^{C1} представляет собой R, −Si(R)$_3$ или −SO$_2$R, R^{C2} и R^{C3} взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного кольца, содержащего в дополнение к атому азота 0-2 гетероатома.

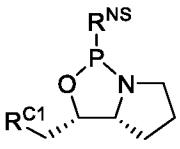
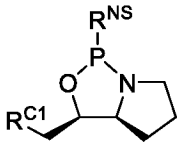
1671. Фосфорамидит согласно любому из вариантов осуществления 1669-1670, где R^{C2} и R^{C3} взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 5-членного насыщенного кольца, не имеющего гетероатомов в дополнение к атому азота.

1672. Фосфорамидит согласно любому из вариантов осуществления 1669-1671, где фосфорамидит имеет структуру  ,  ,  ,


, 
или 
или их соли.

1673. Фосфорамидит согласно любому из вариантов осуществления 1669-1671, где фосфорамидит имеет структуру 
, 
, 
, 
, 
или 
или их соли.

1674. Фосфорамидит согласно любому из вариантов осуществления 1669-1671, где фосфорамидит имеет структуру 
, 
, 
или 
или их соли.

1675. Фосфорамидит согласно любому из вариантов осуществления 1669-1671, где фосфорамидит имеет структуру 
или 
.

1676. Фосфорамидит согласно любому из вариантов осуществления 1669-1675, где R^{C1} представляет собой $-SiPh_2Me$.

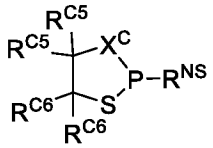
1677. Фосфорамидит согласно любому из вариантов осуществления 1669-1675, где R^{C1} представляет собой $-SO_2R$.

1678. Фосфорамидит согласно любому из вариантов осуществления 1669-1675, где R^{C1} представляет собой $-SO_2R$, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-10}алифатическую группу.

1679. Фосфорамидит согласно любому из вариантов осуществления 1669-1675, где R^{C1} представляет собой $-SO_2R$, где R представляет собой необязательно замещенный фенил.

1680. Фосфорамидит согласно любому из вариантов осуществления 1669-1675, где R^{C1}

представляет собой $-SO_2R$, где R представляет собой фенил.

1681. Соединение, имеющее структуру  , или его соль, где R^{NS} представляет собой необязательно замещенный/защищенный нуклеозид, X^C представляет собой O или S, и каждый из R^{C5} и R^{C6} независимо представляет собой R.

1682. Соединение согласно варианту осуществления 1681, где X^C представляет собой O.

1683. Соединение согласно варианту осуществления 1681, где X^C представляет собой S.

1684. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1681-1683, где один R^{C5} не представляет собой водород.

1685. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1681-1684, где один R^{C5} представляет собой водород.

1686. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1681-1685, где один R^{C6} не представляет собой водород.

1687. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1681-1686, где один R^{C6} представляет собой водород.

1688. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1681-1687, где один R^{C5} и один R^{C6} взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-20-членного (например, 3-15, 3-10, 5-10, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20) моноциклического, бициклического или полициклического кольца с 0-5 гетероатомами.

1689. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1681-1687, где один R^{C5} и один R^{C6} взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного циклогексильного кольца.

1690. Соединение согласно варианту осуществления 1681, где $-X^C-C(R^{C5})_2-C(R^{C6})_2-S-$ представляет собой $-OCH(CH_3)CH(CH_3)S-$.

1691. Соединение согласно варианту осуществления 1681, где $-X^C-C(R^{C5})_2-C(R^{C6})_2-S-$ представляет собой $-SCH(CH_3)CH(CH_3)S-$.

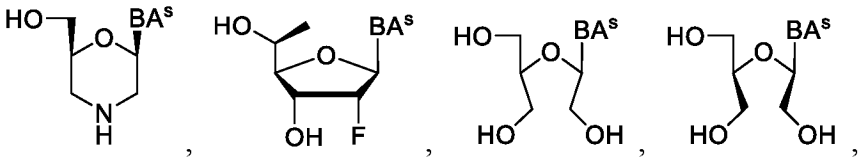
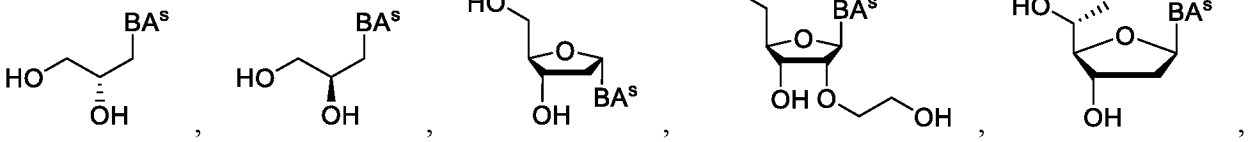
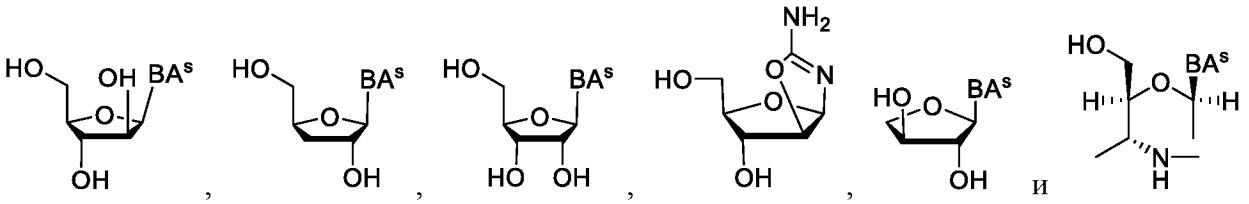
1692. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1691, где гидроксильная группа в R^{NS} является защищенной.

1693. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1691, где гидроксильная группа в R^{NS} является защищенной как −ODMTr.

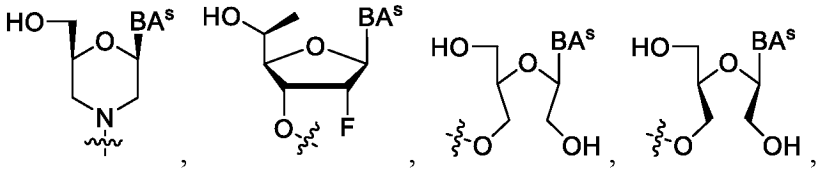
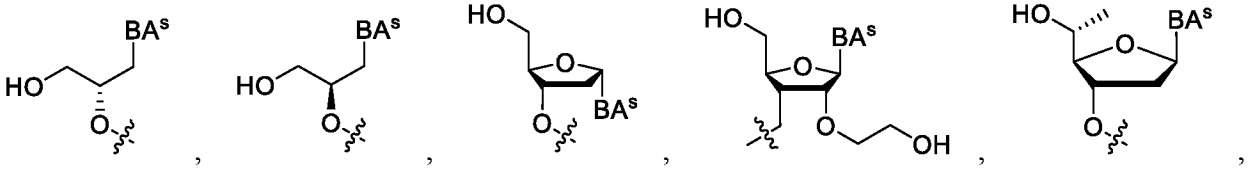
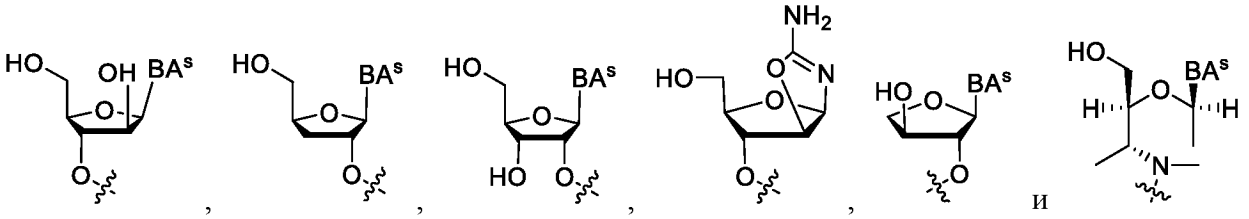
1694. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1691, где 5’-OH в R^{NS} является защищенным.

1695. Фосфорамидит или соединение согласно варианту осуществления 1694, где 5’-OH

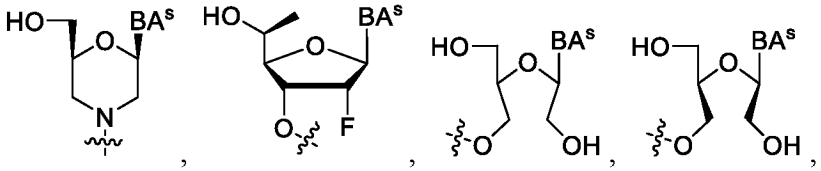
в R^{NS} является защищенным как −ODMTr.

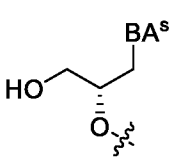
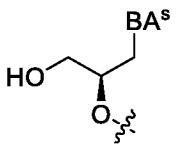
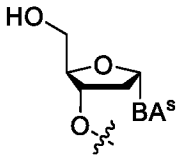
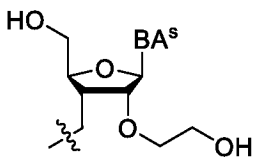
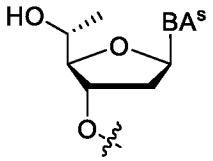
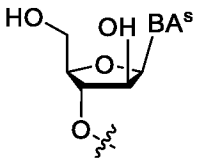
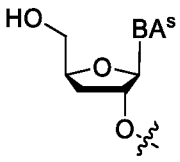
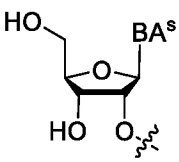
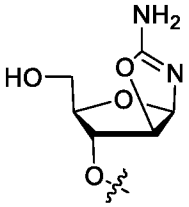
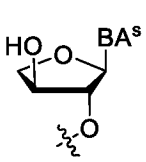
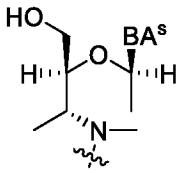
1696. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1695, где R^{NS} представляет собой необязательно замещенный или защищенный нуклеозид, выбранный из  ,  ,  , и

или их соли, где BA^s является таким, как описано в данном документе.

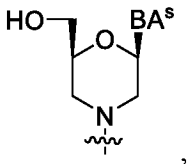
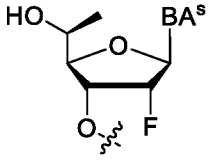
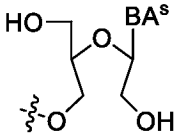
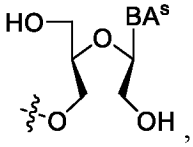
1697. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1696, где R^{NS} выбран из  ,  ,  , и

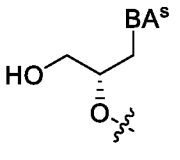
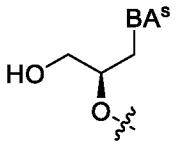
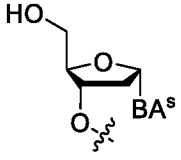
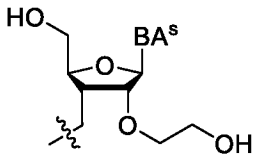
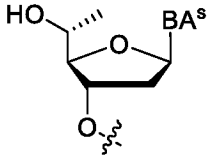
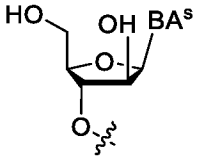
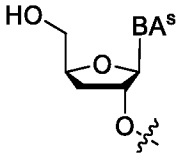
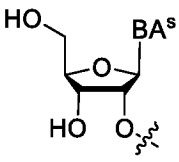
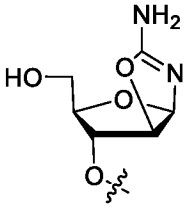
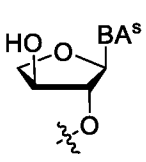
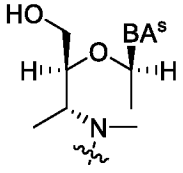
или их соли, где BA^s является таким, как описано в данном документе.

1698. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1697, где R^{NS} выбран из  ,

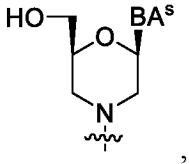
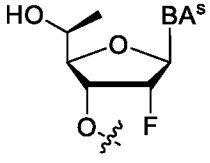
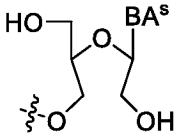
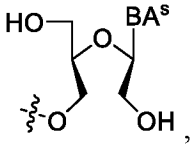

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и


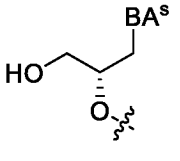
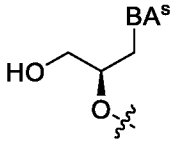
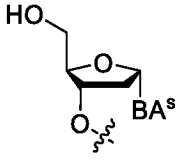
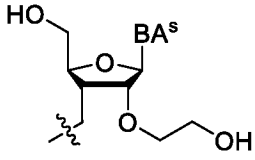
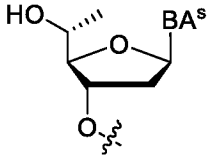
или их соли, где BA^s представляет собой необязательно замещенное или защищенное нуклеиновое основание, и каждый −OH является необязательно и независимо замещенным или защищенным.

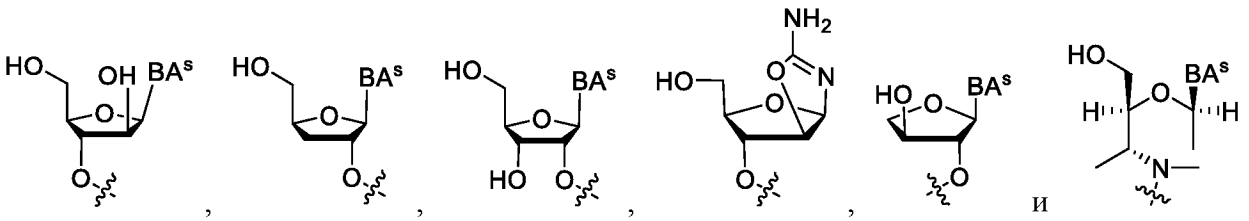
1699. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1698, где R^{NS} выбран из

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

и


или их соли, где BA^s представляет собой необязательно замещенное или защищенное нуклеиновое основание, и каждый −OH нуклеозида независимо является защищенным, где по меньшей мере один −OH является защищенным как DMTrO−.

1700. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1699, где R^{NS} выбран из

,

,

,

,


,

,

,

,

,



или их соли, где BA^s представляет собой необязательно защищенное нуклеиновое основание, выбранное из A, T, C, G, U и их таутомеров, и каждый –OH нуклеозида независимо является защищенным, где по меньшей мере один –OH является защищенным как DMTrO–.

1701. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1700, где фосфорамидит или соединение содержит нуклеиновое основание согласно любому из вариантов осуществления 1-1521 или его таутомер, где нуклеиновое основание или его таутомер является необязательно замещенным или защищенным.

1702. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1701, где фосфорамидит или соединение содержит нуклеиновое основание, где нуклеиновое основание представляет собой или содержит кольцо BA, при этом кольцо BA имеет структуру BA-I, BA-I-a, BA-I-b, BA-II, BA-II-a, BA-II-b, BA-III, BA-III-a, BA-III-b, BA-IV, BA-IV-a, BA-IV-b, BA-V, BA-V-a, BA-V-b или BA-VI, или таутомер кольца BA, при этом нуклеиновое основание является необязательно замещенным или защищенным.

1703. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1702, где фосфорамидит или соединение содержит нуклеиновое основание, где нуклеиновое основание представляет собой или содержит кольцо BA, при этом кольцо BA имеет структуру BA-I, BA-I-a, BA-I-b, BA-II, BA-II-a, BA-II-b, BA-III, BA-III-a, BA-III-b, BA-IV, BA-IV-a, BA-IV-b, BA-V, BA-V-a, BA-V-b или BA-VI, или таутомер кольца BA, при этом нуклеиновое основание является необязательно замещенным или защищенным.

1704. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1703, где BA^s имеет структуру BA-I, BA-I-a, BA-I-b, BA-II, BA-II-a, BA-II-b, BA-III, BA-III-a, BA-III-b, BA-IV, BA-IV-a, BA-IV-b, BA-V, BA-V-a, BA-V-b или BA-VI или таутомера кольца BA, при этом нуклеиновое основание является необязательно замещенным или защищенным.

1705. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1701, где фосфорамидит или соединение содержит гипоксантин.

1706. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1701, где фосфорамидит или соединение содержит гипоксантин с защищенным O^6.

1707. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1701, где фосфорамидит или соединение содержит гипоксантин с защищенным O^6,

где защитная группа O^6 представляет собой $-CH_2CH_2Si(R)_3$, при этом $-CH_2CH_2-$ является необязательно замещенным, и каждый R не представляет собой −H.

1708. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1701, где фосфорамидит или соединение содержит гипоксантин с защищенным O^6, где защитная группа O^6 представляет собой $-CH_2CH_2Si(Me)_3$.

1709. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1708, где фосфорамидит или соединение содержит сахар, который представляет собой сахар согласно любому из вариантов осуществления 1-1521.

1710. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1695, где R^{NS} представляет собой необязательно замещенный или защищенный нуклеозид, выбранный из A, T, C, G и U.

1711. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1695, где R^{NS} представляет собой необязательно замещенный или защищенный нуклеозид, выбранный из b001U, b002U, b003U, b004U, b005U, b006U, b008U, b002A, b001G, b004C, b007U, b001A, b001C, b002C, b003C, b002I, b003I, b009U, b003A, b007C, Asm01, Gsm01, 5MSfC, Usm04, 5MRdT, Csm15, Csm16, rCsm14, Csm17 и Tsm18.

1712. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1666-1711, где R^{NS} связан с атомом фосфора посредством его 3’-O-.

1713. Фосфорамидит или соединение согласно любому из вариантов осуществления 1669-1712, где чистота фосфорамидита составляет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

1714. Способ получения олигонуклеотида или композиции, включающий осуществление сочетания группы −OH олигонуклеотида или нуклеозида с фосфорамидитом или соединением согласно любому из вариантов осуществления 1663-1713.

1715. Способ получения олигонуклеотида или композиции, включающий осуществление сочетания 5’-OH олигонуклеотида или нуклеозида с фосфорамидитом или соединением согласно любому из вариантов осуществления 1663-1713.

1716. Способ получения олигонуклеотида или композиции, включающий удаление хирального вспомогательного фрагмента из олигонуклеотида согласно любому из вариантов осуществления 1523-1662.

1717. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1714-1716, где олигонуклеотид или олигонуклеотид в композиции содержит сахар, содержащий 2’-OH.

1718. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1714-1717, где олигонуклеотид или олигонуклеотид в композиции содержит сахар, содержащий 2’-OH, где сахар связан с межнуклеотидной связью с контролируемой хиральностью.

1719. Олигонуклеотид, композиция или способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, кремния, фосфора и серы.

1720. Олигонуклеотид, композиция или способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждое нуклеиновое основание независимо содержит необязательно замещенное кольцо с по меньшей мере одним атомом азота.

1721. Способ, включающий:

оценивание средства или композиции на его основе в клетке, ткани или организме животного, где клетка, ткань или животное представляют собой или предусматривают клетку, ткань или орган, ассоциированный с состоянием, нарушением или заболеванием или представляющий его, и/или содержат нуклеотидную последовательность, ассоциированную с состоянием, нарушением или заболеванием; и

введение субъекту, предрасположенному к состоянию, нарушению или заболеванию или страдающему им, эффективного количества средства или композиции для предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания.

1722. Способ, включающий:

введение субъекту, предрасположенному к состоянию, нарушению или заболеванию или страдающему им, эффективного количества средства или композиции для предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, где средство или композицию оценивают в клетке, ткани или организме животного, где клетка, ткань или животное представляют собой или предусматривают клетку, ткань или орган, ассоциированные с состоянием, нарушением или заболеванием или представляющие его, и/или содержат нуклеотидную последовательность, ассоциированную с состоянием, нарушением или заболеванием.

1723. Способ согласно варианту осуществления 1721-1722, где субъект представляет собой человека.

1724. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1721-1723, где состояние, нарушение или заболевание ассоциировано с мутацией по типу замены G на A.

1725. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1721-1724, где состояние, нарушение или заболевание ассоциировано с мутацией 1024 G>A (E342K) в гене SERPINA1 человека.

1726. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1721-1725, где состояние, нарушение или заболевание представляет собой дефицит альфа-1-антитрипсина.

1727. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1721-1723, где состояние, нарушение или заболевание представляет собой рак.

1728. Способ определения характеристик олигонуклеотида или композиции, включающий:

введение олигонуклеотида или композиции в клетку или ее популяцию, где содержится или экспрессируется полипептид ADAR1 или его характерная часть или полинуклеотид, кодирующий полипептид ADAR1 или его характерную часть.

1729. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1721-1728, где клетка представляет собой клетку грызуна.

1730. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1721-1728, где клетка представляет собой клетку крысы.

1731. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1721-1728, где клетка представляет собой клетку мыши.

1732. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1721-1731, где геном клетки содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид ADAR1 или его характерную часть.

1733. Способ определения характеристик олигонуклеотида или композиции, включающий:

введение олигонуклеотида или композиции отличному от человека животному или его популяции, где содержится или экспрессируется полипептид ADAR1 или его характерная часть или полинуклеотид, кодирующий полипептид ADAR1 или его характерную часть.

1734. Способ согласно варианту осуществления 1733, где животное является мышью.

1735. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1733-1734, где геном животного содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид ADAR1 или его характерную часть.

1736. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1733-1734, где геном зародышевой линии животного содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид ADAR1 или его характерную часть.

1737. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1721-1736, где полипептид ADAR1 или его характерная часть представляет собой или содержит один или оба из Z-ДНК-связывающих доменов человеческого ADAR1.

1738. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1721-1737, где полипептид ADAR1 или его характерная часть представляет собой или содержит один или несколько или все из dsRNA-связывающих доменов человеческого ADAR1.

1739. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1721-1738, где полипептид ADAR1 или его характерная часть представляет собой или содержит человеческий дезаминазный домен.

1740. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1721-1739, где полипептид ADAR1 или его характерная часть представляет собой или содержит человеческий ADAR1.

1741. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1721-1740, где полипептид ADAR1 или его характерная часть представляет собой или содержит человеческий ADAR1 p110.

1742. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1721-1740, где полипептид ADAR1 или его характерная часть представляет собой или содержит человеческий ADAR1 p150.

1743. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1721-1742, где уровни активности олигонуклеотида или композиции, наблюдаемые в клетке или клетке животного или ее популяции, в большей степени сходны с уровнями, наблюдаемым в сопоставимой человеческой клетке или ее популяции, по сравнению с уровнями, наблюдаемыми в клетке до конструирования или в клетке животного до конструирования или ее популяции.

1744. Способ согласно варианту осуществления 1743, где сопоставимая человеческая клетка относится к тому же типу, что и клетка или клетка животного.

1745. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1721-1744, где клетка, ткань или животное представляют собой или предусматривают клетку, ткань или орган, ассоциированные с состоянием, нарушением или заболеванием или представляющие его.

1746. Способ согласно варианту осуществления 1745, где клетка, ткань или орган, ассоциированные с состоянием, нарушением или заболеванием или представляющие его, представляют собой или предусматривают опухоль.

1747. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1721-1746, где клетка, ткань или животное содержат нуклеотидную последовательность, ассоциированную с состоянием, нарушением или заболеванием.

1748. Способ согласно варианту осуществления 1747, где нуклеотидная последовательность, ассоциированная с состоянием, нарушением или заболеванием, является гомозиготной.

1749. Способ согласно варианту осуществления 1747, где нуклеотидная последовательность, ассоциированная с состоянием, нарушением или заболеванием, является гетерозиготной.

1750. Способ согласно варианту осуществления 1747, где нуклеотидная последовательность, ассоциированная с состоянием, нарушением или заболеванием, является гемизиготной.

1751. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1747-1750, где нуклеотидная последовательность, ассоциированная с состоянием, нарушением или заболеванием, находится в геноме.

1752. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1747-1751, где нуклеотидная последовательность, ассоциированная с состоянием, нарушением или заболеванием, находится в геноме некоторых, но не всех клеток.

1753. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1747-1752, где нуклеотидная последовательность, ассоциированная с состоянием, нарушением или заболеванием, представляет собой геном зародышевой линии.

1754. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1747-1753, где нуклеотидная последовательность, ассоциированная с состоянием, нарушением или заболеванием, представляет собой мутацию.

1755. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1747-1754, где нуклеотидная последовательность, ассоциированная с состоянием, нарушением или заболеванием, представляет собой мутацию по типу замены G на A.

1756. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1747-1755, где нуклеотидная последовательность, ассоциированная с состоянием, нарушением или заболеванием, представляет собой мутацию по типу замены G на A в SERPINA1.

1757. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1747-1756, где нуклеотидная последовательность, ассоциированная с состоянием, нарушением или заболеванием, представляет собой мутацию 1024 G>A (E342K) в SERPINA1 человека.

1758. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1721-1756, где клетка, ткань или животное содержат мутацию 1024 G>A (E342K) в гене SERPINA1 человека.

1759. Способ согласно варианту осуществления 1758, где клетка, ткань или животное содержат NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl Tg(SERPINA1*E342K)#Slcw/SzJ.

1760. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1721-1759, где субъект содержит мутацию 1024 G>A (E342K) в SERPINA1 человека.

1761. Способ согласно варианту осуществления 1760, где субъект является гомозиготным по мутации 1024 G>A (E342K) в SERPINA1 человека.

1762. Способ согласно варианту осуществления 1760, где субъект является гетерозиготным по мутации 1024 G>A (E342K) в SERPINA1 человека.

1763. Способ согласно варианту осуществления 1760, где субъект является гетерозиготным по мутации 1024 G>A (E342K) в SERPINA1, и один аллель характеризуется диким типом.

1764. Способ модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени,

включающий приведение нуклеиновой кислоты-мишени в контакт с олигонуклеотидом или композицией согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

1765. Способ дезаминирования аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, включающий приведение нуклеиновой кислоты-мишени в контакт с олигонуклеотидом или композицией согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

1766. Способ получения, или восстановления, или повышения уровня продукта конкретной нуклеиновой кислоты, включающий приведение нуклеиновой кислоты-мишени в контакт с олигонуклеотидом или композицией согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где нуклеиновая кислота-мишень содержит аденозин-мишень, и конкретная нуклеиновая кислота отличается от нуклеиновой кислоты-мишени тем, что конкретная нуклеиновая кислота имеет I или G вместо аденозина-мишени.

1767. Способ снижения уровня продукта нуклеиновой кислоты-мишени, включающий приведение нуклеиновой кислоты-мишени в контакт с олигонуклеотидом или композицией согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где нуклеиновая кислота-мишень содержит аденозин-мишень.

1768. Способ согласно вариантам осуществления 1766 или 1767, где продукт представляет собой белок.

1769. Способ согласно вариантам осуществления 1766 или 1767, где продукт представляет собой мРНК.

1770. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1764-1769, где последовательность оснований олигонуклеотида или олигонуклеотидов в композиции на основе олигонуклеотидов является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени.

1771. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1764-1770, где нуклеиновая кислота-мишень находится в образце.

1772. Способ, включающий:

приведение олигонуклеотида или композиции согласно любому из предыдущих вариантов осуществления в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где:

последовательность оснований олигонуклеотида или олигонуклеотидов в композиции на основе олигонуклеотидов является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

нуклеиновая кислота-мишень содержит аденозин-мишень;

при этом аденозин-мишень является модифицированным.

1773. Способ, включающий:

1) достижение первого уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении первой композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где первая композиция на основе олигонуклеотидов содержит первую совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

2) достижение эталонного уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении эталонной композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов содержит эталонную совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени;

где:

олигонуклеотиды из первой совокупности содержат больше сахаров с модификацией 2'-F, больше сахаров с модификацией 2'-OR, где R не представляет собой –H, и/или больше хиральных межнуклеотидных связей, чем олигонуклеотиды из эталонной совокупности; и

первая композиция на основе олигонуклеотидов обеспечивает более высокий уровень модификации по сравнению с олигонуклеотидами из эталонной композиции на основе олигонуклеотидов.

1774. Способ, включающий:

достижение первого уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении первой композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где первая композиция на основе олигонуклеотидов содержит первую совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

где первый уровень модификации аденозина-мишени является более высоким, чем эталонный уровень модификации аденозина-мишени, где эталонный уровень наблюдается при приведении эталонной композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где эталонная

композиция на основе олигонуклеотидов содержит эталонную совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени;

где:

олигонуклеотиды из первой совокупности содержат больше сахаров с модификацией 2'-F, больше сахаров с модификацией 2'-OR, где R не представляет собой –H, и/или больше хиральных межнуклеотидных связей, чем олигонуклеотиды из эталонной совокупности.

1775. Способ, включающий:

1) достижение первого уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении первой композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где первая композиция на основе олигонуклеотидов содержит первую совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

2) достижение эталонного уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении эталонной композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов содержит эталонную совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени;

где:

олигонуклеотиды из первой совокупности содержат больше сахаров с модификацией 2'-F, больше сахаров с модификацией 2'-OR, где R не представляет собой –H, и/или больше межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, чем олигонуклеотиды из эталонной совокупности; и

первая композиция на основе олигонуклеотидов обеспечивает более высокий уровень модификации по сравнению с олигонуклеотидами из эталонной композиции на основе олигонуклеотидов.

1776. Способ, включающий:

достижение первого уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении первой

композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где первая композиция на основе олигонуклеотидов содержит первую совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

где первый уровень модификации аденозина-мишени является более высоким, чем эталонный уровень модификации аденозина-мишени, где эталонный уровень наблюдается при приведении эталонной композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов содержит эталонную совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени;

где:

олигонуклеотиды из первой совокупности содержат больше сахаров с модификацией 2'-F, больше сахаров с модификацией 2'-OR, где R не представляет собой –H, и/или больше межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, чем олигонуклеотиды из эталонной совокупности.

1777. Способ, включающий:

1) достижение первого уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении первой композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где первая композиция на основе олигонуклеотидов содержит первую совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

2) достижение эталонного уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении эталонной композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов содержит эталонную совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени;

где:

олигонуклеотиды из первой совокупности содержат одну или несколько хиральных

межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью; и

олигонуклеотиды из эталонной совокупности не содержат межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью (эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой "стерически неупорядоченную композицию"); и

первая композиция на основе олигонуклеотидов обеспечивает более высокий уровень модификации по сравнению с олигонуклеотидами из эталонной композиции на основе олигонуклеотидов.

1778. Способ, включающий:

достижение первого уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении первой композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где первая композиция на основе олигонуклеотидов содержит первую совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

где первый уровень модификации аденозина-мишени является более высоким, чем эталонный уровень модификации аденозина-мишени, где эталонный уровень наблюдается при приведении эталонной композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов содержит эталонную совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени;

где:

олигонуклеотиды из первой совокупности содержат одну или несколько хиральных межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью; и

олигонуклеотиды из эталонной совокупности не содержат межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью (эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой "стерически неупорядоченную композицию").

1779. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1773-1778, где первая композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

1780. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1773-1779, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой эталонную композицию на основе олигонуклеотидов согласно любому из вариантов осуществления 1624-1633.

1781. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1764-1780, где дезаминаза представляет собой фермент ADAR.

1782. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1764-1780, где дезаминаза представляет собой ADAR1.

1783. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1764-1780, где дезаминаза представляет собой ADAR2.

1784. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1764-1783, где нуклеиновая кислота-мишень представляет собой или содержит RNA.

1785. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1764-1784, где образец представляет собой клетку.

1786. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1764-1785, где нуклеиновая кислота-мишень в большей степени ассоциирована с состоянием, нарушением или заболеванием, или ослаблением желаемого свойства или функции, или усилением нежелательного свойства или функции по сравнению с нуклеиновой кислотой, которая отличается от нуклеиновой кислоты-мишени тем, что вместо аденозина-мишени она имеет I или G в положении аденозина-мишени.

1787. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1764-1785, где аденозин-мишень является результатом мутации по типу замены G на A.

1788. Способ предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, включающий введение или доставку субъекту, предрасположенному к нему или страдающему им, эффективного количества олигонуклеотида или композиции согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

1789. Способ предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, при котором подходящее воздействие осуществляется в отношении мутации по типу замены G на A, включающий введение или доставку субъекту, предрасположенному к нему или страдающему им, эффективного количества олигонуклеотида или композиции согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

1790. Способ предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, при котором подходящее воздействие осуществляется в отношении мутации по типу замены G на A, включающий введение субъекту, предрасположенному к нему или страдающему им, эффективного количества олигонуклеотида или композиции согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

1791. Способ повышения уровней и/или форм активности полипептида альфа-1-антитрипсина (A1AT) в сыворотке крови или крови субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества олигонуклеотида или композиции согласно любому из

предыдущих вариантов осуществления.

1792. Способ согласно варианту осуществления 1791, где полипептид A1AT обеспечивает одну или несколько форм активности на более высоком уровне по сравнению с эталонным полипептидом A1AT.

1793. Способ согласно варианту осуществления 1791 или 1792, где полипептид A1AT представляет собой полипептид A1AT дикого типа.

1794. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1791-1793, где способ обеспечивает повышение количества полипептида A1AT в сыворотке крови.

1795. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1791-1793, где способ обеспечивает понижение количества эталонного полипептида A1AT в сыворотке крови.

1796. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1791-1795, где способ обеспечивает повышение соотношения полипептида A1AT и эталонного полипептида A1AT в сыворотке крови или крови.

1797. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1791-1796, где эталонный полипептид A1AT является мутировавшим.

1798. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1791-1797, где эталонный полипептид A1AT представляет собой полипептид A1AT с E342K.

1799. Способ понижения уровней и/или форм активности мутантного полипептида альфа-1-антитрипсина (A1AT) в сыворотке крови или крови субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества олигонуклеотида или композиции согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

1800. Способ согласно варианту осуществления 1799, где мутантный полипептид A1AT представляет собой полипептид A1AT с E342K.

1801. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1791-1800, где субъект является восприимчивым к состоянию, нарушению или заболеванию или страдает им.

1802. Способ предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A, включающий введение или доставку субъекту, предрасположенному к нему или страдающему им, эффективного количества олигонуклеотида или композиции согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

1803. Способ предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A, включающий введение субъекту, предрасположенному к нему или страдающему им, эффективного количества олигонуклеотида или композиции согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

1804. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1803, где последовательность оснований олигонуклеотида или олигонуклеотидов в композиции на основе олигонуклеотидов является по сути комплементарной последовательности нуклеиновой кислоты-мишени, содержащей аденозин-мишень, который является результатом мутации.

1805. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1803-1804, где при состоянии, нарушении или заболевании подходящим воздействием является модификация по типу замены A на G или A на I.

1806. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1805, где клетки, ассоциированные с состоянием, нарушением или заболеванием, содержат или экспрессируют белок ADAR.

1807. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1805, где клетки, ассоциированные с состоянием, нарушением или заболеванием, содержат или экспрессируют ADAR1.

1808. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1805, где клетки, ассоциированные с состоянием, нарушением или заболеванием, содержат или экспрессируют ADAR2.

1809. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1808, где субъектом является субъект-человек.

1810. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1809, где состояние, нарушение или заболевание представляет собой дефицит альфа-1-антитрипсина или ассоциировано с ним.

1811. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1764-1810, включающий превращение аденозина-мишени в I.

1812. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1764-1811, где два или более разных аденозина подвергают нацеливанию и редактируют.

1813. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1764-1811, где два или более разных транскрипта подвергают нацеливанию и редактируют.

1814. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1764-1811, где транскрипты из двух или более разных полинуклеотидов подвергают нацеливанию и редактируют.

1815. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1764-1811, где транскрипты из двух или более генов подвергают нацеливанию и редактируют.

1816. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1812-1815, включающий введение двух или более олигонуклеотидов, каждый из которых независимо нацеливается на другую мишень и каждый из которых независимо представляет собой олигонуклеотид

согласно любому из вариантов осуществления 1-1521 или его соль.

1817. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1812-1815, включающий введение двух или более композиций на основе олигонуклеотидов, каждая из которых независимо нацеливается на по меньшей мере одну другую мишень и каждая из которых независимо представляет собой композицию согласно любому из вариантов осуществления 1522-1636.

1818. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1812-1817, включающий введение композиции согласно любому из вариантов осуществления 1547-1636.

1819. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1812-1818, где два или более олигонуклеотида или две или более композиции вводят одновременно.

1820. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1812-1819, где два или более олигонуклеотида или две или более композиции вводят одновременно в одной композиции.

1821. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1812-1819, где два или более олигонуклеотида или две или более композиции вводят одновременно в виде отдельных композиций.

1822. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1812-1818, где два или более олигонуклеотида или две или более композиции вводят до или после введения одного или нескольких других олигонуклеотидов или одной или нескольких других композиций.

1823. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1822, где субъект содержит мутацию 1024 G>A (E342K) в SERPINA1 человека.

1824. Способ согласно варианту осуществления 1823, где субъект является гомозиготным по мутации 1024 G>A (E342K) в SERPINA1 человека.

1825. Способ согласно варианту осуществления 1823, где субъект является гетерозиготным по мутации 1024 G>A (E342K) в SERPINA1 человека.

1826. Способ согласно варианту осуществления 1823, где субъект является гетерозиготным по мутации 1024 G>A (E342K) в SERPINA1 человека, и один аллель характеризуется диким типом.

1827. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1826, где состояние, нарушение или заболевание ассоциировано с мутацией по типу замены G на A в SERPINA1.

1828. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1827, где состояние, нарушение или заболевание ассоциировано с мутацией 1024 G>A (E342K) в SERPINA1 человека.

1829. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1828, где состояние,

нарушение или заболевание представляет собой дефицит альфа-1-антитрипсина.

1830. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1829, где у субъекта имеется гетерозиготный генотип ZZ.

1831. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1829, где у субъекта имеется гомозиготный генотип ZZ.

1832. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1831, где способ обеспечивает повышение или восстановление уровня или активности, характерных для дикого типа, в печени.

1833. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1832, где способ обеспечивает снижение агрегации Z-AAT.

1834. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1833, где способ обеспечивает снижение или предупреждение повреждения печени.

1835. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1834, где способ обеспечивает снижение или предупреждение цирроза.

1836. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1835, где способ обеспечивает повышение уровня AAT дикого типа в крови.

1837. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1836, где способ обеспечивает повышение уровня циркулирующего AAT дикого типа, связанного в легком, в крови.

1838. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1837, где способ обеспечивает снижение или предупреждение повреждения легкого.

1839. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1838, где способ обеспечивает снижение или предупреждение повреждения легкого протеазами.

1840. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1839, где способ обеспечивает снижение или предупреждение воспаления легкого.

1841. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1826, где состояние, нарушение или заболевание представляет собой рецессивное или доминантное генетически определенное состояние, нарушение или заболевание.

1842. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1826, где состояние, нарушение или заболевание представляет собой состояние, нарушение или заболевание, связанное с печенью.

1843. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1826, где состояние, нарушение или заболевание представляет собой метаболическое состояние, нарушение или заболевание, связанное с печенью.

1844. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1826, где состояние,

нарушение или заболевание представляет собой нейронное состояние, нарушение или заболевание.

1845. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1826, где состояние, нарушение или заболевание представляет собой состояние, нарушение или заболевание, связанное с неврологическим развитием.

1846. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1826, где состояние, нарушение или заболевание представляет собой состояние, нарушение или заболевание, ассоциированное с проницаемостью ионных каналов.

1847. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1826, где состояние, нарушение или заболевание представляет собой семейные формы эпилепсии.

1848. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1826, где состояние, нарушение или заболевание представляет собой невропатическую боль.

1849. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1826, где состояние, нарушение или заболевание представляет собой состояние, нарушение или заболевание, характеризующееся гаплонедостаточностью.

1850. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1826, где состояние, нарушение или заболевание представляет собой нейромышечное состояние, нарушение или заболевание.

1851. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1826, где состояние, нарушение или заболевание представляет собой формы деменции.

1852. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1851, где олигонуклеотиды, вводимые субъекту, содержат нацеливающие фрагменты.

1853. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1851, где олигонуклеотиды, вводимые субъекту, содержат нацеливающие фрагменты, которые нацеливаются на печень.

1854. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1851, где олигонуклеотиды, вводимые субъекту, содержат один или несколько лигандов, нацеливающихся на один или несколько рецепторов, экспрессируемых в печени.

1855. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1851, где олигонуклеотиды, вводимые субъекту, содержат один или несколько лигандов, нацеливающихся на асиалогликопротеиновый рецептор.

1856. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1851, где олигонуклеотиды, вводимые субъекту, представляют собой конъюгированные с GalNAc олигонуклеотиды.

1857. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1788-1851, где

олигонуклеотиды, вводимые субъекту, содержат один или несколько лигандов, нацеливающихся на один или несколько рецепторов, экспрессируемых в печени.

1858. Применение олигонуклеотида или композиции согласно любому из предыдущих вариантов осуществления для изменения сплайсинга мРНК, где аденозин-мишень в мРНК редактируется.

1859. Применение согласно варианту осуществления 1860, где экзон пропускается, или экзон включается, или восстанавливается рамка считывания.

1860. Применение олигонуклеотида или композиции согласно любому из предыдущих вариантов осуществления для изменения сплайсинга мРНК, где аденозин-мишень в мРНК редактируется.

1861. Применение согласно варианту осуществления 1860, где уровни РНК и/или полипептида, нею кодируемого, снижаются.

1862. Применение олигонуклеотида или композиции согласно любому из предыдущих вариантов осуществления для сайленсинга экспрессии белка, где аденозин-мишень в мРНК, кодирующей белок, редактируется.

1863. Применение согласно варианту осуществления 1862, где экспрессия, уровень и/или активность белка повышаются или восстанавливаются.

1864. Применение олигонуклеотида или композиции согласно любому из предыдущих вариантов осуществления для исправления нонсенс-мутации, где аденозин-мишень в РНК редактируется так, что исправляется нонсенс-мутация.

1865. Применение согласно варианту осуществления 1864, где экспрессия, уровень и/или активность белка повышаются или восстанавливаются.

1866. Применение олигонуклеотида или композиции согласно любому из предыдущих вариантов осуществления для исправления миссенс-мутации, где аденозин-мишень в РНК редактируется так, что исправляется миссенс-мутация.

1867. Применение согласно варианту осуществления 1866, где экспрессия, уровень и/или активность белка повышаются или восстанавливаются.

1868. Применение олигонуклеотида или композиции согласно любому из предыдущих вариантов осуществления для редактирования аденозина-мишени в кодоне.

1869. Применение согласно варианту осуществления 1868, где изменяются последовательность, экспрессия, уровень и/или активность белка.

1870. Применение олигонуклеотида или композиции согласно любому из предыдущих вариантов осуществления для редактирования аденозина-мишени в ORF выше по последовательности.

1871. Применение согласно варианту осуществления 1870, где повышаются экспрессия,

уровень и/или активность белка.

1872. Способ модулирования белок-белкового взаимодействия в системе, где белок транслируется из кодирующей его РНК, включающий приведение кодирующей РНК в контакт с олигонуклеотидом или композицией согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, при этом редактируется аденозин в кодирующей РНК, при этом белок транслируется из кодирующей мРНК (“редактированный белок”), при этом редактированный белок отличается от нередактированного белка по аминокислотным остаткам, участвующим в белок-белковом взаимодействии.

1873. Способ модулирования взаимодействия между белком и его белком-партнером в системе, включающий введение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления в систему, где олигонуклеотид или композиция способны редактировать аденозин в нуклеиновой кислоте, кодирующей белок или его белок-партнер, и редактированная нуклеиновая кислота кодирует белок, который отличается от белка, кодируемого нередактированной нуклеиновой кислотой, по по меньшей мере одному аминокислотному остатку, участвующему во взаимодействии между белком и его белком-партнером.

1874. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1872-1873, где редактированный аденозин находится в кодоне, кодирующем аминокислотный остаток, участвующий во взаимодействии между белком и его белком-партнером.

1875. Способ согласно варианту осуществления 1874, где редактированный аденозин находится в кодоне, кодирующем аминокислотный остаток, участвующий во взаимодействии между белком и его партнером, и редактирование обеспечивает изменение аминокислоты на другую аминокислоту.

1876. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1872-1875, где белок-белковое взаимодействие снижается или нарушается.

1877. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1872-1876, где белок представляет собой фактор транскрипции.

1878. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1872-1877, где уровень белка повышается.

1879. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1872-1878, где модулируется экспрессия одной или нескольких нуклеиновых кислот, регулируемых белком.

1880. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1872-1879, где повышается экспрессия одной или нескольких нуклеиновых кислот, регулируемых белком.

1881. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1872-1880, где белок представляет собой NRF2.

1882. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1872-1881, где редактирование NRF2 представляет собой или включает редактирование кодона, кодирующего Glu82 (например, на Gly), Glu79 (например, на Gly), Glu78 (например, на Gly), Asp76 (например, на Gly), Ile28 (на Val), Asp27 (например, на Gly) или Gln26 (например, на Arg).

1883. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1872-1882, где белок-партнер представляет собой Keap1.

1884. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1872-1883, где редактирование Keap1 представляет собой или включает редактирование кодона, кодирующего Ser603 (например, на Gly), Tyr572 (например, на Cys), Tyr525 (например, на Cys), Ser508 (например, на Gly), His436 (например, на Arg), Asn382 (например, на Asp), Arg380 (например, на Gly) или Tyr334.

1885. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1872-1883, где система представляет собой или содержит клетку.

1886. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1872-1883, где система представляет собой или содержит ткань.

1887. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1872-1883, где система представляет собой или содержит орган.

1888. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1872-1883, где система представляет собой или содержит организм.

1889. Способ редактирования транскрипта в иммунной клетке, включающий введение в иммунную клетку эффективного количества олигонуклеотида или композиции согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

1890. Способ согласно варианту осуществления 1889, где иммунная клетка представляет собой PBMC.

1891. Способ согласно варианту осуществления 1889, где иммунная клетка представляет собой CD4+ клетку.

1892. Способ согласно варианту осуществления 1889, где иммунная клетка представляет собой CD8+ клетку.

1893. Способ согласно варианту осуществления 1889, где иммунная клетка представляет собой CD14+ клетку.

1894. Способ согласно варианту осуществления 1889, где иммунная клетка представляет собой CD19+ клетку.

1895. Способ согласно варианту осуществления 1889, где иммунная клетка представляет собой NK-клетку.

1896. Способ согласно варианту осуществления 1889, где иммунная клетка представляет собой Treg-клетку.

1897. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1889-1896, где клетка является активированной.

1898. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1889-1896, где клетка является неактивированной.

1899. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1889-1898, где олигонуклеотид или композиция нацеливаются и обеспечивают редактирование FAS, BID, CTLA4, PDCD1, CBLB, PTPN6, TRAC или TRBC.

1900. Способ улучшения уровней редактирования олигонуклеотида, включающий включение структурного элемента, изложенного в любом из предыдущих вариантов осуществления.

1901. Соединение, олигонуклеотид, композиция, нуклеиновое основание, сахар, нуклеозид, межнуклеотидная связь или способ, описанные в настоящем изобретении.

1902. Олигонуклеотид, содержащий нуклеиновое основание, описанное в данном документе.

1903. Олигонуклеотид, содержащий сахар, описанный в данном документе.

1904. Олигонуклеотид, содержащий межнуклеотидную связь, описанную в данном документе.

1905. Олигонуклеотид, содержащий межнуклеотидную связь, описанную в данном документе, и сахар, который связан с межнуклеотидной связью, описанный в данном документе (например, sm01n001).

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ

[001114] В данном документе представлены определенные примеры представленных технологий (соединений (олигонуклеотидов, реагентов и т. д.), композиций, способов (способов получения, применения, оценки и т. д.) и т. д.). Специалистам в данной области понятно, что для получения и/или оценки свойств и/или форм активности представленных технологий в соответствии с настоящем изобретением можно применять многие технологии, например описанные в US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252, WO 2021/071858 и т. д.

[001115] Пример 1. Применимые технологии для оценивания редактирования аденозина

[001116] Олигонуклеотидные конструкции могут быть оценены с использованием различных систем. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, направленные на cLuc, получали и оценивали в клетках HEK293T. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, нацеливающиеся на cLuc (Cypridina), оценивали в клетках 293T, трансфицированных с помощью плазмид для либо человеческой ADAR1, либо человеческой ADAR2 и репортерной плазмиды с люциферазой cLuc. Применительно к люциферазам репортерная плазмида с cLuc состояла из (Gaussia)gLuc-p2A-cLuc(W85X). Репортер cLuc активировали ADAR-опосредованным редактированием A>I. Активность редактирования олигонуклеотидов рассчитывали по уравнению:

кратность изменения = обработанные олигонуклеотиды (cLuc/gLuc) / имитация (cLuc/gLuc).

[001117] В некоторых вариантах осуществления с помощью репортерной плазмиды и плазмиды с ADAR1 или ADAR2 осуществляли совместную трансфекцию клеток HEK293T с использованием протокола трансфекции Lipofectamine 2000 (Thermo 11668030). По прошествии подходящего периода времени, например, 24 часов, клетки HEK293T, экспрессирующие репортерную и кодирующую ADAR плазмиды, подвергали обратной трансфекции соответствующим количеством олигонуклеотидов для каждого эксперимента. Активность cLuc и gLuc измеряли через 48, 72 и/или 96 часов с использованием набора Gaussia Luciferase Glow Assay Kit Pierce™ (Pierce™ 16161) или набора Cypridina Luciferase Glow Assay Kit Pierce™ (Pierce™ 16170) соответственно.

[001118] В некоторых вариантах осуществления было оценено и подтверждено, что олигонуклеотиды и композиции обеспечивают редактирование в различных клетках, например первичных гепатоцитах мыши или человека, первичных клетках пигментного эпителия сетчатки человека, клеточных линиях и т. д. В некоторых вариантах осуществления было оценено и подтверждено, что олигонуклеотид и композиции обеспечивают редактирование в организмах субъектов. В некоторых вариантах осуществления было оценено и подтверждено, что олигонуклеотиды и композиции обеспечивают редактирование в организмах животных, например мышей, приматов, отличных от человека (например, яванских макак) и т. д. В некоторых вариантах осуществления животные представляют собой трансгенных животных, например мышей, экспрессирующих человеческую ADAR1. В некоторых вариантах осуществления животные являются модельными животными, содержащими аденозины-мишени, ассоциированные с состояниями, нарушениями или заболеваниями, например, во многих случаях, содержащими мутацию по типу замены G на A. В некоторых вариантах

осуществления представленные технологии могут обеспечивать эффективное редактирование в присутствии или в отсутствие экзогенных полипептидов ADAR. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут обеспечивать эффективное редактирование без экзогенного ADAR1 или ADAR2. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды и композиции доставляют путем трансфекции (например, с применением композиций для трансфекции, таких как Lipofectamine RNAimax). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды и композиции доставляют посредством свободного гимнотического поглощения. Среди прочего, в настоящем изобретении представлены технологии для оценивания средств, например, олигонуклеотидов, и композиций на их основе, предназначенных для редактирования, например, редактирования с превращением A в I (G). В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии, которые применимы для оценивания средств (например, олигонуклеотидов) и композиций на их основе, которые взаимодействуют с полипептидом ADAR, как описано в данном документе, например, полипептидом ADAR1, и/или модулируют или используют одну или несколько его функций. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены клетки отличных от человека животных и/или отличные от человека животные, сконструированные с обеспечением содержания и/или экспрессии полипептида ADAR1 или его характерной части или полинуклеотида, кодирующего полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления полипептид ADAR1 или его характерная часть представляют собой или предусматривают ADAR1 примата или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления полипептид ADAR1 или его характерная часть представляют собой или предусматривают ADAR1 примата. В некоторых вариантах осуществления полипептид ADAR1 или его характерная часть представляют собой ADAR1 примата. В некоторых вариантах осуществления примат представляет собой отличного от человека примата. В некоторых вариантах осуществления примат представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления полипептид ADAR1 или его характерная часть представляют собой или предусматривают человеческий ADAR1 p110 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления полипептид ADAR1 или его характерная часть представляют собой или предусматривают человеческий ADAR1 p110. В некоторых вариантах осуществления полипептид ADAR1 или его характерная часть представляют собой человеческий ADAR1 p110. В некоторых вариантах осуществления полипептид ADAR1 или его характерная часть представляют собой или предусматривают человеческий ADAR1 p150 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления

полипептид ADAR1 или его характерная часть представляют собой или предусматривают человеческий ADAR1 p150. В некоторых вариантах осуществления полипептид ADAR1 или его характерная часть представляют собой человеческий ADAR1 p150. В некоторых вариантах осуществления отличное от человека животное представляет собой грызуна. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой крысу. В некоторых вариантах осуществления оно представляет собой мышь. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена мышь, сконструированная для экспрессии человеческой ADAR1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены клетки мыши, сконструированные для экспрессии человеческой ADAR1.

[001119] Среди прочего, в данном примере показано, что представленные технологии особенно применимы для оценивания средств, например, олигонуклеотидов, и композиций на их основе, которые применимы для редактирования, например, редактирования аденозина, описанного в примерах. Среди прочего, в настоящем изобретении предусматривается, а в настоящем примере подтверждается, что различные средства (например, олигонуклеотиды) и композиции на их основе, которые могут обеспечивать редактирование в различных клетках человека, могут не демонстрировать или демонстрировать гораздо более низкие уровни редактирования в некоторых клетках (например, клетках мыши) и у некоторых животных, таких как грызуны (например, мыши), которые не содержат или не экспрессируют человеческую ADAR, например, человеческую ADAR1; в частности, мыши, широко используемая животная модель, могут быть ограниченно применимы для оценивания различных средств (например, олигонуклеотидов) для редактирования у людей, поскольку средства, активные у человека, могут не демонстрировать или демонстрировать очень низкие уровни активности. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены клетки и отличные от человека животные (например, грызуны, такие как мыши), сконструированные для экспрессии человеческой ADAR1 (например, человеческих ADAR1 p110, p150 и т. д.), а также варианты их применения для оценивания средств редактирования, таких как олигонуклеотиды и композиции на их основе. Среди прочего, такие сконструированные клетки и/или животные могут демонстрировать формы активности, которые коррелируют с формами активности в клетках человека и/или прогнозируют их в большей степени, чем клетки и/или животные, не сконструированные таким образом.

[001120] Получение животных, отличных от человека, представленных мышами, которые характеризуются экспрессией человеческой ADAR1. Различные технологии

можно использовать согласно настоящему изобретению для обеспечения мышей, сконструированных для экспрессии человеческого полипептида ADAR1 или его характерной части. Определенные применимые технологии описаны в настоящем изобретении и приоритетных заявках, полное содержание каждой из которых независимо включено посредством ссылки.

[001121] В некоторых вариантах осуществления в клетках мыши и у животных, сконструированных для экспрессии ADAR1 человека, различные олигонуклеотиды демонстрировали профили активности, которые значительно схожи с их профилями активности в клетках человека по сравнению с эталонными клетками мыши и животными, не сконструированными для экспрессии ADAR1 человека, например, многие олигонуклеотиды не демонстрировали или демонстрировали гораздо более низкие уровни активности в эталонных клетках мыши и у животных, не сконструированных для экспрессии ADAR1 человека, по сравнению с клетками человека, экспрессирующими ADAR1 человека, и/или с клетками мыши и животными, сконструированными для экспрессии ADAR1 человека.

[001122] Различные применимые технологии получения трансгенных систем, в том числе животных, доступны специалистам в данной области, и их можно применять в соответствии с настоящим изобретением, в том числе и т. д. описанные в приоритетных заявках и WO 2021/071858, полное содержащие каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

[001123] Как описано в данном документе, животных, сконструированных для содержания полипептида ADAR1 или его характерной части или для содержания и/или экспрессии полинуклеотида, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть, можно скрещивать с различными животными (например, модельными животными для различных состояний, нарушений или заболеваний) с получением, среди прочего, животных моделей, которые содержат как характерные элементы, ассоциированные с различными состояниями, нарушениями или заболеваниями, так и полипептид ADAR1 или его характерную часть или полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления животное представляет собой модельное животное, содержащее SERPINA1-Pi*Z. В некоторых вариантах осуществления животное содержит мутацию 1024 G>A (E342K) SERPINA1 человека и полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. Среди прочего, такие животных являются применимыми для оценивания различных средств, например олигонуклеотидов, в отношении редактирования мутации 1024 G>A (E342K) в SERPINA1

человека. Среди прочего, представленные технологии, например животные, отличные от человека, сконструированные для содержания или экспрессии полипептида ADAR1 или его характерной части, в частности, являются применимыми для оценивания средств в отношении редактирования аденозина.

[001124] В некоторых вариантах осуществления мышь с huADAR, описанную в данном документе, скрещивают с другой мышью, содержащей нуклеотидную последовательность, представляющую интерес (например, мутацию, ассоциированную с состоянием, нарушением или заболеванием). В определенных вариантах осуществления такое скрещивание проводят с применением оплодотворения *in vitro*, как известно в области техники, соответствующей настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления такая мышь содержит полинуклеотидную последовательность представителя 1 семейства A серпинов человека (SERPINA1) или ее характерную часть. В определенных вариантах осуществления такая мышь представляет собой мышь с SERPINA1-Pi*Z, содержащую ген SERPINA1 человека, содержащий мутацию по типу замены G на A, которая соответствует мутации 1024 G>A (E342K). В некоторых вариантах осуществления полученное результате потомство содержит как полинуклеотидную последовательность SERPINA1-Pi*Z человека или ее характерную часть (например, часть, содержащую мутацию, например 1024 G>A, ассоциированную с состоянием, нарушением или заболеванием), так и полинуклеотидную последовательность huADAR1 или ее фрагмент. В некоторых вариантах осуществления дважды трансгенные животные (например, содержащие последовательность ADAR1 человека или ее характерную часть и последовательность, ассоциированную с состоянием, нарушением или заболеванием) также могут содержать дополнительные мутации или аллели из уровня техники в гетерозиготной, гемизиготной и/или гомозиготной форме, которые делают их гуманизированными (т. е. с иммунодефицитными фенотипами), такие генотипы включают без ограничения NOD.Cg-*Prkdc*^{scid} *Il2rgtm1*^{Wjl}/SzJ или NOD/ShiLtJ, при этом альтернативные подходящие гуманизированные линии мышей известны из уровня техники. В некоторых вариантах осуществления мышь, содержащую полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть, скрещивают с мышью, содержащей мутацию SERPINA1 (например, 1024 G>A, ассоциированную с состоянием, нарушением или заболеванием (например, дефицитом альфа-1-антитрипсина (A1AT))). В некоторых вариантах осуществления вторая мышь, с которой осуществляют скрещивание, представляет собой мышь с номенклатурным номером Jackson Laboratory: 028842; NSG-PiZ (см. также Borel F; Tang Q; Gernoux G; Greer C; Wang Z; Barzel A; Kay MA; Shultz LD; Greiner DL; Flotte TR; Brehm

MA; Mueller C. 2017. Survival Advantage of Both Human Hepatocyte Xenografts and Genome-Edited Hepatocytes for Treatment of alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Mol Ther 25(11): 2477-2489 PubMed: 29032169MGI: J:243726 и Li S; Ling C; Zhong L; Li M; Su Q; He R; Tang Q; Greiner DL; Shultz LD; Brehm MA; Flotte TR; Mueller C; Srivastava A; Gao G. 2015. Efficient and Targeted Transduction of Nonhuman Primate Liver With Systemically Delivered Optimized AAV3B Vectors. Mol Ther 23(12): 1867-76 PubMed: 26403887MGI: J:230567). Как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления мышь с huADAR конструируют для содержания и/или экспрессии полинуклеотида, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 p110 человека или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления мышь с huADAR конструируют для содержания и/или экспрессии полинуклеотида, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 p150 человека или его характерную часть.

[001125] В некоторых вариантах осуществления мышь с huADAR, описанную в данном документе, скрещивали с другой мышью, содержащей нуклеотидную последовательность, представляющую интерес. В некоторых вариантах осуществления мышь, содержащую полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1, скрещивали с мышью, содержащей мутацию SERPINA1 (например, 1024 G>A, ассоциированную с состоянием, нарушением или заболеванием (например, дефицитом альфа-1-антитрипсина (A1AT))). В некоторых вариантах осуществления такое скрещивание проводили с применением оплодотворения *in vitro*, как известно в области техники, соответствующей настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления такая мышь содержала полинуклеотидную последовательность представителя 1 семейства A серпинов человека (SERPINA1) или ее характерную часть. В некоторых вариантах осуществления такая мышь представляла собой мышь с SERPINA1-Pi*Z, содержащую ген SERPINA1 человека, содержащий мутацию по типу замены G на A, которая соответствует мутации 1024 G>A (E342K), или соответствующий ей генетический признак. В некоторых вариантах осуществления полученное в результате потомство содержало как полинуклеотидную последовательность SERPINA1-Pi*Z человека, так и полинуклеотидную последовательность huADAR1. В некоторых вариантах осуществления дважды трансгенные животные также содержали дополнительные мутации или аллели из уровня техники в гетерозиготной, гемизиготной и/или гомозиготной (дикого типа или мутантной) форме, которые в мутантной форме делают их гуманизированными (например, с иммунодефицитными фенотипами). В некоторых вариантах осуществления такие генотипы включали NOD.Cg-*Prkdc*^{scid} *Il2rgtm1*^{Wjl}/SzJ.

[001126] Как понятно специалистам в данной области, в соответствии с настоящим

изобретением для межпородного скрещивания можно использовать различные технологии. В некоторых вариантах осуществления технология представляет собой или включает IVF (например, с применением сперматозоидов гетерозиготной или гомозиготной мыши с huADAR и яйцеклеток другой мыши или наоборот). В некоторых вариантах осуществления технология представляет собой или включает естественное скрещивание (например, с применением сперматозоидов гетерозиготной или гомозиготной мыши с huADAR и яйцеклеток другой мыши или наоборот).

[001127] Например, в некоторых вариантах осуществления в, например, IVF используют гетерозиготные сперматозоиды самца мыши с huADAR и яйцеклетки самки мыши с NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl Tg(SERPINA1*E342K)#Slcw/SzJ (NSG-PiZ, номенклатурный № 028842) с получением гетерозиготной по Prkdcscid/гетерозиготной по Il2rgtm1Wjl/гетерозиготной по Tg(SERPINA1*E342K)#Slcw/гетерозиготной по hADAR самки мыши и гетерозиготного Prkdcscid/гемизиготного по Il2rgtm1Wjl/гетерозиготного по Tg(SERPINA1*E342K)#Slcw/гетерозиготного по hADAR самца мыши. В некоторых вариантах осуществления в, например, IVF используют гомозиготные сперматозоиды самца мыши с huADAR и яйцеклетки самки мыши с NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl Tg(SERPINA1*E342K)#Slcw/SzJ (NSG-PiZ, номенклатурный № 028842) с получением гетерозиготной по Prkdcscid/гетерозиготной по Il2rgtm1Wjl/гетерозиготной по Tg(SERPINA1*E342K)#Slcw/гетерозиготной по hADAR самки мыши и гетерозиготного Prkdcscid/гемизиготного по Il2rgtm1Wjl/гетерозиготного по Tg(SERPINA1*E342K)#Slcw/гетерозиготного по hADAR самца мыши. В некоторых вариантах осуществления используют гомозиготные сперматозоиды самца мыши линии "hADAR" и яйцеклетки самки мыши с NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl Tg(SERPINA1*E342K)#Slcw/SzJ (NSG-PiZ, номенклатурный № 028842), и полученных в результате мышей скрещивают, например, с мышами с NOD/ShiLtJ (номенклатурный № The Jackson Laboratory 001976) с созданием ряда колоний. В некоторых вариантах осуществления полученные мыши характеризуются (принимая во внимание порядок генов Prkdcscid/Il2rgtm1Wjl/Tg(SERPINA1*E342K)#Slcw/hADAR) НЕТ НЕТ НЕТ НЕТ, НЕТ ДИКИЙ ТИП НЕТ НЕТ, ДИКИЙ ТИП НЕТ НЕТ НЕТ, ДИКИЙ ТИП ДИКИЙ ТИП НЕТ НЕТ, НЕТ НЕМІ НЕТ НЕТ, НЕТ НЕМІ НЕТ ДИКИЙ ТИП, НЕТ НЕТ НЕТ ДИКИЙ ТИП и/или ДИКИЙ ТИП НЕМІ НЕТ НЕТ. Специалисту в данной области техники понятно, что любая из линий может служить донором мужских или женских гамет, например, что в некоторых вариантах осуществления линия huADAR может служить донором яйцеклеток, в то же время другой генотип, например NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl} Tg(SERPINA1*E342K)#Slcw/SzJ (NSG-PiZ, номенклатурный № 028842), может служить

донором сперматозоидов. В некоторых вариантах осуществления мышей с huADAR (или hADAR) конструируют для содержания и/или экспрессии полинуклеотида, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления животное в своем геноме содержит полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления животное в своем геноме зародышевой линии содержит полинуклеотид, последовательность которого кодирует полипептид ADAR1 или его характерную часть. В некоторых вариантах осуществления полипептид ADAR1 представляет собой ADAR1 человека. В некоторых вариантах осуществления ADAR1 человека представляет собой ADAR1 p110 человека. В некоторых вариантах осуществления ADAR1 человека представляет собой ADAR1 p150 человека. В качестве примеров получали ряд животных, содержащих ADAR1 p110 человека и мутацию 1024 G>A (E342K) в SERPINA1 человека, с применением одного или нескольких протоколов, описанных в данном документе (например, с использованием гетерозиготных сперматозоидов с hADAR1 и IVF). Как понятно специалистам в данной области, в некоторых вариантах осуществления полученных животных можно дополнительно скрещивать с получением животных с требуемыми генотипами, например гетерозиготных, гемизиготных или гомозиготных мышей. В некоторых вариантах осуществления с использованием IVF гетерозиготные сперматозоиды самца мыши с huADAR и яйцеклетки самки мыши с NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl Tg(SERPINA1*E342K)#Slcw/SzJ (NSG-PiZ, номенклатурный № 028842) скрещивали с получением гетерозиготных по Prkdcscid/гетерозиготных по Il2rgtm1Wjl/гетерозиготных по Tg(SERPINA1*E342K)#Slcw/гетерозиготных по hADAR самок мышей и гетерозиготных по Prkdcscid/гемизиготных по Il2rgtm1Wjl/гетерозиготных по Tg(SERPINA1*E342K)#Slcw/гетерозиготных по hADAR самцов мышей. Дополнительно получали детенышей с генотипами (принимая во внимание порядок генов Prkdcscid/Il2rgtm1Wjl/Tg(SERPINA1*E342K)#Slcw/hADAR) НЕТ НЕТ НЕТ НЕТ, НЕТ ДИКИЙ ТИП НЕТ НЕТ, ДИКИЙ ТИП НЕТ НЕТ НЕТ, ДИКИЙ ТИП ДИКИЙ ТИП НЕТ НЕТ, НЕТ HEMI НЕТ НЕТ, НЕТ HEMI НЕТ ДИКИЙ ТИП, НЕТ НЕТ НЕТ ДИКИЙ ТИП и/или ДИКИЙ ТИП HEMI НЕТ НЕТ. Получали ряд животных, содержащих ADAR1 p110 человека и мутацию 1024 G>A (E342K) в SERPINA1 человека, с применением одного или нескольких протоколов, описанных в данном документе (например, с использованием гетерозиготных сперматозоидов с hADAR1 и IVF).

[001128] В некоторых вариантах осуществления представленные технологии, например олигонуклеотиды и композиции на их основе, оценивают в таких животных

моделях. В некоторых вариантах осуществления уровни, свойства и/или формы активности требуемых продуктов (например, должным образом свернутого белка A1AT дикого типа в сыворотке крови) повышаются, и/или уровни, свойства и/или формы активности нежелательных продуктов (например, мутантного (например, E342K) белка A1AT в сыворотке крови) понижаются в наблюдаемых количествах (например, нг/мл в сыворотке крови) и/или относительно (например, в виде % от общего количества белков или общего количества белков A1AT).

[001129] Представленные технологии могут обеспечивать формы активности, например редактирование аденозина, в различных типах клеток, тканей, органов организмов и т. д. (например, в печени, почке, ЦНС, нейронных клетках, астроцитах, гепатоцитах и т. д.). В некоторых вариантах осуществления редактирование подтверждали в иммунных клетках, например CD8+ Т-клетках (в некоторых случаях предварительно стимулированных цитокинами в течение, например, 24 или 96 ч.). В некоторых вариантах осуществления редактирование подтверждали в клеточных линиях фибробластов. В некоторых вариантах осуществления редактирование подтверждали в глазах NHP (сетчатке) ex-vivo. Наблюдали редактирование аденозинов-мишеней в различных транскриптах-мишенях, подтверждая, что представленные технологии являются общеприменимыми. Некоторые транскрипты-мишени описаны в данном документе и, например, в приоритетных заявках и WO 2021/071858.

[001130] Олигонуклеотиды и композиции можно доставлять с использованием многих технологий в соответствии с настоящим изобретением. Например, в некоторых вариантах осуществления их доставляют путем трансфекции. В некоторых вариантах осуществления их доставляют путем гимнотического поглощения. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат фрагменты, которые могут облегчать доставку. Например, в некоторых вариантах осуществления фрагмент представляет собой лиганд для полипептида, например рецептора, во многих случаях расположенного на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления полипептид экспрессируется на более высоком уровне типом или популяцией клеток, тканью и т. д., так что его можно использовать для доставки. В некоторых вариантах осуществления лиганд представляет собой лиганд ASGPR. В некоторых вариантах осуществления лиганд представляет собой или содержит GalNAc или его производное. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может содержать два или более фрагментов-лигандов, каждый из которых независимо представляет собой лиганд полипептида. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит две или более копий фрагмента-лиганда. В некоторых вариантах осуществления фрагмент

нацеливается на одну или несколько характеристик (например, pH, окислительно-восстановительный потенциал и т. д.) месторасположения или окружающей среды.

[001131] В некоторых вариантах осуществления технологии представленной технологии могут обеспечивать повышенную стабильность, более высокие уровни редактирования и т. д. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут обеспечивать требуемые формы активности редактирования в течение длительного периода времени, например приблизительно или по меньшей мере приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или более дней, после последней дозы. В некоторых вариантах осуществления необходимые формы активности/уровни редактирования могут поддерживаться в течение длительного периода времени, например, приблизительно или по меньшей мере приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или более дней, после последней дозы.

[001132] В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут обеспечивать высокие уровни селективности. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% наблюдаемое редактирования аденозина приходится на аденозины-мишени. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% наблюдаемого редактирования аденозина в кодирующих участках приходится на аденозины-мишени. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% наблюдаемого редактирования аденозина в нуклеиновых кислотах-мишенях (например, транскриптах генов-мишеней) приходится на аденозины-мишени. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% наблюдаемого редактирования аденозина в кодирующих участках нуклеиновых кислот-мишеней (например, транскриптов генов-мишеней) приходится на аденозины-мишени. Различные технологии, например RNA-Seq, доступны специалистам в данной области для оценки селективности; определенные такие технологии описаны в данном документе, или в приоритетных заявках, или WO 2021/071858, полное содержание каждой из которых независимо включено в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления процентное значение селективности, описанной в данном документе, составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В

некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере приблизительно 96%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере приблизительно 97%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере приблизительно 98%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере приблизительно 99%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере приблизительно 99,5%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет по меньшей мере приблизительно 99,9%. В некоторых вариантах осуществления оно составляет приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления наблюдается нецелевое редактирование. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает высокую селективность *in vivo*.

[001133] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено множественное редактирование. В некоторых вариантах осуществления несколько аденозинов-мишеней редактируются вместе, при этом один, или несколько, или каждый из них независимо редактируется на сопоставимом уровне по сравнению с редактированием по отдельности.

[001134] Различные результаты представлены, например, на фигурах и в таблицах в данном документе, в качестве примеров, иллюстрирующих различные полезные свойства и преимущества, которые могут обеспечивать представленные технологии.

[001135] Как продемонстрировано в данном документе, в настоящем изобретении, среди прочего, представлены олигонуклеотиды, содержащие различные модификации (например, модификации нуклеиновых оснований, модификации сахаров, модификации связей и т. д., и их комбинации и паттерны), которые могут обеспечивать эффективное редактирование.

[001136] В некоторых вариантах осуществления использование определенных сахаров, например сахаров природной ДНК, 2'-F-модифицированных сахаров и т. д., в сайтах редактирования и/или рядом с таковыми, обеспечивает формы активности редактирования. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит 5'-$N_1N_0N_{-1}$–3', где каждый из N_1, N_0 и N_{-1} независимо представляет собой нуклеозид, N_1 и N_0 связаны межнуклеотидной связью, как описано в данном документе, и N_{-1} и N_0 связаны межнуклеотидной связью, как описано в данном документе, и N_0 является противоположным аденозину-мишени. В некоторых вариантах осуществления сахар в каждом из N_1, N_0 и N_{-1} независимо представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления сахар N_1 представляет собой 2'-модифицированный

сахар (например, 2'-F-модифицированный сахар), и сахар каждого из N_0 и N_{-1} независимо представляет собой сахар природной ДНК. В некоторых вариантах осуществления такие олигонуклеотиды обеспечивают высокие уровни редактирования. В некоторых вариантах осуществления 2'-OR-модифицированные сахара (где R не представляет собой −H) используются вне второго субдомена или обеспечивающего редактирование участка, например в первом домене, первом субдомене и/или третьем субдомене. Такие модифицированные сахара можно использовать в различных положениях в таких доменах/субдоменах, и они вполне допускаются, а в различных случаях могут улучшать свойства и/или формы активности олигонуклеотидов.

[001137] Как продемонстрировано в данном документе, представленные технологии могут обеспечивать эффективное редактирование с использованием значительно более коротких олигонуклеотидов по сравнению с различными ранее описанными технологиями. В некоторых вариантах осуществления редактирование могут обеспечивать олигонуклеотиды различной длины, например 27, 28, 29, 20, 31, 32 или больше нуклеозидов.

[001138] В некоторых вариантах осуществления последовательности оснований олигонуклеотидов характеризуются достаточной комплементарностью с таковыми в нуклеиновых кислотах-мишенях, так что в подходящих условиях олигонуклеотиды могут образовывать дуплексы, например, в условиях редактирования *in vivo* или *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды селективно образовывают дуплексы с нуклеиновыми кислотами-мишенями, а не нуклеиновыми кислотами, не являющимися мишенью. При том, что определенные уровни комплементарности с нуклеиновыми кислотами-мишенями являются предпочтительными или требуются для различных вариантов применения, в том числе редактирования аденозина-мишени, полная комплементарность, как правило, не требуется. В некоторых вариантах осуществления присутствуют одно или ошибочных спариваний оснований, выпуклостей и т. д., как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновое основание нуклеозида, противоположного аденозину-мишени, N_0, не является комплементарным аденозину-мишени. В некоторых вариантах осуществления используется гипоксантин вместо G, в частности, если он расположен близко или рядом с N_0. В некоторых вариантах осуществления первые домены, первые субдомены и/или третьи субдомены содержат одно или несколько, например 1, 2, 3, 4 или больше, ошибочных спариваний оснований.

[001139] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды представлены в композициях на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью. В некоторых

вариантах осуществления, как проиллюстрировано в данном документе, композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью обеспечивают различные желаемые свойства и/или формы активности. В некоторых вариантах осуществления композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью обеспечивают улучшенные свойства и/или формы активности по сравнению с соответствующими стерически неупорядоченными композициями на основе олигонуклеотидов (например, олигонуклеотидами одного и того же состава, но без контролируемой хиральности при хиральном атоме фосфора в составе связи).

[001140] Среди прочего, заявитель подтвердил, что композиции на основе олигонуклеотидов, содержащих различные модификации, могут обеспечивать редактирование мишеней, и нуклеозиды, противоположные аденозинам-мишеням, могут быть помещены в различные местоположения в олигонуклеотидах (например, в некоторых случаях в положениях 5, 6, 7, 8, 9 или дальше от 3'-конца). Также было подтверждено, что для обеспечения доставки и/или форм активности можно использовать разные версии GalNAc (например, в Mod001 или L025). Как понятно специалистам в данной области, а также как описано и подтверждено в данном документе, после редактирования отредактированные нуклеиновые основания могут выполнять различные функции G (и в некоторых случаях редактирование может называться превращением A в G). В различных вариантах осуществления сахара природной РНК можно использовать в представленных олигонуклеотидах, а в некоторых случаях в нуклеозидах, противоположных аденозинам-мишеням. В некоторых вариантах осуществления используют нуклеозиды ДНК или РНК в ближайшем с 3'-стороны положении (N_{-1}), и они содержат гипоксантин в качестве своего нуклеинового основания. В некоторых вариантах осуществления ближайший с 3'-стороны нуклеозид I или dI связан с его ближайшим с 3'-стороны нуклеозидом через не являющиеся отрицательно заряженными *S*p-межнуклеотидные связи, такие как фосфорилгуанидиновая межнуклеотидная связь, как n001. Среди прочего, было подтверждено, что различные количества не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей можно использовать в различных частях согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления используется некомплементарное спаривание оснований (например, неоднозначных пар оснований и/или ошибочных спариваний оснований) в дополнение к обеспечивающему редактирование участку или второму субдомену. В некоторых вариантах осуществления было подтверждено, что удаление некомплементарных спариваний оснований (например, неоднозначных пар оснований и/или ошибочных спариваний оснований) может улучшать эффективность редактирования. В некоторых вариантах осуществления наблюдалось, что

определенные нуклеиновые основания обеспечивают улучшенные свойства и/или формы активности. Среди прочего, было подтверждено, что в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, содержащие различный модифицированные нуклеиновые основания (или нуклеозид с удаленным азотистым основанием) в N_0, могут обеспечивать редактирование. В некоторых вариантах осуществления наблюдали, что олигонуклеотиды, содержащие определенные модификации оснований, такие как b001A, b002A, b008U и т. д., усиливали активность редактирования по сравнению с эталонной композицией. В некоторых вариантах осуществления наблюдали, что олигонуклеотиды, содержащие определенные модификации оснований, такие как b001A, b002A, b008U и т. д., в N_0 усиливали активность редактирования по сравнению с эталонной композицией. В некоторых вариантах осуществления представленные олигонуклеотиды содержат фрагменты с удаленным азотистым основанием между нуклеозидами, содержащими нуклеиновые основания. Было оценено и подтверждено, что различные олигонуклеотиды, содержащие одно или несколько звеньев с удаленными азотистыми основаниями вместо нуклеозидов, содержащих нуклеиновые основания, способны обеспечивать формы активности редактирования. В некоторых вариантах осуществления наблюдали, что звенья с удаленным азотистым основанием при нахождении в определенных положениях обеспечивали более высокие формы активности, чем при нахождении в других положениях. В некоторых вариантах осуществления наблюдали, что олигонуклеотиды могут обеспечивать разные абсолютные и/или относительные уровни редактирования в случае ADAR1-p110, ADAR1-p150 и ADAR2 при определенных обстоятельствах.

[001141] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид полностью комплементарен последовательности такой же длины в нуклеиновой кислоте-мишени.

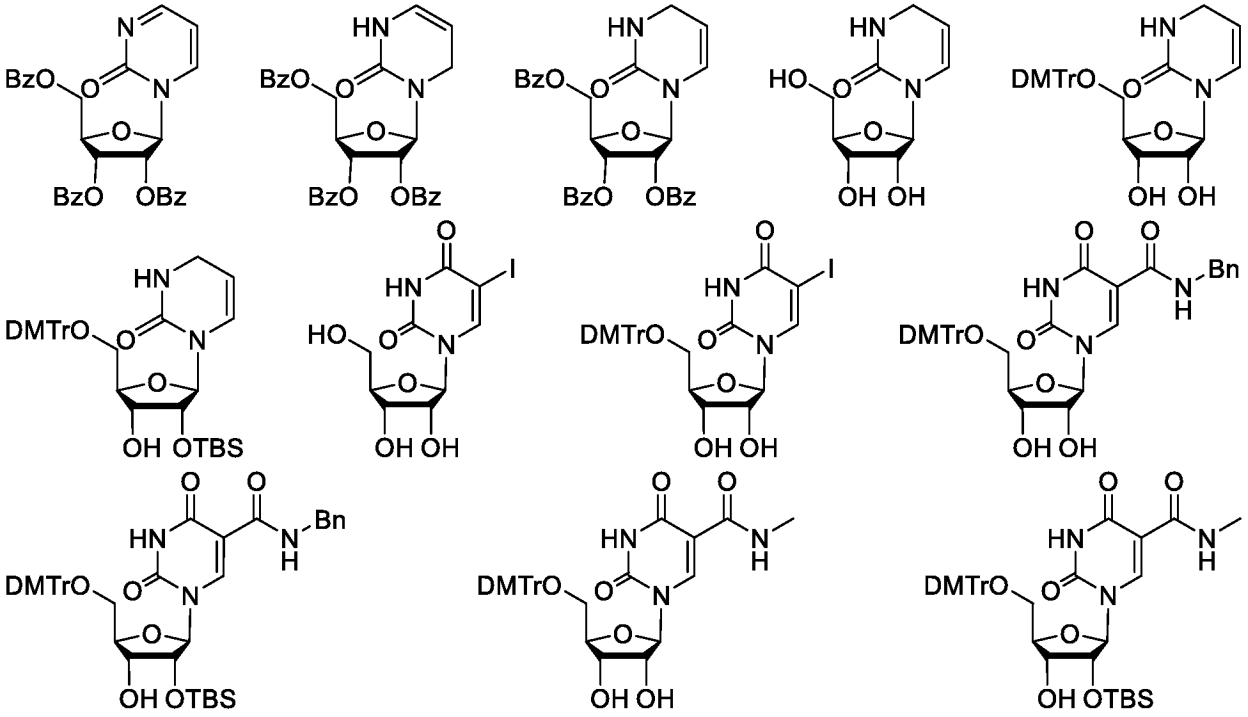
[001142] Представленные технологии могут обеспечивать надежное редактирование в присутствии ADAR1 и/или ADAR2. Представленные технологии могут обеспечивать надежное редактирование в присутствии ADAR1-p110 и/или ADAR1-p150.

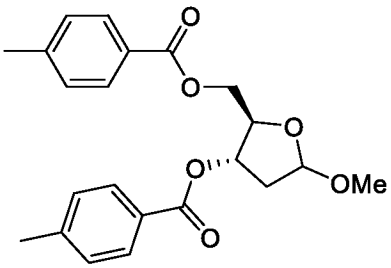
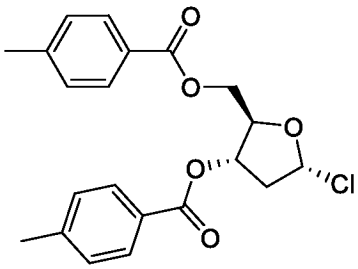
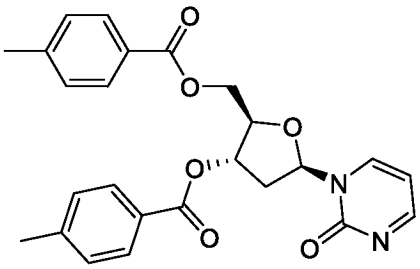
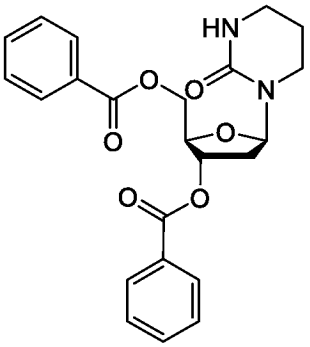
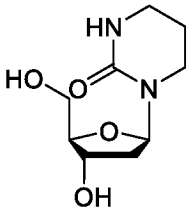
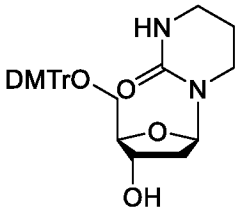
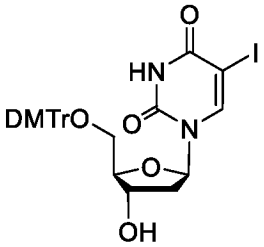
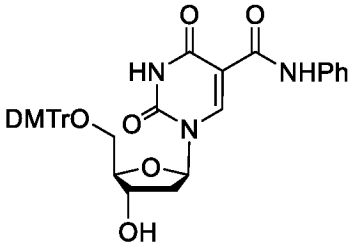
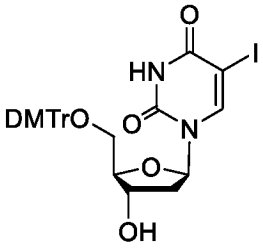
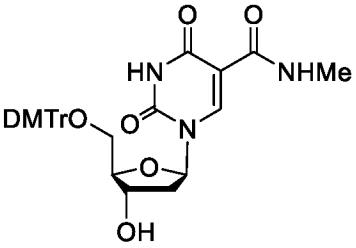
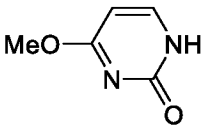
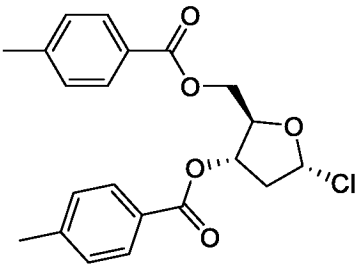
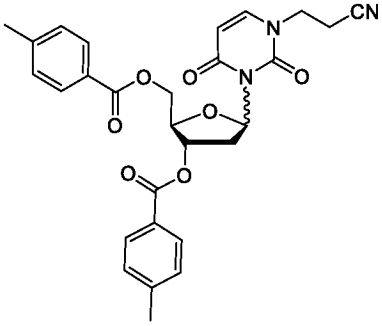
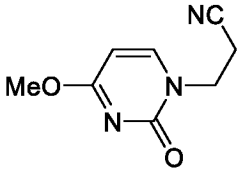
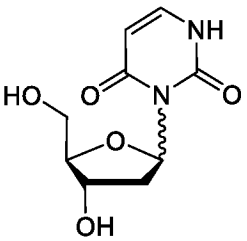
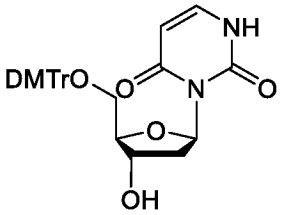
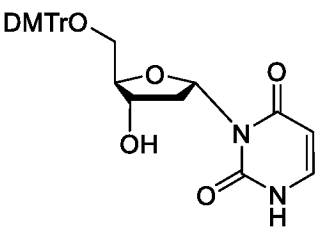
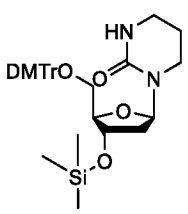
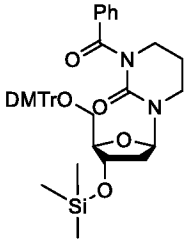
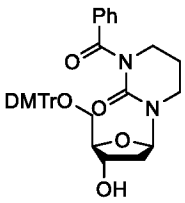
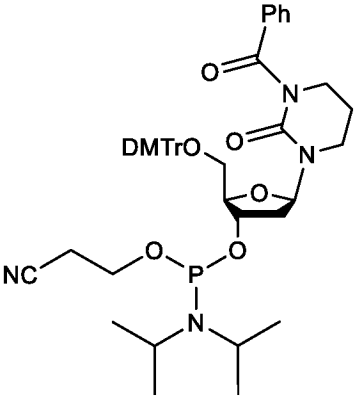
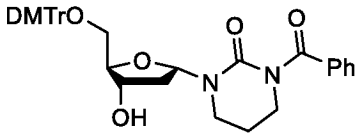
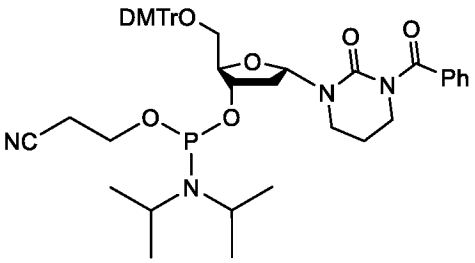
[001143] Данные, подтверждающие различные свойства, формы активности, преимущества и т. д. технологий по настоящему изобретению, представлены в качестве примеров в различных примерах и на фигурах, включающих таковые в приоритетных заявках, полное содержание каждой из которых независимо включено в данный документ посредством ссылки. Определенные применимые технологии, например структурные элементы, анализы, мишени и т. д., которые можно использовать в соответствии с настоящим изобретением описаны в WO 2021/071858, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

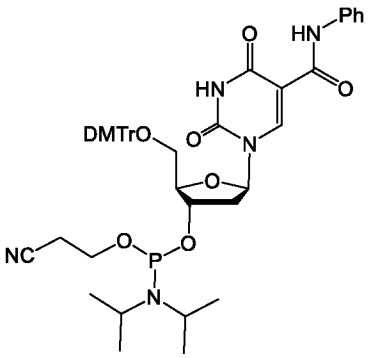
[001144] **Пример 2. Технологии получения олигонуклеотидов и композиций**

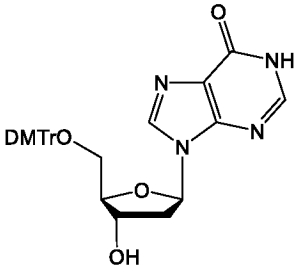
[001145] Различные технологии (например, фосфорамидиты, нуклеиновые основания, нуклеозиды и т. д.) получения представленных технологий (например, олигонуклеотидов, композиций (например, композиций на основе олигонуклеотидов, фармацевтических композиций и т. д.) и т. д.) можно использовать в соответствии с настоящим изобретением, включая, например, способы и реагенты, описанные в US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, при этом способы и реагенты из каждого из них включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены применимые технологии получения олигонуклеотидов и композиций на их основе.

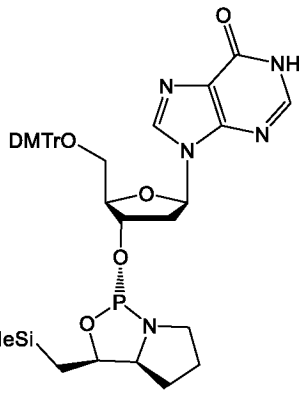
[001146] В некоторых вариантах осуществления применимые соединения включают описанные ниже или их соли. В некоторых вариантах осуществления соединения получали с использованием технологий, описанных в приоритетных заявках и WO 2021/071858, полное содержание каждого из них включено в данный документ посредством ссылки.

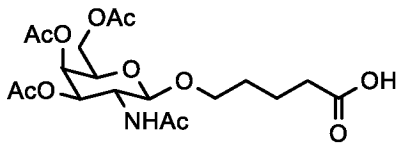


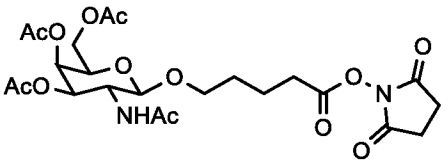
























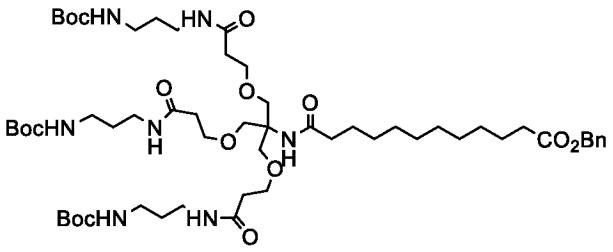


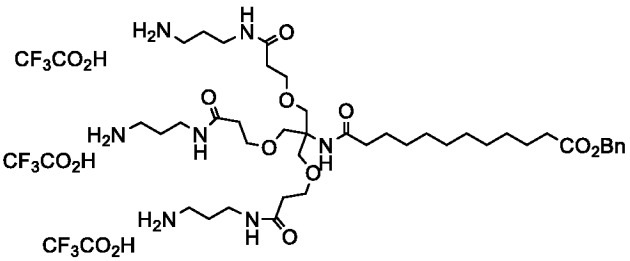


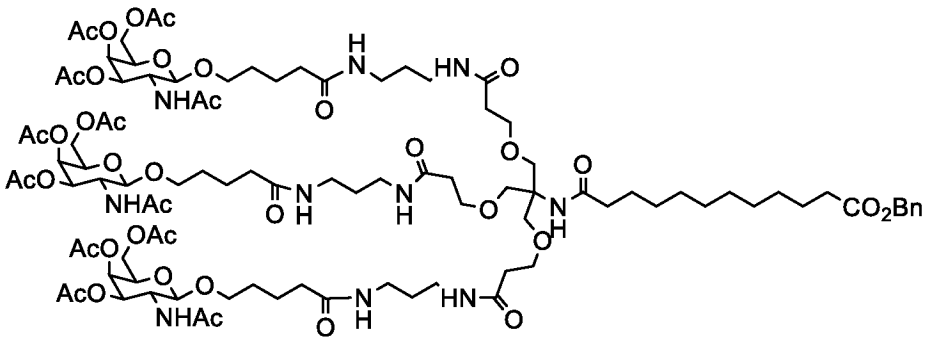


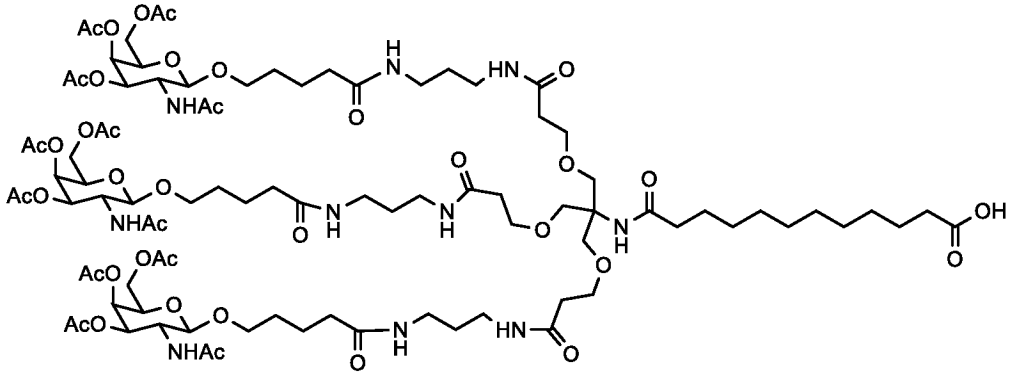


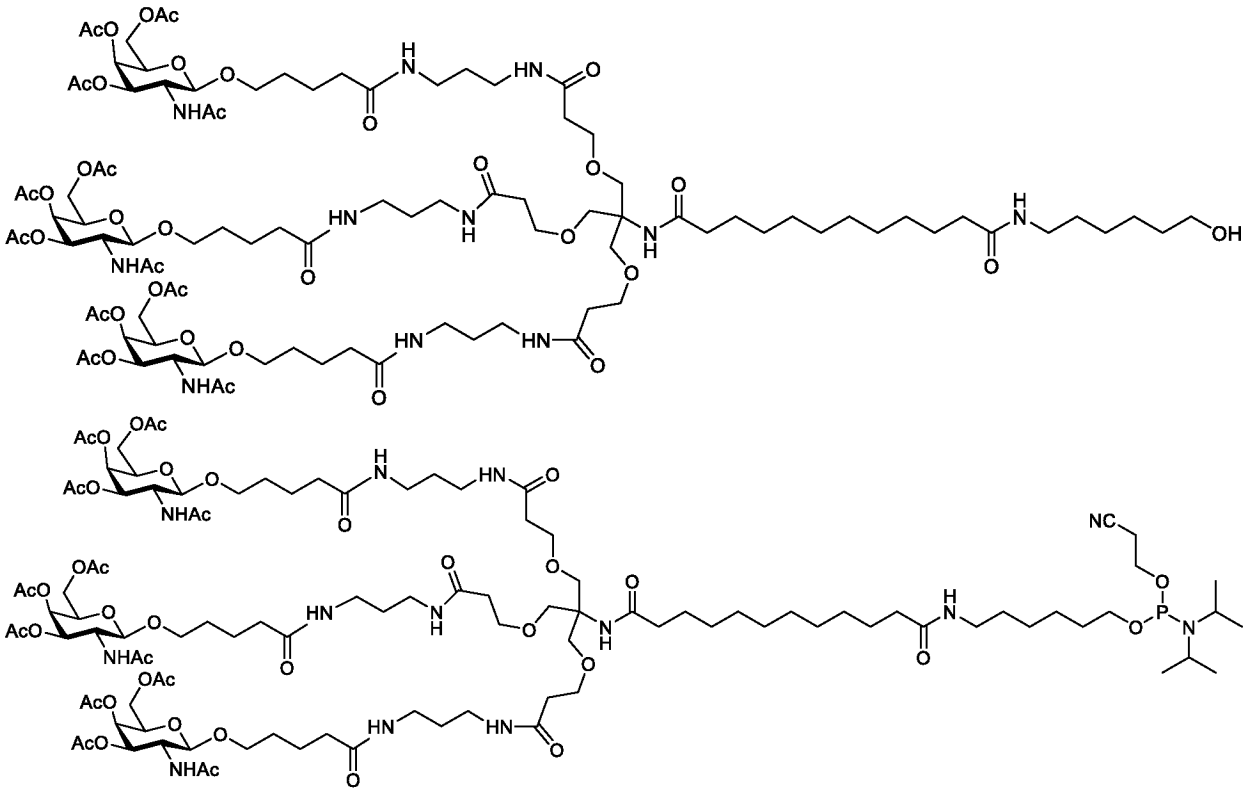


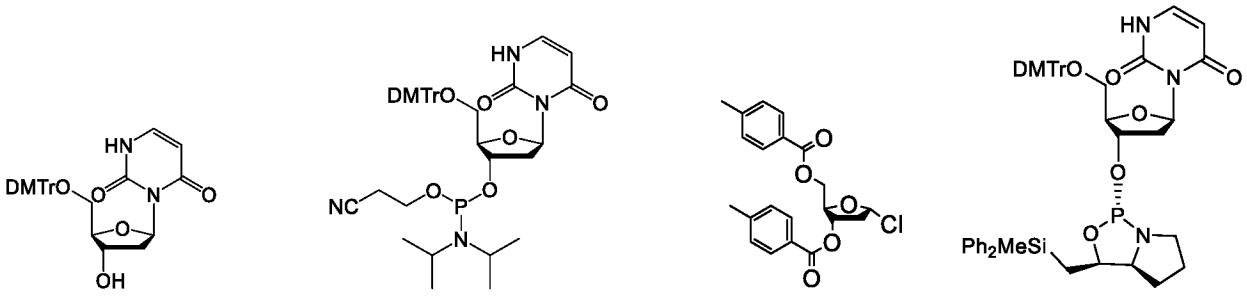


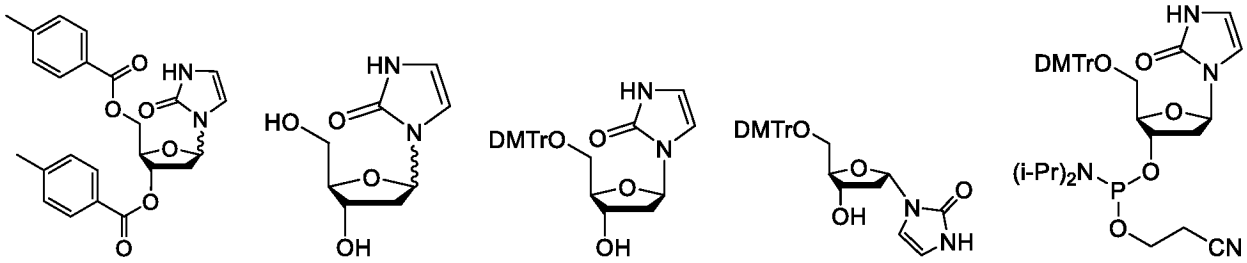


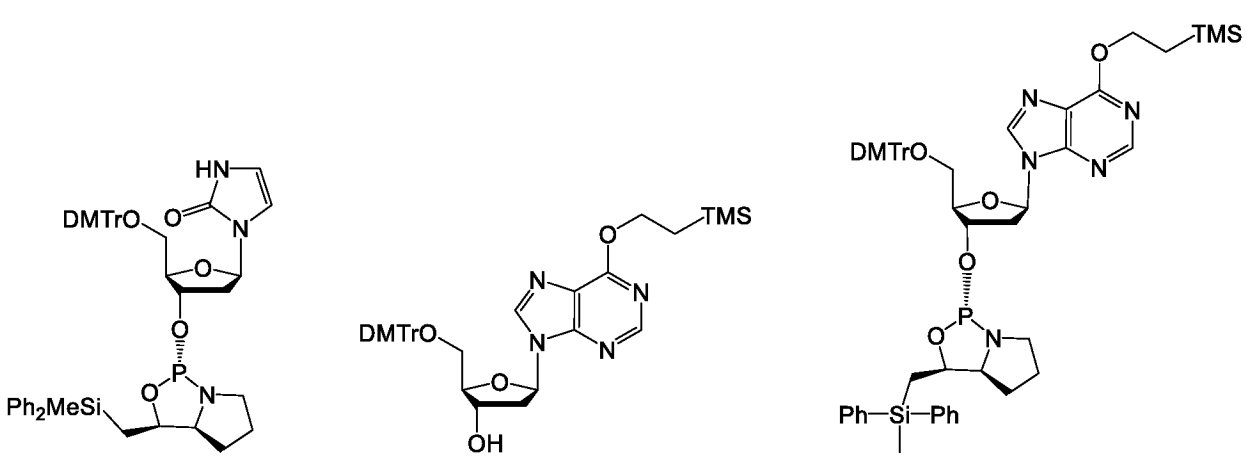


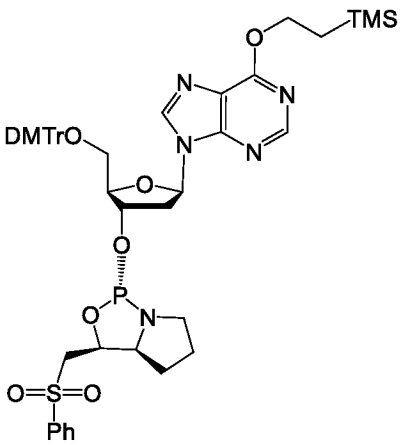
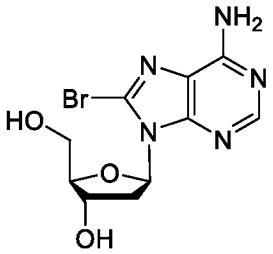
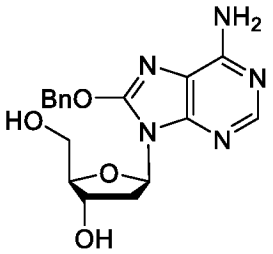
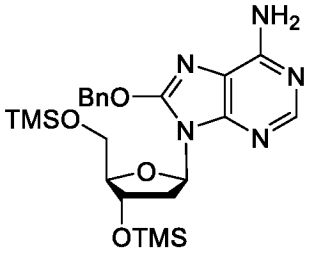
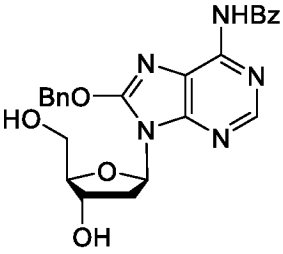
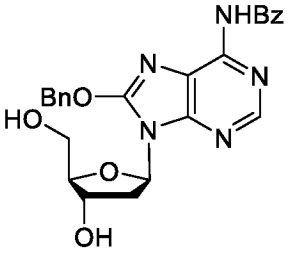
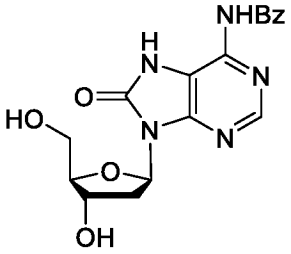
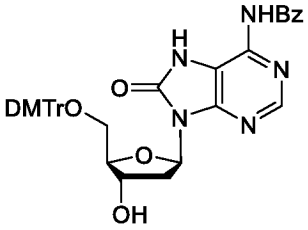
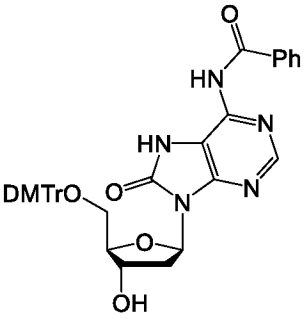
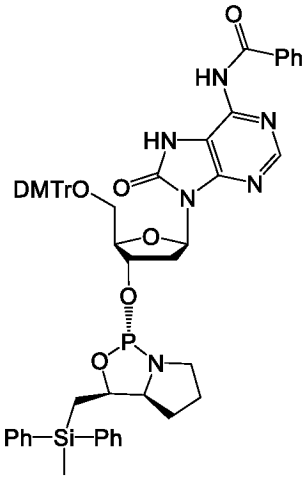
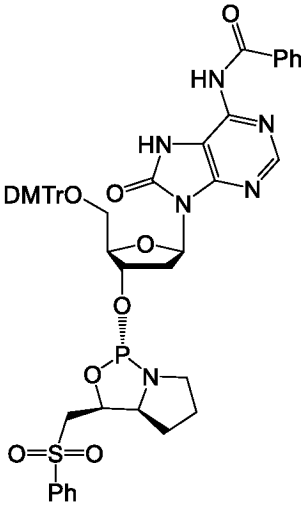
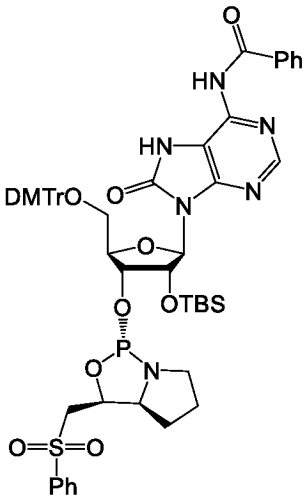
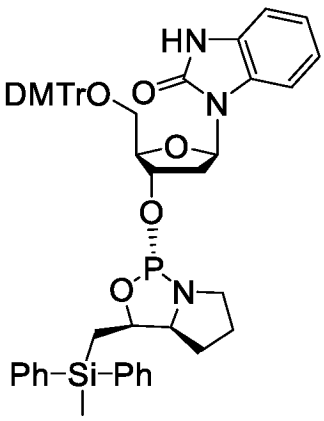
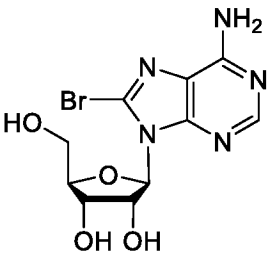
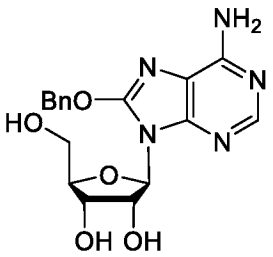


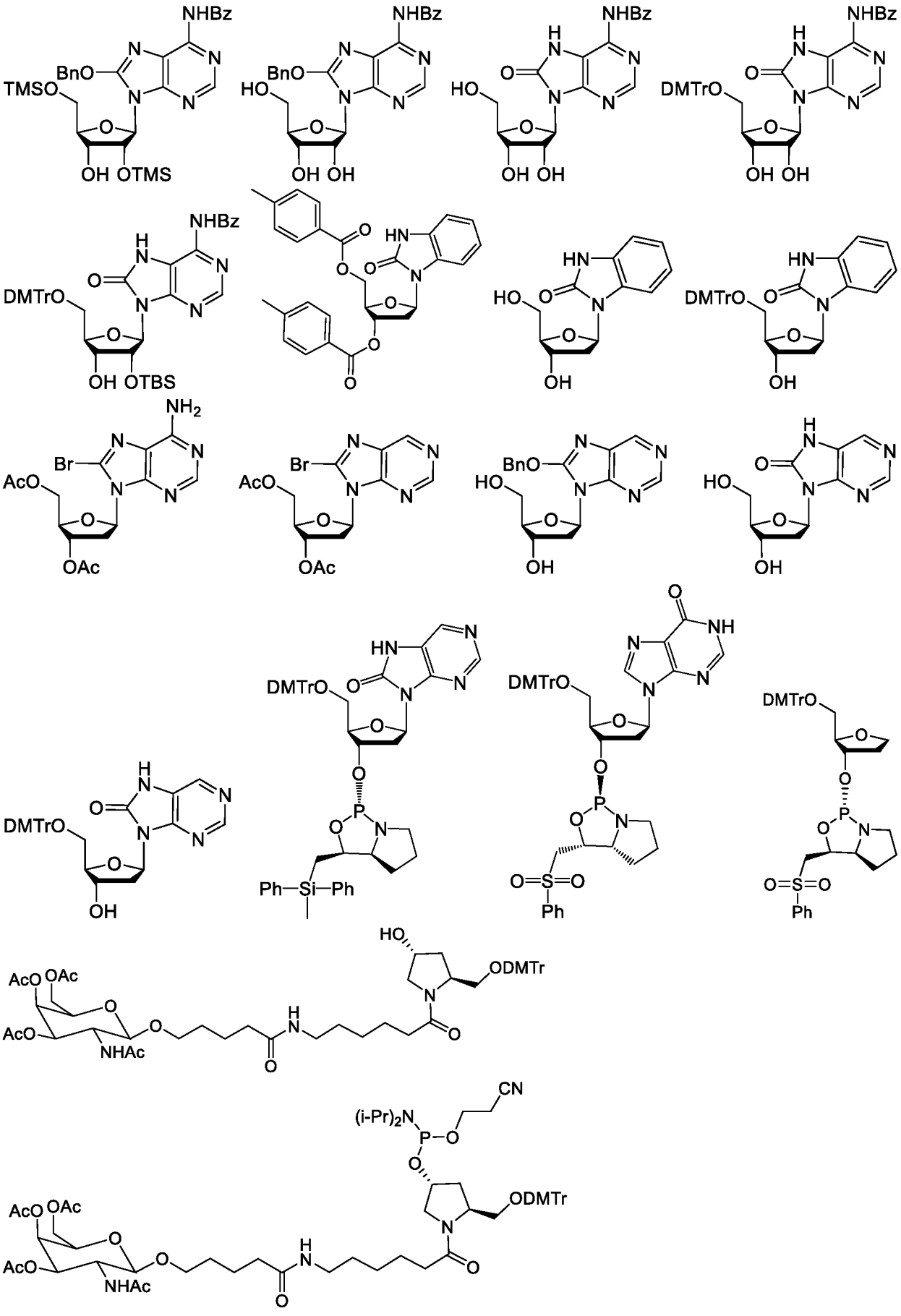






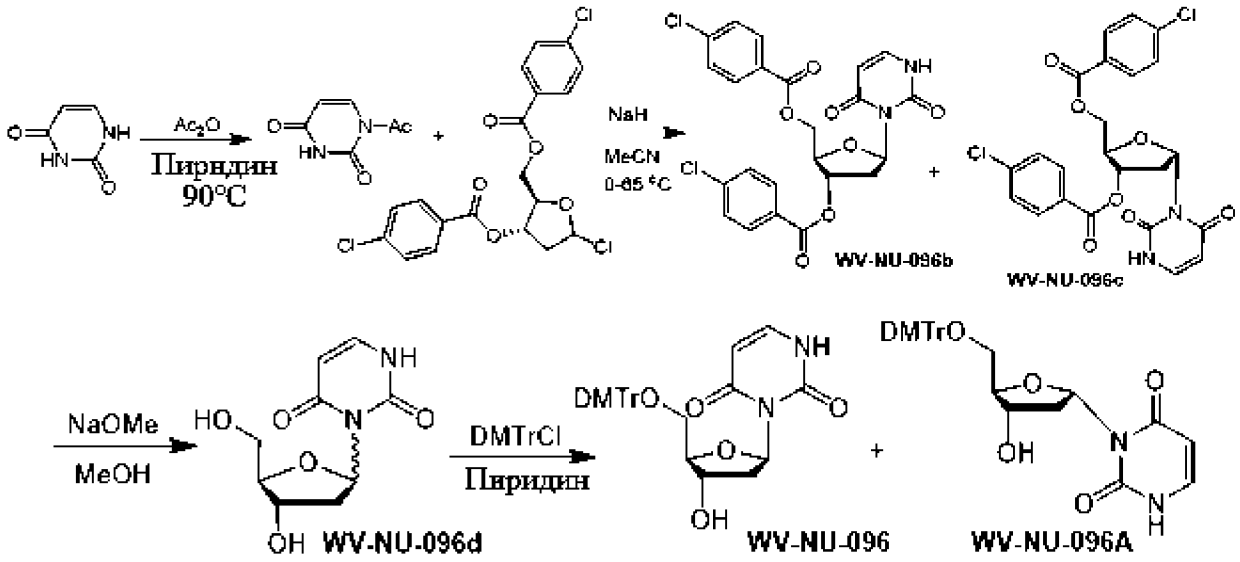


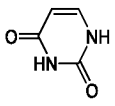
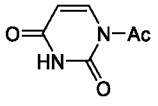
















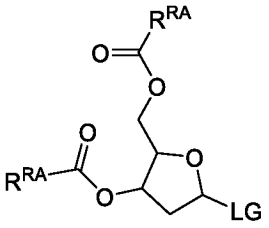


[001147] Определенные применимые технологии получения различных дополнительных применимых соединений описаны ниже в качестве примеров.

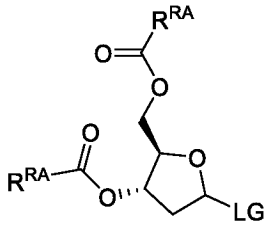
[001148] Синтез 3-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (WV-NU-096) и 3-((2S,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (WV-NU-096A)



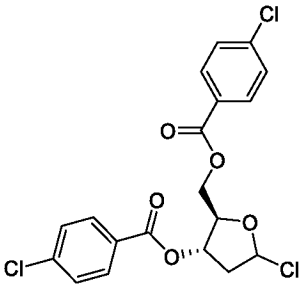
[001149] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения и способы получения нуклеиновых оснований, сахаров, нуклеозидов и т. д. В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру $NH(R')_2$ или его соли, где каждый R' является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления два R' взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного кольца. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо представляет собой необязательно замещенное моноциклическое насыщенное, частично ненасыщенное или ароматическое кольцо с 0-2 гетероатомами в дополнение к атому азота. В некоторых вариантах осуществления $NH(R')_2$ представляет собой нуклеиновое основание. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления NH(R') или нуклеиновое основание является должным образом защищенным, так что реакции происходят селективно в отношении требуемой аминогруппы. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру



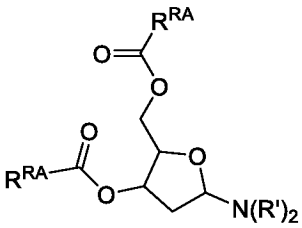
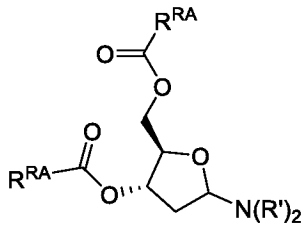
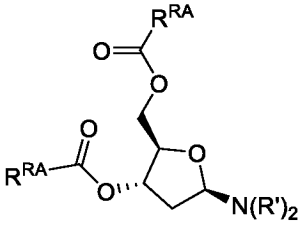
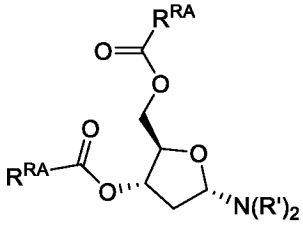
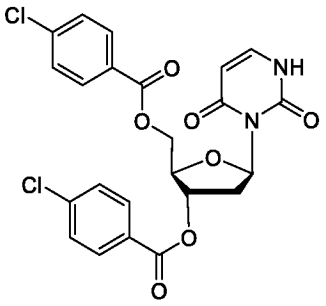
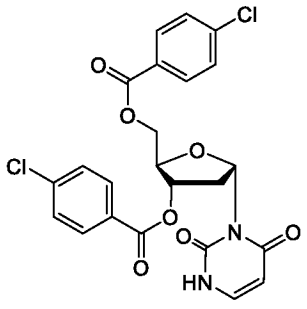
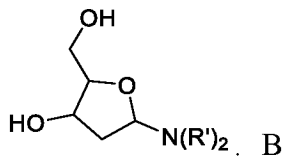
, где LG представляет собой уходящую группу, и каждый R^{RA} независимо представляет собой замещенный C_{6-10}арил или C_{5-10}гетероарил с 1-6 гетероатомами, при этом по меньшей мере один заместитель независимо представляет собой электроноакцепторную группу. В некоторых вариантах осуществления каждый заместитель независимо представляет собой электроноакцепторную группу. В некоторых вариантах осуществления R^{RA} представляет собой замещенный арил, где заместитель представляет собой электроноакцепторную группу. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{RA} независимо представляет собой замещенный арил, где заместитель представляет собой электроноакцепторную группу. В некоторых вариантах осуществления электроноакцепторная группа представляет собой −Cl. В некоторых вариантах осуществления R^{RA} представляет собой п-хлорфенил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{RA} представляет собой п-хлорфенил. В некоторых вариантах осуществления уходящая группа представляет собой −Cl. Специалистам в данной области понятно, что в соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные электроноакцепторные группы и уходящие группы. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

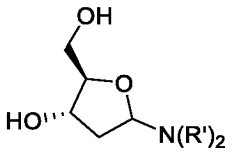
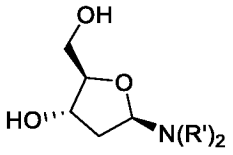
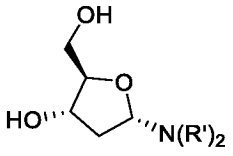
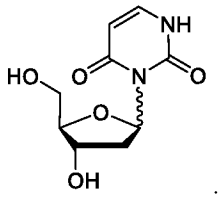
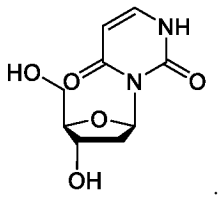
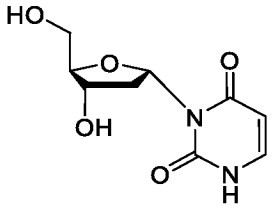
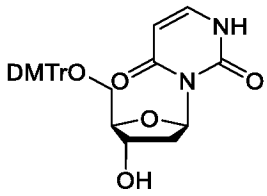
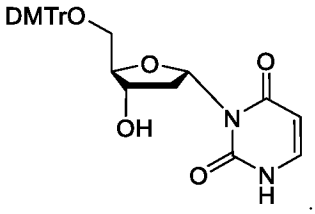


, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

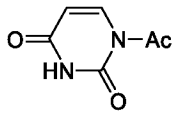
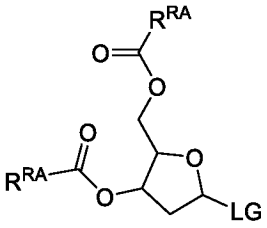


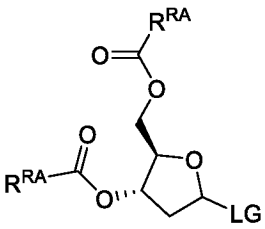
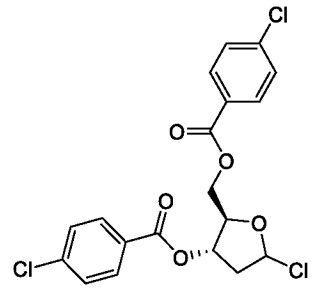
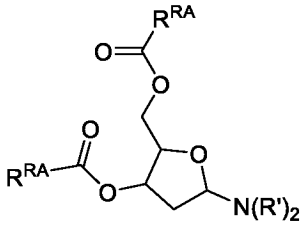
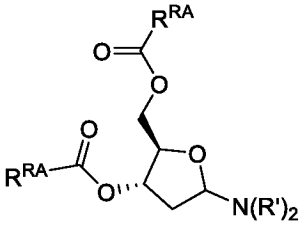
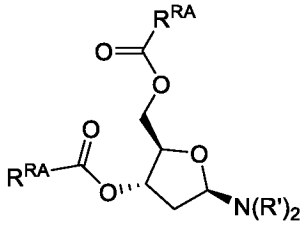
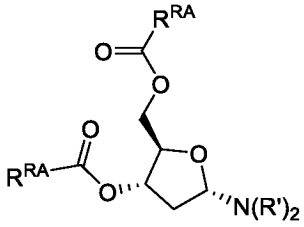
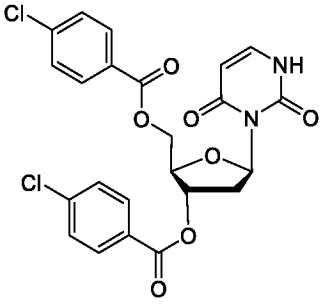
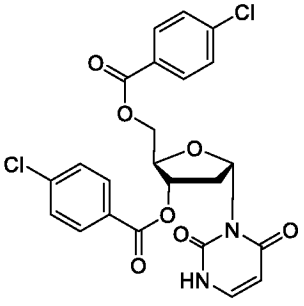
. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

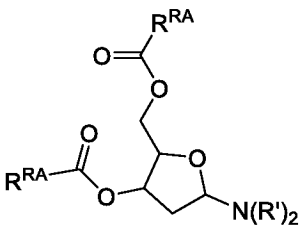
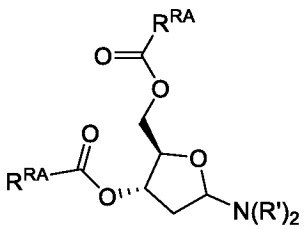
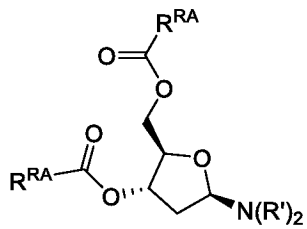

. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой
. В

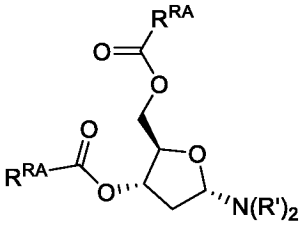
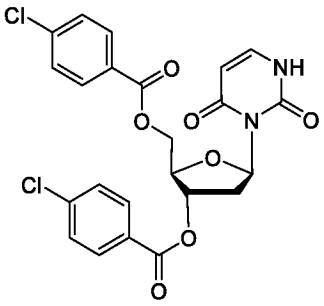
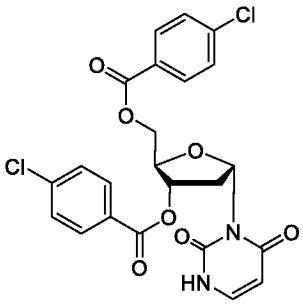
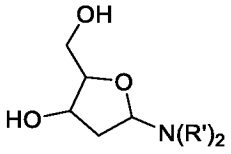
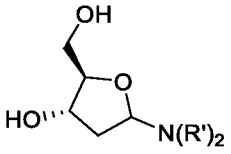
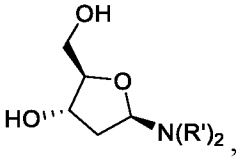
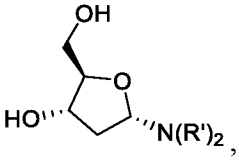
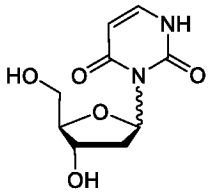
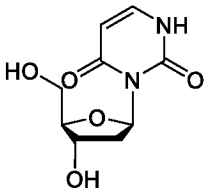
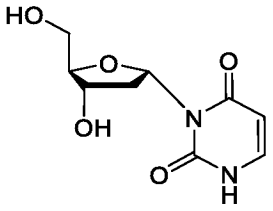
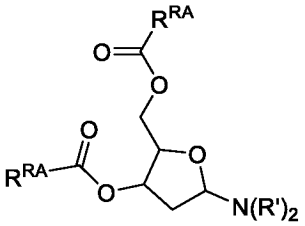
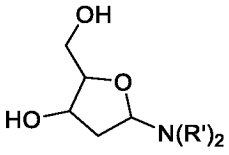
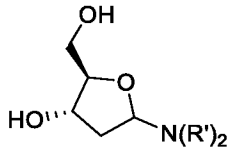
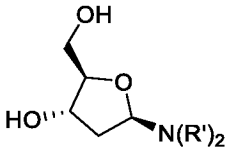
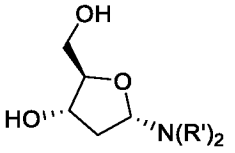
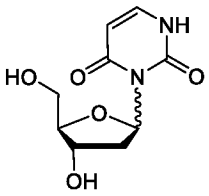
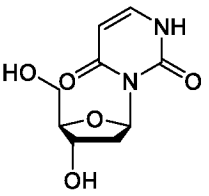
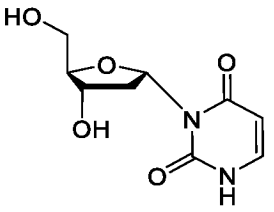
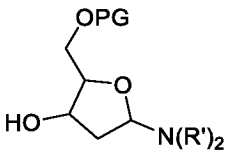
некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой  .

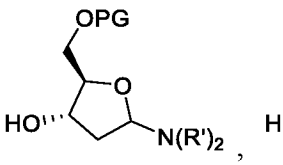
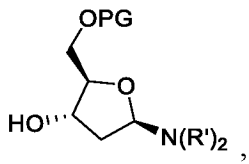
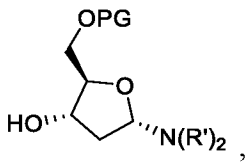
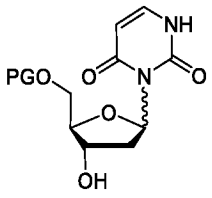
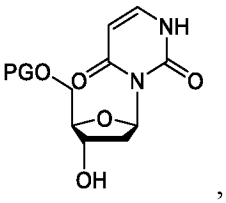
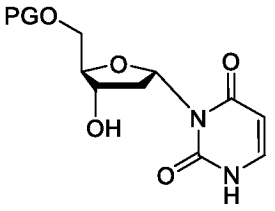
[001150] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ, включающий осуществление реакции соединения, выбранного из соединения, имеющего структуру $NH(R')_2$, нуклеинового основания и амина или их соли

(например, ) с соединением, имеющим структуру 

(например,  ,  и т. д.), или его солью с получением соединения, имеющего структуру  (например,  ,  ,  ,  ,  и т. д.), или его соли. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят в основных условиях, например, в присутствии NaH. В некоторых вариантах осуществления подходящий растворитель представляет собой MeCN. В некоторых вариантах осуществления подходящая температура составляет от 0 до 65°C. В некоторых вариантах осуществления представленный способ включает преобразование соединения, имеющего структуру

 (например,  ,  ,




и т. д.), или его соли в соединение, имеющее структуру  (например,  ,  ,  ,  ,  ,  и т. д.), или его соль. В некоторых вариантах осуществления преобразование проводят в условиях сложноэфирного гидролиза. В некоторых вариантах осуществления преобразование включает приведение соединения, имеющего структуру  , или его соли в контакт с основанием (например, NaOMe) в подходящем растворителе (например, спирте, таком как MeOH). В некоторых вариантах осуществления способ включает введение защиты в 5’-OH соединения, имеющего структуру  (например,  ,  ,  ,  ,  ,  и т. д.), или его соли с получением соединения, имеющего структуру  (например,

и т. д.), или его соли, где PGO представляет собой защищенную группу −OH. В некоторых вариантах осуществления PGO представляет собой DMTrO.

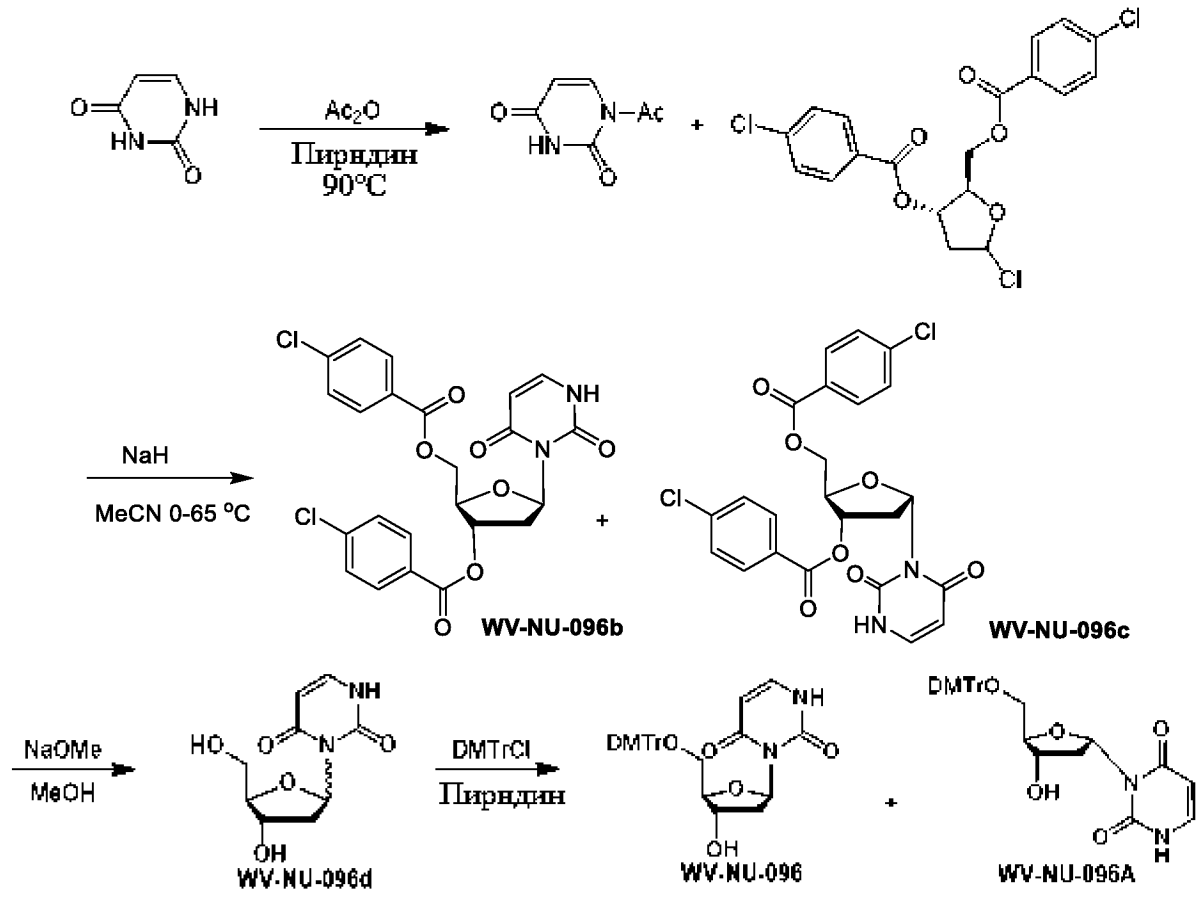
[001151] **Стадия 1.** К раствору пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (100 г, 892,17 ммоль, 1 экв.) в пиридине (1000 мл) добавляли Ac_2O (546,48 г, 5,35 моль, 501,36 мл, 6 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества и остаток промывали с помощью EtOAc (100 мл), фильтровали и осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением продукта. Получали 1-ацетилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (100 г, 648,83 ммоль, выход 72,73%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 11,55 (br s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,80 (dd, *J* = 2,2, 8,5 Гц, 1H), 2,70–2,55 (m, 3H); TLC (петролейный эфир: этилацетат = 0:1), Rf = 0,72.

[001152] **Стадия 2.** В чистую и сухую трехгорлую 3-л круглодонную колбу загружали 1-ацетилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (17 г, 110,30 ммоль, 1 экв.) и растворяли в сухом MeCN (1700 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C с помощью применения ледяной бани. Частями добавляли NaH (6,62 г, 165,45 ммоль, чистота 60%, 1,5 экв.) в реакционную смесь и перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Частями добавляли (2R,3S)-5-хлор-2-(((4-хлорбензоил)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ил-4-хлорбензоат (65,88 г, 153,32 ммоль, 1,39 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C и 65°C в течение 3 ч. TLC (петролейный эфир: этилацетат = 1:1, Rf = 0,24) демонстрировала, что реагирующее вещество 1 было израсходовано, и образовались новые зоны. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через воронку из спеченного стекла с применением фильтровальной бумаги Ватмана. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (меш 100-200). Продукт элюировали с помощью 50% – 80% смеси EtOAc: петролейный эфир, и затем твердое вещество растирали с DCM (30 мл) с получением смеси соединения **WV-NU-096b** и соединения **WV-NU-096c** (50 г) в виде желтого твердого вещества.

[001153] **Стадия 3.** К раствору смеси WV-NU-096b и WV-NU-096c (45 г, 89,06 ммоль, 1 экв.) в MeOH (500 мл) добавляли NaOMe (12,03 г, 222,65 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. К смеси добавляли 12,03 г NH4Cl и перемешивали ее в течение 30 мин., затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до 0/1, затем этилацетат/ метанол = 5/1) с получением WV-NU-096d (20 г, 87,64 ммоль, выход 98,41%) в виде желтого твердого вещества. LCMS: ($M+H^+$) = 227,0.

[001154] **Стадия 4.** К раствору WV-NU-096d (20,00 г, 87,64 ммоль, 1 экв.) в пиридине (200 мл) добавляли DMTCl (35,26 г, 104,07 ммоль, 1,19 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали с помощью 400 мл этилацетата (200 мл * 2). Объединенные органические слои промывали с помощью 50 мл насыщ. солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Titank C18 Bulk 250 * 70 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода(10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 45% – 75%, 20 мин.) с получением **WV-NU-096** (30 г, 55,27 ммоль, выход 63,06%, чистота 97,75%) и **WV-NU-096A** (5 г, 9,20 ммоль, выход 10,50%, чистота 97,61%) в виде белых твердых веществ. **WV-NU-096:** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 11,14–10,94 (m, 1H), 7,47–7,31 (m, 3H), 7,27–7,21 (m, 6H), 7,20–7,13 (m, 1H), 6,86–6,77 (m, 4H), 6,61–6,52 (m, 1H), 5,57–5,49 (m, 1H), 5,08–5,02 (m, 1H), 4,29–4,19 (m, 1H), 3,87–3,76 (m, 1H), 3,74–3,69 (m, 6H), 3,24–3,16 (m, 1H), 3,08–3,01 (m, 1H), 2,62–2,52 (m, 1H), 2,04–1,92 (m, 1H); LCMS (M-H+): 529,2, чистота согласно LCMS: 97,75%. **WV-NU-096A:** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 11,25–11,01 (m, 1H), 7,49–7,43 (m, 1H), 7,41–7,35 (m, 2H), 7,33–7,28 (m, 2H), 7,27–7,17 (m, 5H), 6,95–6,84 (m, 4H), 6,57–6,44 (m, 1H), 5,63–5,56 (m, 1H), 5,28–5,19 (m, 1H), 4,34–4,24 (m, 1H), 4,12–3,99 (m, 1H), 3,77–3,69 (m, 6H), 3,17–3,10 (m, 1H), 2,98–2,89 (m, 1H), 2,60–2,53 (m, 1H), 2,38–2,30 (m, 1H); LCMS (M-H+): 529,2, чистота согласно LCMS: 97,61%.

[001155] **Синтез 3-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (WV-NU-096) и 3-((2S,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (WV-NU-096A)**



[001156] **Стадия 1.** К раствору пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (100 г, 892,17 ммоль, 1 экв.) в пиридине (1000 мл) добавляли Ac_2O (546,48 г, 5,35 моль, 501,36 мл, 6 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества и остаток промывали с помощью EtOAc (100 мл), фильтровали и осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением продукта. Получали 1-ацетилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (100 г, 648,83 ммоль, выход 72,73%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 11,55 (br s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,80 (dd, *J* = 2,2, 8,5 Гц, 1H), 2,70–2,55 (m, 3H); TLC (петролейный эфир: этилацетат = 0:1), Rf = 0,72.

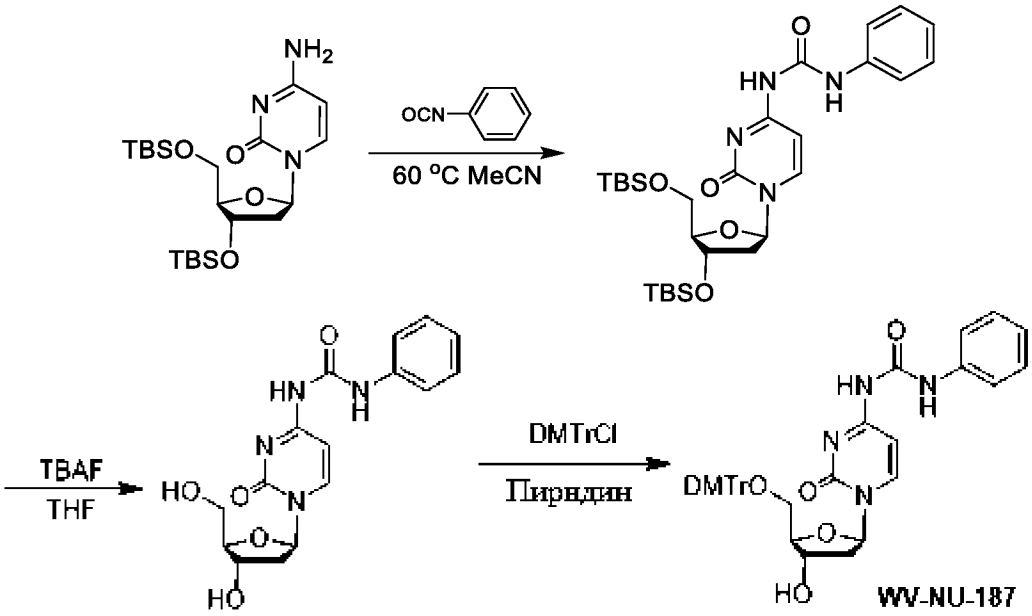
[001157] **Стадия 2.** В чистую и сухую трехгорлую 3-л круглодонную колбу загружали 1-ацетилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (17 г, 110,30 ммоль, 1 экв.) и растворяли в сухом MeCN (1700 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C с помощью применения ледяной бани. Частями добавляли NaH (6,62 г, 165,45 ммоль, чистота 60%, 1,5 экв.) в реакционную смесь и перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Частями добавляли (2R,3S)-5-хлор-2-(((4-хлорбензоил)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ил-4-хлорбензоат (65,88 г, 153,32 ммоль, 1,39 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C и 65°C в течение 3 ч. TLC (петролейный эфир: этилацетат = 1:1, Rf = 0,24) демонстрировала, что реагирующее вещество 1 было израсходовано, и

образовались новые зоны. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через воронку из спеченного стекла с применением фильтровальной бумаги Ватмана. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (меш 100-200). Продукт элюировали с помощью 50% – 80% смеси EtOAc: петролейный эфир, и затем твердое вещество растирали с DCM (30 мл) с получением смеси соединения **WV-NU-096b** и соединения **WV-NU-096c** (50 г) в виде желтого твердого вещества.

[001158] **Стадия 3.** К раствору смеси WV-NU-096b и WV-NU-096c (45 г, 89,06 ммоль, 1 экв.) в MeOH (500 мл) добавляли NaOMe (12,03 г, 222,65 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. К смеси добавляли 12,03 г NH4Cl и перемешивали ее в течение 30 мин., затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до 0/1, затем этилацетат/ метанол = 5/1) с получением WV-NU-096d (20 г, 87,64 ммоль, выход 98,41%) в виде желтого твердого вещества. LCMS: $(M+H^+) = 227,0$.

[001159] **Стадия 4.** К раствору WV-NU-096d (20,00 г, 87,64 ммоль, 1 экв.) в пиридине (200 мл) добавляли DMTCl (35,26 г, 104,07 ммоль, 1,19 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали с помощью 400 мл этилацетата (200 мл * 2). Объединенные органические слои промывали с помощью 50 мл насыщ. солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Titank C18 Bulk 250 * 70 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода(10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 45% – 75%, 20 мин.) с получением **WV-NU-096** (30 г, 55,27 ммоль, выход 63,06%, чистота 97,75%) и **WV-NU-096A** (5 г, 9,20 ммоль, выход 10,50%, чистота 97,61%) в виде белых твердых веществ. **WV-NU-096:** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 11,14–10,94 (m, 1H), 7,47–7,31 (m, 3H), 7,27–7,21 (m, 6H), 7,20–7,13 (m, 1H), 6,86–6,77 (m, 4H), 6,61–6,52 (m, 1H), 5,57–5,49 (m, 1H), 5,08–5,02 (m, 1H), 4,29–4,19 (m, 1H), 3,87–3,76 (m, 1H), 3,74–3,69 (m, 6H), 3,24–3,16 (m, 1H), 3,08–3,01 (m, 1H), 2,62–2,52 (m, 1H), 2,04–1,92 (m, 1H); LCMS (M-H+): 529,2, чистота согласно LCMS: 97,75%. **WV-NU-096A:** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 11,25–11,01 (m, 1H), 7,49–7,43 (m, 1H), 7,41–7,35 (m, 2H), 7,33–7,28 (m, 2H), 7,27–7,17 (m, 5H), 6,95–6,84 (m, 4H), 6,57–6,44 (m, 1H), 5,63–5,56 (m, 1H), 5,28–5,19 (m, 1H), 4,34–4,24 (m, 1H), 4,12–3,99 (m, 1H), 3,77–3,69 (m, 6H), 3,17–3,10 (m, 1H), 2,98–2,89 (m, 1H), 2,60–2,53 (m, 1H), 2,38–2,30 (m, 1H); LCMS (M-H+): 529,2, чистота согласно LCMS: 97,61%.

[001160] Синтез 1-(1-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)-3-фенилмочевины (WV-NU-187)

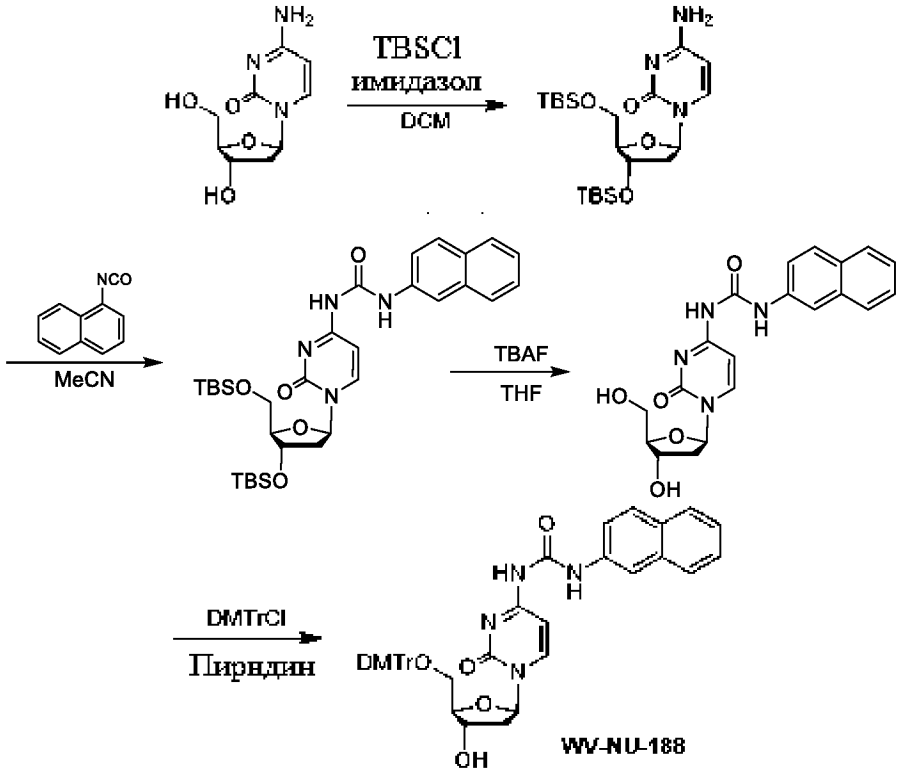


[001161] Стадия 1. К раствору 4-амино-1-((2R,4S,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2(1H)-она (98 г, 215,04 ммоль, 1 экв.) в ACN (1000 мл) добавляли изоцианатобензол (29,93 г, 251,26 ммоль, 27,21 мл, 1,17 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали, твердое вещество являлось требуемым веществом. Фильтрат гасили путем добавления 100 мл воды. Твердое вещество промывали с помощью ACN (300 мл * 3). Получали 1-(1-((2R,4S,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)-3-фенилмочевину (90 г, неочищенную) в виде белого твердого вещества. LCMS ($M-H^+$): 573,2.

[001162] Стадия 2. К раствору 1-(1-((2R,4S,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)-3-фенилмочевины (90 г, 156,56 ммоль, 1 экв.) в THF (900 мл) добавляли TBAF (1 M, 391,40 мл, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. TLC (петролейный эфир: этилацетат = 0:1, Rf = 0,1) демонстрировала, что исходный материал был полностью израсходован, и образовалась одна новая зона . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, этилацетат/метанол = от 1/0 до 3/1) с получением 1-(1-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)-3-фенилмочевины (54 г, неочищенной) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. К раствору 1-(1-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)-3-фенилмочевины (53 г, 153,03 ммоль, 1 экв.) в пиридине (500 мл) добавляли DMTCl (77,78 г, 229,55 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 200 мл метанола и затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением WV-NU-187 (26 г, 39,79 ммоль, выход 76,56%, чистота 99,28%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 11,57–10,79 (m, 2H), 8,18 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,68 (br d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,41 (br d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,36–7,22 (m, 9H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,04 (br t, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,92–6,79 (m, 4H), 6,30 (br t, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,45 (br d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 4,10–4,05 (m, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,59–3,35 (m, 2H), 2,68–2,55 (m, 1H), 2,34–2,19 (m, 2H); LCMS (M-H$^+$): 647,3; чистота: 99,28%.

[001163] Синтез 1-(1-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)-3-(нафталин-2-ил)мочевины (WV-NU-188)



[001164] Стадия 1. Две партии: К раствору 4-амино-1-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2(1H)-она (25 г, 110,03 ммоль, 1 экв.) в DCM (250 мл) добавляли имидазол (59,92 г, 880,22 ммоль, 8 *экв.*) и TBSCl (66,33 г, 440,11 ммоль, 53,93 мл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 500 мл воды и экстрагировали дихлорметаном

(500 мл * 2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка с получением 4-амино-1-((2R,4S,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2(1H)-она (100 г, неочищенного) в виде бесцветного масла. LCMS ($M-H^+$): 454,5, чистота: 99,93%.

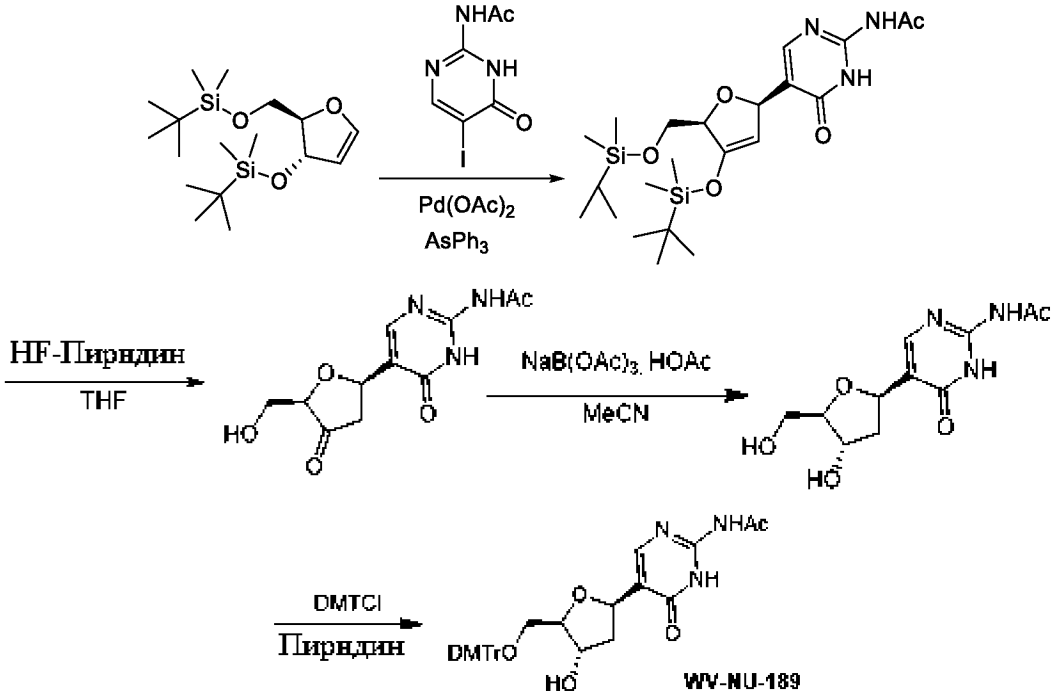
[001165] **Стадия 2**. Для двух партий: К раствору 4-амино-1-((2R,4S,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2(1H)-она (46,5 г, 102,03 ммоль, 1 экв.) в MeCN (500 мл) добавляли 1-изоцианатонафталин (17,26 г, 102,03 ммоль, 14,63 мл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 500 мл воды и экстрагировали с помощью DCM (200 мл * 2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(1-((2R,4S,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)-3-(нафталин-2-ил)мочевины (127 г) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 12,51 (br s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,46–7,90 (m, 4H), 7,71–7,45 (m, 4H), 6,36–6,13 (m, 2H), 4,39 (br d, J = 4,5 Гц, 1H), 3,92–3,69 (m, 3H), 2,39–2,17 (m, 2H), 0,88 (br d, J = 7,5 Гц, 18H), 0,08 (br d, J = 1,1 Гц, 12H); LCMS ($M-H^+$): 622,9, чистота: 85,7%.

[001166] **Стадия 3**. Для двух партий: К раствору 1-(1-((2R,4S,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)-3-(нафталин-2-ил)мочевины (63,5 г, 101,61 ммоль, 1 экв.) в THF (600 мл) добавляли TBAF (1 M, 254,03 мл, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. В реакционную смесь добавляли 500 мл этилацетата и перемешивали при 25°C в течение 30 мин. с осаждением твердого вещества, которое затем фильтровали с получением 1-(1-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)-3-(нафталин-2-ил)мочевины (80 г) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 8,65–8,56 (m, 1H), 8,38 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,08 (br d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,89 (br dd, J = 2,9, 6,5 Гц, 1H), 7,58–7,39 (m, 4H), 6,36–6,18 (m, 2H), 4,33–4,25 (m, 1H), 3,81 (br d, J = 3,5 Гц, 1H), 3,69–3,57 (m, 2H), 2,27–2,18 (m, 1H), 2,05 (td, J = 6,3, 13,0 Гц, 1H); LCMS ($M-H^+$): 395,1, чистота: 97,74%.

[001167] **Стадия 4**. Для двух партий: К раствору 1-(1-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)-3-(нафталин-2-ил)мочевины (40 г, 100,91 ммоль, 1 экв.) в пиридине (400 мл) добавляли DMTCl (51,29 г,

151,36 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 800 мл воды и экстрагировали этилацетатом (400 мл * 4). Объединенные органические слои промывали с помощью 400 мл солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO2, петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 0:1, 5% TEA) с получением **WV-NU-188** (82 г, 117,35 ммоль, выход 58,57%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 10,53 (s, 1H), 8,44 (br d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,98–7,94 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,64–7,55 (m, 2H), 7,50 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,43–7,37 (m, 2H), 7,37–7,22 (m, 7H), 6,91 (dd, J = 1,0, 8,9 Гц, 4H), 6,25–6,13 (m, 2H), 5,40 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 4,34 (quin, J = 5,3 Гц, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,30 (br d, J = 3,6 Гц, 2H), 2,44–2,35 (m, 1H), 2,28–2,19 (m, 1H); LCMS (M-H$^+$): 697,3; чистота: 99,66%.

[001168] Синтез N-(5-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)ацетамида (WV-NU-189)



[001169] Стадия 1. Раствор BSA (73,19 г, 359,80 ммоль, 88,94 мл, 3,1 экв.) по каплям добавляли к суспензии N-(5-йод-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)ацетамида (80,97 г, 290,16 ммоль, 2,5 экв.) в DMF (500 мл) в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 1 ч. реакционная смесь становилась прозрачным раствором. Затем добавляли DIPEA (46,50 г, 359,80 ммоль, 62,67 мл, 3,1 экв.) и трет-бутил-(((2R,3S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидрофуран-2-ил)метокси)диметилсилан (40 г, 116,06 ммоль, 1 экв.). В отдельной колбе $Pd(OAc)_2$ (1,82 г, 8,12 ммоль, 0,07 экв.)

добавляли к раствору трифениларсана (14,22 г, 46,43 ммоль, 0,4 экв.) в перемешиваемом DMF (500 мл). Через 30 мин. данный раствор медленно добавляли в первую колбу и смесь перемешивали в течение 12 ч. при 80°C. Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (30 мл) и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в EtOAc (500 мл) и промывали с помощью H_2O (2 * 100 мл) и солевого раствора (200 мл). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 0/1) с получением N-(5-((2R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,5-дигидрофуран-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)ацетамида (25 г, 50,43 ммоль, выход 43,45%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ = 8,27 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,22 (br d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,98 (dd, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,30–7,39 (m, 4H), 5,69 (dd, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,58 (tt, J = 3,7, 1,9 Гц, 1H), 3,85–3,92 (m, 1H), 3,75–3,81 (m, 1H), 2,22–2,24 (m, 4H), 0,86–0,98 (m, 19H), 0,22 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 0,05 ppm (d, J = 2,5 Гц, 6H).

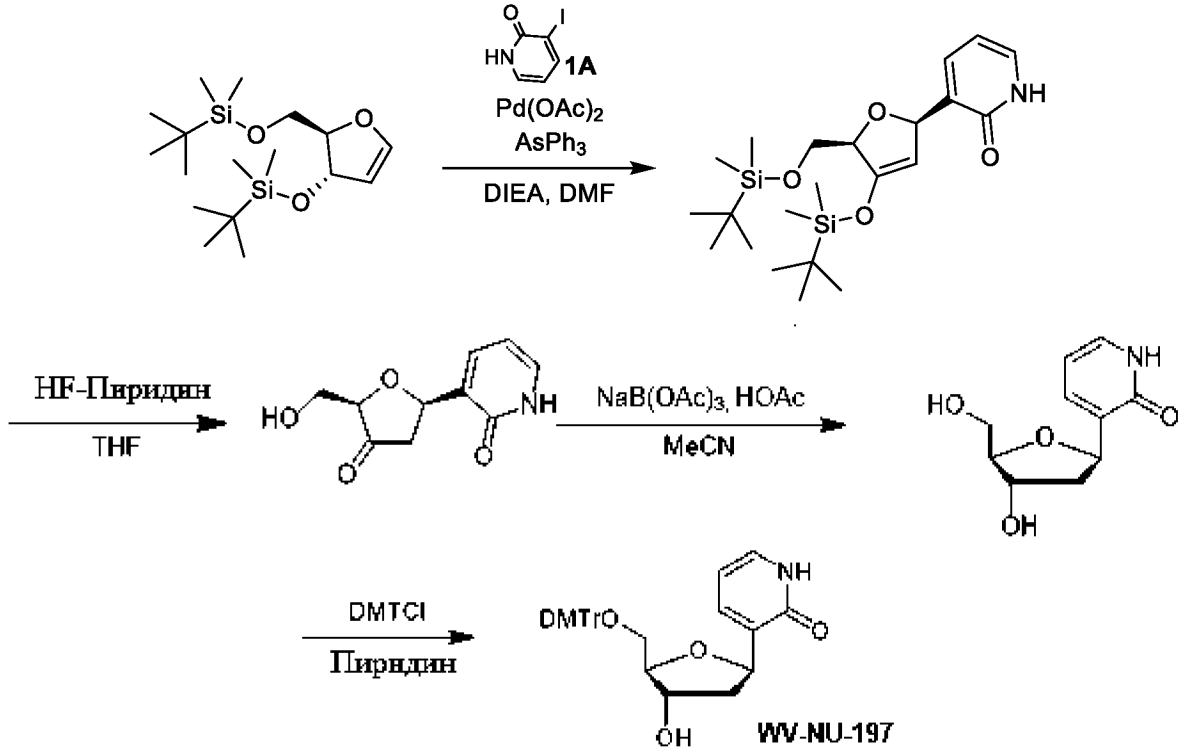
[001170] **Стадия 2**. Раствор N-(5-((2R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,5-дигидрофуран-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)ацетамида (23 г, 46,39 ммоль, 1 экв.) по каплям добавляли к раствору смеси пиридин:гидрофторид (23,65 г, 167,02 ммоль, 21,50 мл, чистота 70%, 3,6 экв.) в THF (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Суспензию разбавляли уксусной кислотой (30 мл) и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Получали N-(5-((2R,5R)-5-(гидроксиметил)-4-оксотетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)ацетамид (12,40 г, 46,40 ммоль, выход 100,00%) в виде белого твердого вещества, которое применяли в следующий стадии без дополнительной очистки; LCMS (M+H+): 268,3.

[001171] Стадия 3. N-(5-((2R,5R)-5-(Гидроксиметил)-4-оксотетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)ацетамид (12,4 г, 46,40 ммоль, 1 экв.) растворяли в смеси MeCN (66 мл)/AcOH (66 мл) (1:1 об./об.) и смесь охлаждали до -15°C с последующим порционным добавлением $NaBH(OAc)_3$ (23,11 г, 109,04 ммоль, 2,35 экв.). Смесь перемешивали при -15°C в течение 2 ч. Смесь выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир: этилацетат = от 100/1 до 5/1) с получением N-(5-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)ацетамида (11 г, 40,85 ммоль, выход 88,05%) в виде белого твердого вещества.

[001172] **Стадия 4**. К раствору N-(5-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-

(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)ацетамида (9 г, 33,43 ммоль, 1 экв.) в пиридине (100 мл) добавляли DMTCl (11,33 г, 33,43 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Остаток разбавляли с помощью H_2O 200 мл и экстрагировали с помощью 1500 мл EtOAc (500 мл * 3). Объединенные органические слои промывали с помощью 30 мл солевого раствора (10 мл * 3), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, DCM: MeOH = от 100/1 до 5/1) с получением **WV-NU-189** (15 г, 26,24 ммоль, выход 78,51%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц)**:** δ = 7,94 (br s, 1H), 7,43 (br d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,27 (s, 7H), 7,22 (br d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,83 (br d, J = 8,8 Гц, 4H), 5,17 (br s, 1H), 4,40 (br s, 1H), 4,03 (br s, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,21–3,36 (m, 2H), 2,48 (br s, 1H), 2,18 (br s, 3H), 1,95 ppm (br s, 1H); LCMS (M-H+): 570,3, чистота согласно LCMS: 91,61%.

[001173] Синтез 3-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиридин-2(1H)-она (WV-NU-197)



[001174] Стадия 1. Раствору BSA (18,30 г, 89,95 ммоль, 22,23 мл, 3,1 экв.) по каплям добавляли к суспензии 3-йодпиридин-2(1H)-она (16,03 г, 72,54 ммоль, 2,5 экв.) в DMF (100 мл) в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 1 ч. реакционная смесь становилась прозрачным раствором. Затем добавляли DIEA (11,63 г, 89,95 ммоль, 15,67 мл, 3,1 экв.) и трет-бутил-(((2R,3S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,3-дигидрофуран-2-ил)метокси)диметилсилан (10 г, 29,02 ммоль, 1 экв.). В отдельной колбе

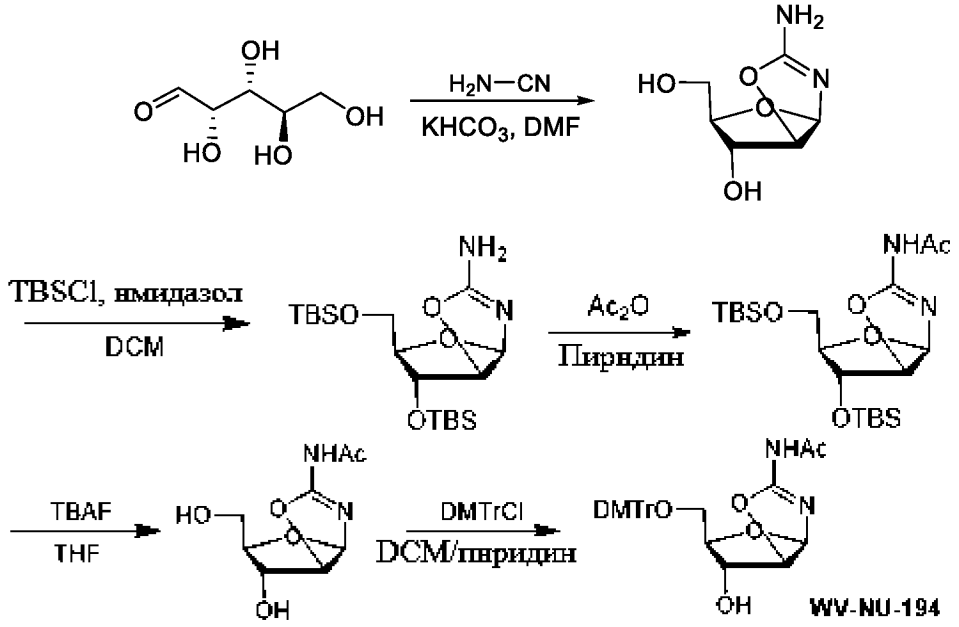
$Pd(OAc)_2$ (456,01 мг, 2,03 ммоль, 0,07 экв.) добавляли к раствору трифениларсана (3,55 г, 11,61 ммоль, 0,4 экв.) в перемешиваемом DMF (100 мл). Через 30 мин. данный раствор медленно добавляли в первую колбу и смесь перемешивали в течение 12 ч. при 80°C. Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (300 мл) и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в EtOAc (300 мл) и промывали с помощью H_2O (2 * 100 мл) и солевого раствора (30 мл). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 0/1) с получением 3-((2R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,5-дигидрофуран-2-ил)пиридин-2(1H)-она (12 г, 27,41 ммоль, выход 94,48%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ^1 = 12,66 (brs, 1H), 7,81–7,85 (m, 1H), 7,22–7,29 (m, 2H), 6,22 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 5,86 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,95 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 4,49–4,59 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 11,3, 2,1 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 11,2, 3,7 Гц, 1H), 0,78–0,90 (m, 17H), 0,14 (d, J = 16,4 Гц, 6H), -0,01 ppm (d, J = 8,6 Гц, 6H); LCMS: $M+H^+$ = 438,7.

[001175] **Стадия 2**. К раствору 3-((2R,5R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,5-дигидрофуран-2-ил)пиридин-2(1H)-она (12 г, 27,41 ммоль, 1 экв.) в THF (120 мл) добавляли смесь пиридин;гидрофторид (11,89 г, 95,95 ммоль, 10,81 мл, чистота 80%, 3,5 экв.), 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 и затем смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. в атмосфере N_2. Фильтр концентрировали в вакууме с получением неочищенного 3-((2R,5R)-5-(гидроксиметил)-4-оксотетрагидрофуран-2-ил)пиридин-2(1H)-она (5,74 г, 27,44 ммоль, выход 100,00%). LCMS**:** $M+H^+$ = 210,1 и $M+Na^+$ = 232,1.

[001176] **Стадия 3**. Раствор 3-((2R,5R)-5-(гидроксиметил)-4-оксотетрагидрофуран-2-ил)пиридин-2(1H)-она (5,74 г, 27,44 ммоль, 1 экв.) растворяли в смеси MeCN (70 мл)/AcOH (70 мл) с последующим порционным добавлением $NaBH(OAc)_3$ (13,67 г, 64,48 ммоль, 2,35 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Смесь выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир: этилацетат = от 100/1 до 5/1) с получением 3-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-2(1H)-она (3,1 г, 14,68 ммоль, выход 53,49%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ^1 = 7,72–7,78 (m, 1H), 7,35 (dd, *J* = 6,5, 2,0 Гц, 1H), 6,40 (t, *J* = 6,7 Гц, 1H), 5,16 (dd, *J* = 10,0, 5,9 Гц, 1H), 4,26–4,33 (m, 1H), 3,94 (td, *J* = 4,4, 2,7 Гц, 1H), 3,61–3,72 (m, 2H), 2,33 (ddd, *J* = 13,0, 5,9, 2,0 Гц, 1H), 1,87–2,00 ppm (m, 1H); LCMS**:** ($M+H^+$): 212.

[001177] Стадия 4. К раствору 3-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-2(1H)-она (3,10 г, 14,68 ммоль, 1 экв.) в пиридине (30 мл) добавляли DMTrCl (4,48 г, 13,21 ммоль, 0,9 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 50 мл H_20 и экстрагировали с помощью 180 мл EAOAC (60 мл * 3). Объединенные органические слои промывали с помощью 15 мл солевого раствора (5 мл * 3), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, DCM: MeOH = от 100:1 до 5:1) с получением **WV-NU-197** (5,2 г) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц): δ^1 = 11,59 (br s, 1H), 7,39–7,50 (m, 3H), 7,18–7,35 (m, 8H), 6,89 (d, J = 8,5 Гц, 4H), 6,15 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 5,06 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 5,00 (dd, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,00–4,16 (m, 1H), 3,82–3,95 (m, 1H), 3,73 (s, 6H), 2,99–3,17 (m, 3H), 2,26 (ddd, J = 12,7, 6,0, 2,5 Гц, 1H), 1,58 ppm (ddd, J = 12,7, 9,3, 6,1 Гц, 1H); LCMS: M+H$^+$: 513,6, чистота согласно LCMS: 100,0%.

[001178] **Синтез N-((3aR,5R,6R,6aS)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-6-гидрокси-3a,5,6,6a-тетрагидрофуро[2,3-d]оксазол-2-ил)ацетамида (WV-NU-194)**



[001179] **Стадия 1**. Смесь (2S,3R,4R)-2,3,4,5-тетрагидроксипентаналя (80 г, 532,87 ммоль, 1 экв.) в DMF (500 мл) и добавленных $KHCO_3$ (2,80 г, 27,97 ммоль, 5,25e-2 экв.) и NH_2CN (26,80 г, 637,49 ммоль, 26,80 мл, 1,20 экв.) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выпаривали при пониженном давлении до половины объема и полученный раствор хранили в течение 20 ч. при 5°C. Полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 96% водн.

EtOH (600 мл) с получением (3aR,5R,6R,6aS)-2-амино-5-(гидроксиметил)-3a,5,6,6a-тетрагидрофуро[2,3-d]оксазол-6-ола (50 г) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 6,36 (br s, 2H), 5,66 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,46 (br s, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,53 (br d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,00 (br s, 1H), 3,67–3,59 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,33–3,19 (m, 2H).

[001180] **Стадия 2.** К раствору (3aR,5R,6R,6aS)-2-амино-5-(гидроксиметил)-3a,5,6,6a-тетрагидрофуро[2,3-d]оксазол-6-ола (20 г, 114,84 ммоль, 1 экв.) в DCM (200 мл) добавляли имидазол (46,91 г, 689,04 ммоль, 6 экв.) и затем добавляли TBSCl (60,58 г, 401,94 ммоль, 49,25 мл, 3,5 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 10 ч. Реакционную смесь из двух партий фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, этилацетат: метанол = от 0:1 до 5:1) с получением (3aR,5R,6R,6aS)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3a,5,6,6a-тетрагидрофуро[2,3-d]оксазол-2-амина (91 г, 135,59 ммоль, выход 55,15%, чистота 60%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 5,87 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,64 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,32 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 3,91–3,81 (m, 1H), 3,63 (dd, J = 5,1, 10,7 Гц, 1H), 3,46 (dd, J = 7,6, 10,6 Гц, 1H), 0,91–0,86 (m, 19H), 0,11 (d, J = 8,0 Гц, 6H), 0,03 (s, 6H); **LCMS (M+H$^+$)**: 403,3, чистота: 79,78%.

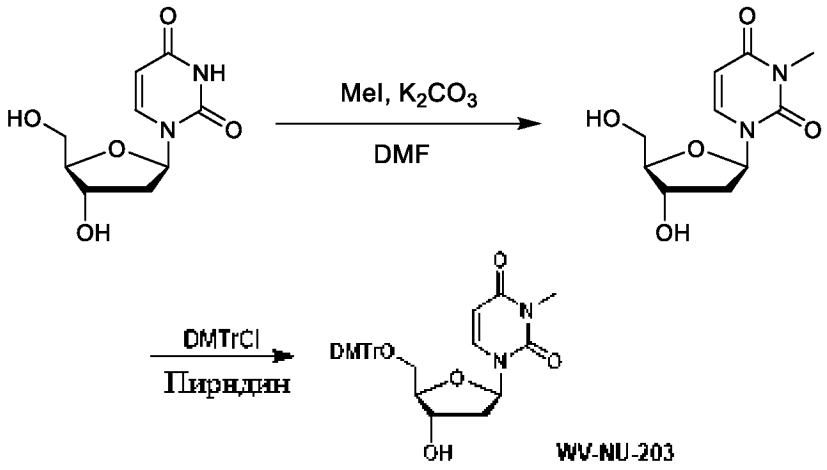
[001181] **Стадия 3**. К смешанному раствору (3aR,5R,6R,6aS)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3a,5,6,6a-тетрагидрофуро[2,3-d]оксазол-2-амина (40 г, 99,34 ммоль, 1 экв.) в ПИРИДАБЕНЕ (400 мл) по каплям добавляли Ac_2O (7,10 г, 69,54 ммоль, 6,51 мл, 0,7 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO2, петролейный эфир: этилацетат = от 50:1 до 15:1) с получением N-((3aR,5R,6R,6aS)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3a,5,6,6a-тетрагидрофуро[2,3-d]оксазол-2-ил)ацетамида (33 г, 74,21 ммоль, выход 74,70%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 5,91 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 4,81 (dd, J = 1,0, 5,8 Гц, 1H), 4,49 (dd, J = 0,9, 2,8 Гц, 1H), 3,98 (ddd, J = 2,9, 4,8, 7,4 Гц, 1H), 3,61 (dd, J = 5,0, 10,9 Гц, 1H), 3,44 (dd, J = 7,4, 10,9 Гц, 1H), 2,16 (s, 3H), 0,90–0,88 (m, 9H), 0,87–0,85 (m, 9H), 0,12 (d, J = 9,6 Гц, 6H), 0,02 (d, J = 3,8 Гц, 6H); LCMS (M+H)$^+$: 445,4, чистота: 92,67%.

[001182] **Стадия 4**. К раствору N-((3aR,5R,6R,6aS)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3a,5,6,6a-тетрагидрофуро[2,3-d]оксазол-2-ил)ацетамида (33 г, 74,21 ммоль, 1 экв.) в THF (300 мл)

добавляли TBAF (1 М, 111,31 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: C18 20-35 мкм, 100 A, 100 г; подвижная фаза: [вода-ACN]; B%: 0% – 0% при 30 мл/мин.), после очистки см. LCMS (ET35599-347-P2A1), с получением N-((3aR,5R,6R,6aS)-6-гидрокси-5-(гидроксиметил)-3a,5,6,6a-тетрагидрофуро[2,3-d]оксазол-2-ил)ацетамида (11 г, 50,88 ммоль, выход 68,75%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ОКСИД ДЕЙТЕРИЯ) δ = 4,43–4,36 (m, 1H), 4,14–3,98 (m, 3H), 3,84–3,61 (m, 3H), 3,56 (dd, J = 4,8, 12,4 Гц, 1H), 3,49–3,41 (m, 1H), 2,09 (s, 3H); LCMS ($M+H^+$): 217,2, чистота: 99,41%.

[001183] **Стадия 5**. К раствору N-((3aR,5R,6R,6aS)-6-гидрокси-5-(гидроксиметил)-3a,5,6,6a-тетрагидрофуро[2,3-d]оксазол-2-ил)ацетамида (10 г, 46,26 ммоль, 1 экв.) в DCM (50 мл) добавляли пиридин (7,32 г, 92,51 ммоль, 7,47 мл, 2 экв.) и DMTrCl (9,40 г, 27,75 ммоль, 0,6 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 200 мл воды и затем экстрагировали с помощью DCM (200 мл * 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: C18 20-35 мкм, 100 A, 100 г; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40% – 65%, 20 мин.) с получением **WV-NU-194** (5,1 г, 9,83 ммоль, выход 21,26%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 9,60 (br s, 1H), 7,37 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,29–7,19 (m, 7H), 7,16–7,10 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 4,4, 8,8 Гц, 4H), 5,89 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,96 (dd, J = 1,6, 5,9 Гц, 1H), 4,42 (br d, J = 4,9 Гц, 1H), 4,11–4,06 (m, 1H), 3,74 (d, J = 2,1 Гц, 6H), 3,29–3,19 (m, 2H), 2,01 (s, 3H); LCMS ($M-H^+$): 517, чистота: 100%.

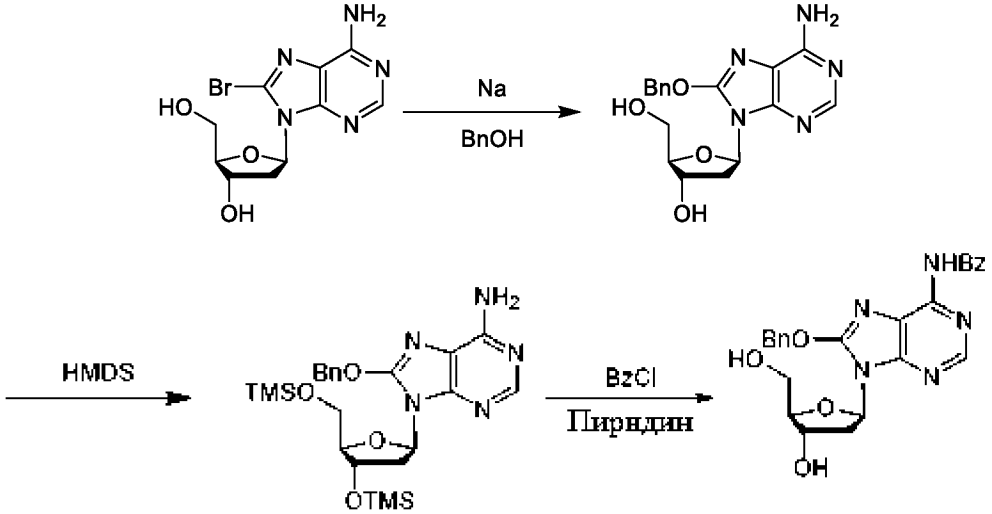
[001184] **Синтез 1-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-3-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (WV-NU-203)**

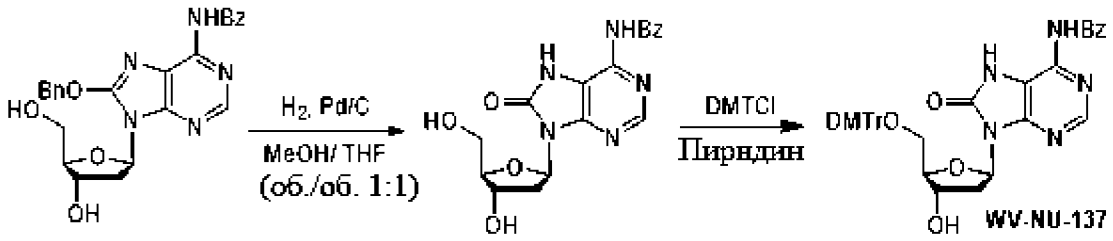


[001185] **Стадия 1**. К раствору 1-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (20 г, 87,64 ммоль, 1 экв.) в DMF (200 мл) добавляли MeI (31,10 г, 219,10 ммоль, 13,64 мл, 2,5 экв.) и K_2CO_3 (36,34 г, 262,93 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка и затем экстрагировали с помощью 200 мл * 2 DCM. Объединенные органические слои высушивали, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (15 г) в виде белого твердого вещества. LCMS: ($M+H^+$) 243,2.

[001186] **Стадия 2**. К раствору 1-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (15 г, 61,93 ммоль, 1 экв.) в пиридине (150 мл) добавляли DMTCl (23,08 г, 68,12 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью 150 мл * 2 этилацетата. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1) с получением WV-NU-203 (13 г, 23,87 ммоль, выход 38,55%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 7,42–7,34 (m, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,26–7,18 (m, 5H), 6,92–6,84 (m, 4H), 5,56–5,45 (m, 1H), 5,39–5,29 (m, 1H), 4,34–4,23 (m, 1H), 3,79–3,69 (m, 6H), 3,37–3,25 (m, 5H), 3,18–3,11 (m, 3H), 2,25–2,16 (m, 2H); LCMS: чистота: 92,72%, ($M-H^+$): 543,59.

[001187] **Синтез N-(9-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)бензамида (WV-NU-137)**





[001188] **Стадия 1.** В раствор Na (9,99 г, 434,67 ммоль) в BnOH (391,84 г, 3,62 моль) через 3 ч. добавляли (2R,3S,5R)-5-(6-амино-8-бром-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол (25 г, 75,73 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 800 мл HCl (1 M) при 0°C, затем добавляли насыщ. водн. $NaHCO_3$ до достижения pH ~9 и экстрагировали с помощью EtOAc (1000 мл * 3), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии ((SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 5/1 - этилацетат: метанол = 10/1) с получением (2R,3S,5R)-5-(6-амино-8-(бензилокси)-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (35 г, выход 64,67%) в виде желтого масла. LCMS: (M+H+): 358,2.

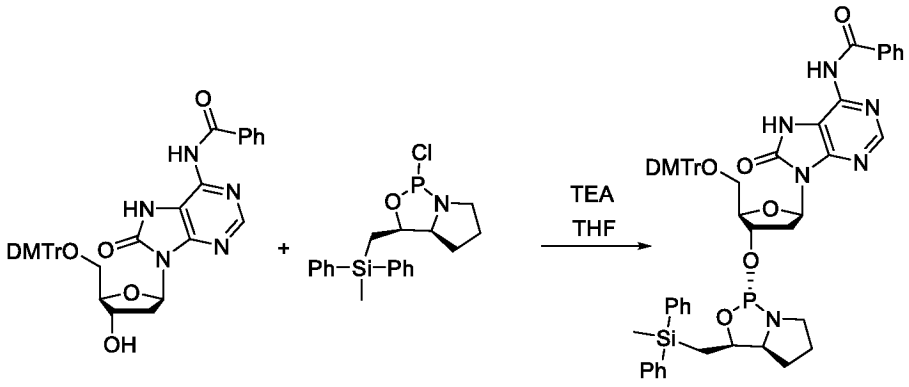
[001189] **Стадия 2.** В (2R,3S,5R)-5-(6-амино-8-(бензилокси)-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол (50 г, 139,91 ммоль) (высушенный путем азеотропной дистилляции на роторном испарителе с пиридином (200 мл*3)) добавляли HMDS (338,72 г, 2,10 моль). Смесь перемешивали при 150°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Получали 8-(бензилокси)-9-((2R,4S,5R)-4-((триметилсилил)окси)-5-(((триметилсилил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-амин (70,2 г, неочищенный) в виде желтого масла без очистки.

[001190] **Стадия 3.** К раствору 8-(бензилокси)-9-((2R,4S,5R)-4-((триметилсилил)окси)-5-(((триметилсилил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-амина (70,2 г) в пиридине (500 мл) добавляли BzCl (29,50 г). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Добавляли MeOH (500 мл) и воду (500 мл), через 10 минут добавляли $NH_3.H_2O$ (250 мл), через 30 минут добавляли H_2O (500 мл) и осуществляли экстрагирование с помощью EtOAc (500 мл * 4), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1, затем этилацетат/метанол = 10:1) с получением N-(8-(бензилокси)-9-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамида (36 г, выход 55,76%) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (M+H+): 462,2.

[001191] **Стадия 4.** К раствору N-(8-(бензилокси)-9-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамида (36 г, 78 ммоль) в THF (500 мл) и MeOH (500 мл) добавляли Pd/C (9 г, 39,01 ммоль, чистота 10%). Смесь перемешивали при 15°C в течение 3 часов в H_2 (15 фунтов/кв. дюйм). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением N-(9-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)бензамида (28,9 г, неочищенного) в виде желтого твердого вещества. LCMS: (M+H+): 372,2.

Стадия 5. К раствору N-(9-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)бензамида (28,9 г, 77,82 ммоль) в пиридине (300 мл) добавляли DMTCl (26,37 г, 77,82 ммоль), смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (200 мл) при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл * 3). Высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1, 1/4, 5% TEA) с получением N-(9-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)бензамида **(WV-NU-137)** (32 г, выход 57,75%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, 400 МГц, DMSO-d6) δ = 8,38–8,24 (m, 1H), 8,12–8,00 (m, 2H), 7,67–7,60 (m, 1H), 7,58–7,51 (m, 2H), 7,38–7,33 (m, 2H), 7,26–7,13 (m, 7H), 6,81 (dd, J = 9,0, 13,3 Гц, 4H), 6,25 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 5,29 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 4,56–4,49 (m, 1H), 3,95 (q, J = 4,9 Гц, 1H), 3,71 (d, J = 4,4 Гц, 6H), 3,20–3,15 (m, 2H), 3,08 (td, J = 6,5, 13,0 Гц, 1H), 2,21–2,10 (m, 1H); LCMS (M-H$^+$): 672,2.

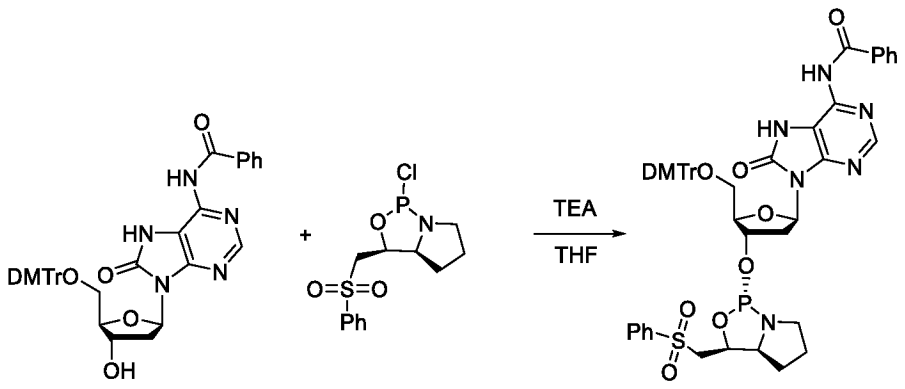
[001192] **Синтез N-(9-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(((1S,3S,3aS)-3-((метилдифенилсилил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)бензамида**



[001193] Сухой N-[9-[(2R,4R,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-8-оксо-7H-пурин-6-ил]бензамид (4,0 г, 5,94 ммоль) в

круглодонной колбе растворяли в THF (50 мл). К прозрачному раствору добавляли триэтиламин (5,59 мл, 40,08 ммоль). По каплям добавляли [(3S,3aS)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-3-ил]метилметилдифенилсилан (0,96 *M* раствор в THF, 11,16 мл, 10,69 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. TLC демонстрировала завершение реакции. Добавляли безводный $MgSO_4$ (708 мг). Перемешивали в течение 1 минуты. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 0-100% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 1,5% триэтиламина) в качестве градиента с получением N-(9-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(((1S,3S,3aS)-3-((метилдифенилсилил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)бензамида в виде белой пены (4,45 г, выход 74,0%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,42 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,98–7,93 (m, 2H), 7,68–7,62 (m, 1H), 7,58–7,53 (m, 2H), 7,53–7,46 (m, 4H), 7,45–7,40 (m, 2H), 7,33–7,26 (m, 7H), 7,24–7,17 (m, 5H), 7,16–7,11 (m, 1H), 6,76–6,69 (m, 4H), 6,30 (dd, J = 7,3, 6,1 Гц, 1H), 5,05 (ddt, J = 8,9, 6,9, 4,5 Гц, 1H), 4,85 (dt, J = 8,9, 5,7 Гц, 1H), 4,03 (q, J = 5,0 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 4,5 Гц, 6H), 3,49 (ddt, J = 14,6, 10,6, 7,6 Гц, 1H), 3,40 (ddt, J = 12,6, 7,0, 5,5 Гц, 1H), 3,34 (dd, J = 10,1, 4,9 Гц, 1H), 3,25 (dd, J = 10,1, 5,9 Гц, 1H), 2,97 (tdd, J = 10,8, 8,8, 4,3 Гц, 1H), 2,83 (dt, J = 13,3, 6,6 Гц, 1H), 2,08 (ddd, J = 13,5, 7,4, 4,6 Гц, 1H), 1,84 (ddt, J = 12,2, 8,5, 4,3 Гц, 1H), 1,70–1,63 (m, 1H), 1,55 (dd, J = 14,7, 8,9 Гц, 1H), 1,45–1,38 (m, 2H), 1,30–1,20 (m, 1H), 0,65 (s, 3H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 148,40; MS (ESI), 1013,18 $[M+H]^+$.

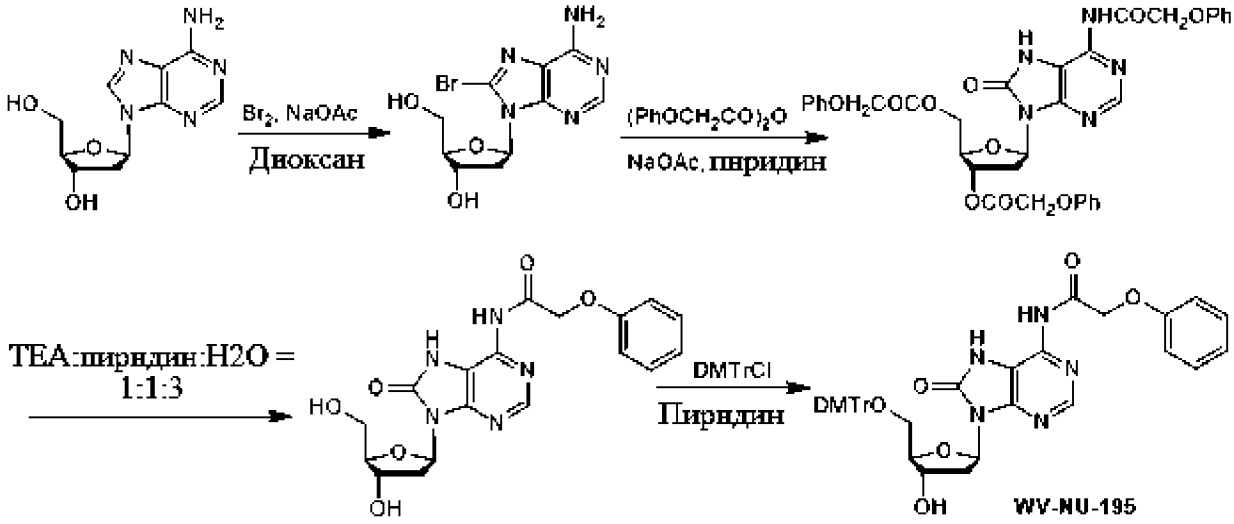
[001194] Синтез N-(9-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(((1S,3S,3aS)-3-((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)бензамида



[001195] К раствору сухого N-[9-[(2R,4R,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-8-оксо-7H-пурин-6-ил]бензамида

(3,0 г, 4,45 ммоль) в THF (30 мл) добавляли триэтиламин (1,55 мл, 11,13 ммоль). По каплям добавляли (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол (0,9 *M* в THF, 8,91 мл, 8,02 ммоль). Полученную грязно-белую взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (80 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (1,07 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 20-100% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 2,5% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (2,979 г, выход 69,9%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,45 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,97–7,92 (m, 2H), 7,92–7,88 (m, 2H), 7,67–7,62 (m, 1H), 7,62–7,57 (m, 1H), 7,57–7,48 (m, 4H), 7,45–7,40 (m, 2H), 7,34–7,28 (m, 4H), 7,21 (dd, J = 8,3, 6,7 Гц, 2H), 7,19–7,13 (m, 1H), 6,79–6,72 (m, 4H), 6,39 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 5,09 (ddt, J = 14,7, 6,9, 4,9 Гц, 2H), 4,08–4,03 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (dq, J = 9,8, 5,9 Гц, 1H), 3,52–3,42 (m, 2H), 3,37 (ddd, J = 12,2, 5,4, 2,4 Гц, 2H), 3,34–3,24 (m, 2H), 3,03 (tdd, J = 10,3, 8,8, 4,1 Гц, 1H), 2,30 (ddd, J = 13,5, 7,3, 4,5 Гц, 1H), 1,87 (dt, J = 11,4, 5,9 Гц, 1H), 1,80–1,72 (m, 1H), 1,70–1,63 (m, 1H), 1,12 (dtd, J = 11,7, 10,1, 8,5 Гц, 1H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 149,85; MS (ESI), 955,37 $[M-H]^-$.

[001196] Синтез N-(9-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)-2-феноксиацетамида (WV-NU-195)



[001197] Стадия 1. Для трех партий. К раствору (2R,3S,5R)-5-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (30 г, 119,41 ммоль, 1 экв.) в диоксане (400 мл) и буфере AcONa (0,5 M, 480 мл, 2,01 экв.) (pH 4,7) по каплям добавляли раствор

Br_2 (22,90 г, 143,29 ммоль, 7,39 мл, 1,2 экв.) в диоксане (500 мл) при перемешивании. Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Три партии объединяли для обработки. К смеси добавляли конц. $Na_2S_2O_5$ до исчезновения красного цвета. Смесь нейтрализовали до pH 7,0 с помощью 0,5 M NaOH. Когда осаждалось белое твердое вещество, остаток выпаривали. Твердое вещество отфильтровывали, промывали холодным 1,4-диоксаном (50 мл) и высушивали в высоком вакууме с получением (2R,3S,5R)-5-(6-амино-8-бром-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (100 г, 302,90 ммоль, выход 84,56%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 8,22–7,98 (m, 1H), 7,53 (br s, 2H), 6,29 (dd, J = 6,5, 7,9 Гц, 1H), 5,35 (br d, J = 12,3 Гц, 2H), 4,58–4,38 (m, 1H), 3,95–3,82 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 4,5, 11,9 Гц, 1H), 3,48 (br dd, J = 4,5, 11,7 Гц, 1H), 3,36 (br s, 1H), 3,24 (ddd, J = 6,1, 7,8, 13,4 Гц, 1H), 2,19 (ddd, J = 2,6, 6,4, 13,1 Гц, 1H); LCMS (M+H+): 330,1.

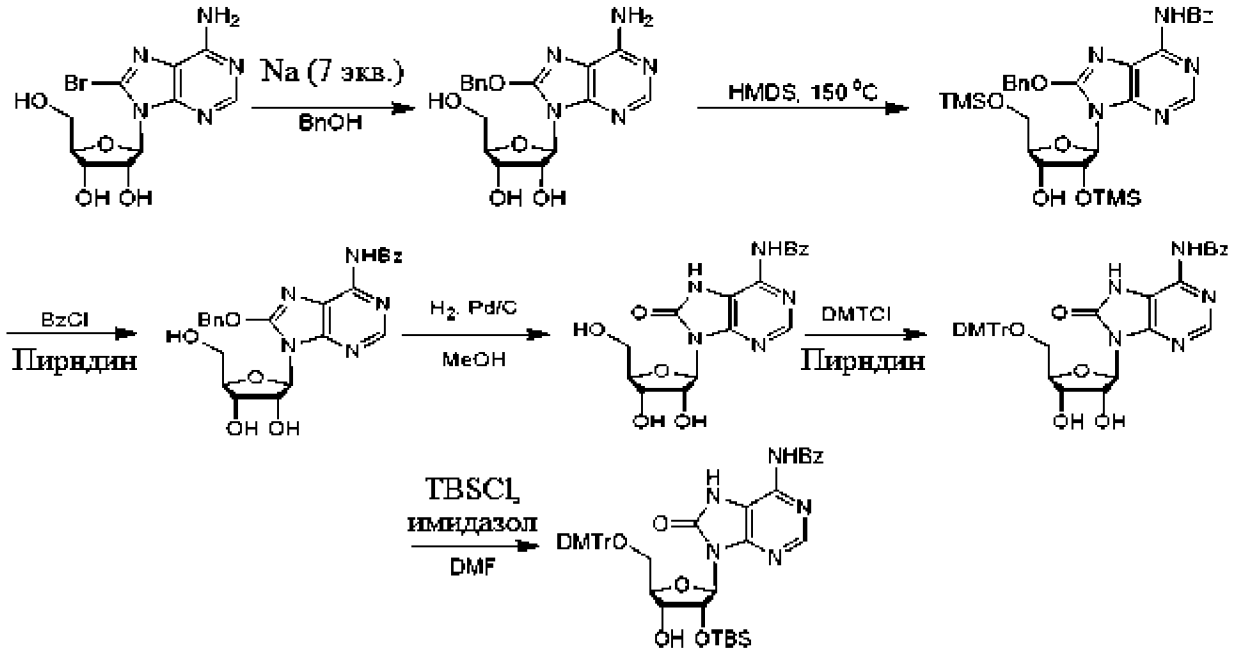
[001198] Стадия 2. К раствору (2R,3S,5R)-5-(6-амино-8-бром-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (55 г, 166,60 ммоль, 1 экв.) в пиридине (1500 мл) добавляли NaOAc (24,87 г, 303,21 ммоль, 1,82 экв.) и (2-феноксиацетил)2-феноксиацетат (267,08 г, 932,94 ммоль, 5,6 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл H_2O и смесь оставляли при комнатной температуре на 10 мин. Смесь выпаривали и затем разбавляли с помощью 1000 мл DCM и 1000 мл насыщ. $NaHCO_3$, экстрагировали с помощью DCM (1000 мл * 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1000 мл * 2), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/(DCM/ EtOAc = 1:1) = от 1/0 до 0/1), затем некоторое количество твердого вещества осаждалось на колонке, колонку промывали с помощью 2 л DCM, и его концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт растирали с 1000 мл метанола. Получали (2R,3S,5R)-5-(8-оксо-6-(2-феноксиацетамидо)-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2-((2-феноксиацетокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил-2-феноксиацетат (60 г, 67,20 ммоль, выход 40,34%, чистота 75%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS (M-H$^+$): 668,2.

[001199] Стадия 3. Для двух партий: Раствор (2R,3S,5R)-5-(8-оксо-6-(2-феноксиацетамидо)-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)-2-((2-феноксиацетокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил-2-феноксиацетата (27 г, 40,32 ммоль, 1 экв.) в смешанном растворителе из TEA (270 мл), пиридина (270 мл) и H_2O (810 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Неочищенное вещество из двух партий

объединяли и очищали путем перекристаллизации из 500 мл метанола с получением N-(9-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)-2-феноксиацетамида (18 г, 44,85 ммоль, выход 55,61%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS ($M-H^+$): 400,1.

[001200] Стадия 4. К раствору N-(9-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)-2-феноксиацетамида (16 г, 39,86 ммоль, 1 экв.) в пиридине (300 мл) добавляли DMTCl (18,91 г, 55,81 ммоль, 1,4 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 10 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл воды, и затем разбавляли с помощью 500 мл насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью 1500 мл этилацетата (500 мл * 3). Объединенные органические слои промывали с помощью 500 мл насыщ. солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1, 5% TEA) с получением **WV-NU-195** (20 г, 27,63 ммоль, выход 69,30%, чистота 97,21%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 10,94 (br s, 1H), 10,50 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,38–7,28 (m, 4H), 7,26–7,11 (m, 7H), 7,06–6,94 (m, 3H), 6,79 (dd, *J* = 8,9, 14,1 Гц, 4H), 6,23 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,27 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,58–4,44 (m, 1H), 3,97–3,91 (m, 1H), 3,70 (d, *J* = 5,0 Гц, 6H), 3,22–3,11 (m, 2H), 3,05 (td, *J* = 6,4, 13,0 Гц, 1H), 2,14 (ddd, *J* = 4,9, 7,6, 12,9 Гц, 1H); LCMS ($M-H)^-$: 702,3; чистота: 97,21%.

[001201] Синтез N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)бензамида



[001202] **Стадия 1.** К раствору Na (21 г, 913,45 ммоль, 21,65 мл, 8,43 экв.) в BnOH (1000 мл) через 3 ч. (2R,3R,4S,5R)-2-(6-амино-8-бром-9H-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол (37,5 г, 108,34 ммоль, 1,0 экв.) добавляли. Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Смесь выливали в холодную 1 н. HCl (2500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (1500 мл). В водную фазу добавляли насыщ. $NaHCO_3$ (водн.) до достижения pH > 8, и белый осадок отделяли, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Получали (2R,3R,4S,5R)-2-(6-амино-8-(бензилокси)-9H-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол (80 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. LCMS: ($M+H^+$): 374,4.

[001203] **Стадия 2.** К раствору (2R,3R,4S,5R)-2-(6-амино-8-(бензилокси)-9H-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола (39,0 г, 104,46 ммоль, 1,0 экв.) в HMDS (400 мл), смесь перемешивали при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Получали N-(8-(бензилокси)-9-((2R,3R,4R,5R)-4-гидрокси-3-((триметилсилил)окси)-5-(((триметилсилил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамид (61,62 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества.

[001204] **Стадия 3.** К раствору N-(8-(бензилокси)-9-((2R,3R,4R,5R)-4-гидрокси-3-((триметилсилил)окси)-5-(((триметилсилил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамида (46,0 г, 77,98 ммоль, 1 *экв.*) в пиридине (460 мл) добавляли бензоилхлорид (21,92 г, 155,96 ммоль, 18,12 мл, 2,0 *экв.*). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли 500 мл MeOH: H_2O (1:1) и перемешивали при 15°C в течение 10 минут. Затем в смесь добавляли $NH_3.H_2O$ (150 мл) и перемешивали в течение 10 мин. при 15°C. Затем смесь разбавляли с помощью 200 мл H_2O и экстрагировали с помощью 800 мл EtOAc (200 мл * 4). В смесь добавляли 200 мл солевого раствора и ее высушивали над Na_2SO_4. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. Получали N-(8-(Бензилокси)-9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамид (33,99 г, 71,19ммоль, выход 91,29%) в виде желтого твердого вещества. LCMS: ($M+H^+$): 478,4.

[001205] **Стадия 4.** К раствору N-(8-(бензилокси)-9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)бензамида (35,1 г, 73,51 ммоль, 1 *экв.*) в MeOH (1500 мл) и THF (500 мл) добавляли Pd/C (7,0 г, чистота 10%) в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток не очищали и получали N-(9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-

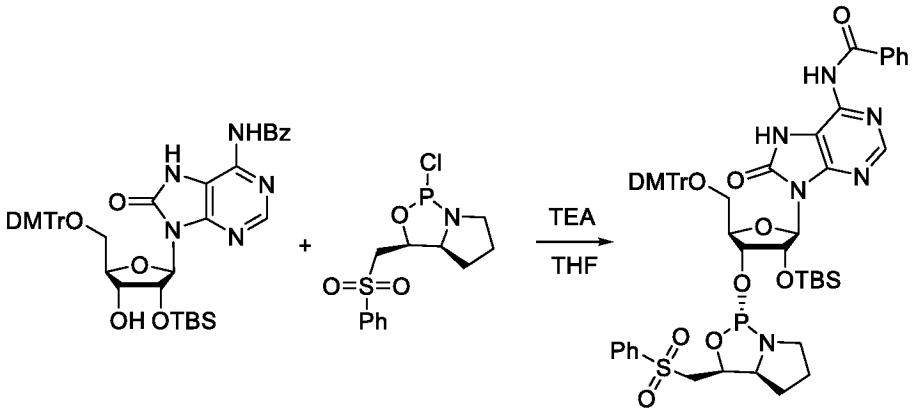
(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)бензамид (19,6 г, 50,60 ммоль, выход 68,83%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS: ($M+H^+$): 388,2.

[001206] Стадия 5. К раствору N-(9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)бензамида (14,8 г, 38,21 ммоль, 1 *экв.*) в пиридине (150 мл) добавляли DMTCl (15,54 г, 45,85 ммоль, 1,2 *экв.*). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью 10 мл H_2O и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 100 мл солевого раствора , высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 0/1). Получали N-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)бензамид (13,2 г, 19,14 ммоль, выход 50,09%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS: ($M+H^+$): 690,5.

[001207] Стадия 6. К раствору N-(9-((2R,3R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)бензамида (10,20 г, 14,79ммоль, 1 экв.) в DMF (100 мл) добавляли имидазол (3,02 г, 44,37 ммоль, 3,00 экв.) и TBSCl (2,01 г, 13,31 ммоль, 1,63 мл, 0,9 экв.) . Смесь перемешивали при 15°C в течение 10 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали раствором $NaHCO_3$. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1/1). Получали N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)бензамид (3,82 г, 4,75 ммоль, выход 32,13%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 9,51 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,70–7,63 (m, 1H), 7,61–7,54 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 7,36 (dd, *J* = 2,0, 8,9 Гц, 4H), 7,26–7,16 (m, 3H), 6,78 (d, *J* = 8,7 Гц, 4H), 5,99 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 5,32–5,27 (m, 1H), 4,48 (q, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,13–4,08 (m, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,46 (dd, *J* = 3,9, 10,3 Гц, 1H), 3,32 (dd, *J* = 5,3, 10,3 Гц, 1H), 2,70 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,58 (s, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), -0,01 (s, 3H); LCMS: ($M-H^-$): 802,3.

[001208] Синтез N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-

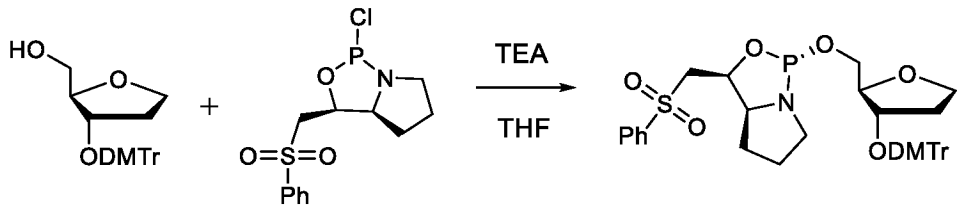
(((1S,3S,3aS)-3-((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)бензамида



[001209] К раствору сухого N-[9-[(2R,3S,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-8-оксо-7H-пурин-6-ил]бензамида (3,5 г, 4,35 ммоль) в THF (35 мл) добавляли триэтиламин (1,52 мл, 10,88 ммоль). По каплям добавляли (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол (0,9 M в THF, 8,71 мл, 7,84 ммоль). Полученный мутный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часа. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (78 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (1,05 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 20-100% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 2,5% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (3,512 г, выход 74,2%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,48 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96–7,92 (m, 2H), 7,90–7,85 (m, 2H), 7,67–7,61 (m, 1H), 7,57 (td, J = 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,54 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,50–7,43 (m, 4H), 7,38–7,32 (m, 4H), 7,22 (dd, J = 8,4, 6,9 Гц, 2H), 7,19–7,13 (m, 1H), 6,79–6,72 (m, 4H), 6,01 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 5,33 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 5,00 (q, J = 6,2 Гц, 1H), 4,78 (dt, J = 10,8, 4,7 Гц, 1H), 4,06 (q, J = 4,4 Гц, 1H), 3,76 (s, 6H), 3,67 (dq, J = 11,4, 5,8 Гц, 1H), 3,49–3,34 (m, 4H), 3,19 (dd, J = 10,4, 4,9 Гц, 1H), 3,01 (qd, J = 9,5, 4,0 Гц, 1H), 1,85 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 1,77–1,70 (m, 1H), 1,68–1,62 (m, 1H), 1,16–1,06 (m, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,09 (s, 3H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 152,12; MS (ESI), 1086,13 $[M-H]^-$.

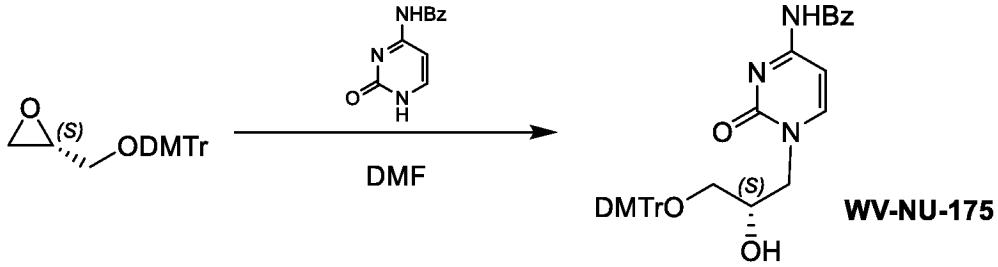
[001210] Синтез (1S,3S,3aS)-1-(((2R,3S)-3-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)тетрагидрофуран-2-ил)метокси)-3-

((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфола



[001211] К белой взвеси сухого [(2R,3R)-3-[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]тетрагидрофуран-2-ил]метанола (10,0 г, 23,78 ммоль) в THF (150 мл) добавляли триэтиламин (17,9 мл, 128,42 ммоль). По каплям добавляли (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол (0,9 *M* в THF, 47,56 мл, 42,81 ммоль). Добавляли DCM (50 мл). Белую взвесь перемешивали при к. т. в течение 3,5 ч. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (428 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (5,7 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 20-100% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 5% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (13,08 г, выход 78,2%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,92 (dd, J = 8,2, 1,4 Гц, 2H), 7,64 (tt, J = 7,4, 1,3 Гц, 1H), 7,54 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,46 (dd, J = 8,6, 1,3 Гц, 2H), 7,35 (d, J = 8,6 Гц, 4H), 7,29 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,22 (tt, J = 7,3, 1,3 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 8,9 Гц, 4H), 4,99 (q, J = 6,1 Гц, 1H), 4,07 (dt, J = 6,2, 1,9 Гц, 1H), 3,89 (ddd, J = 10,1, 8,1, 5,9 Гц, 1H), 3,82 (td, J = 8,0, 2,8 Гц, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,79–3,75 (m, 1H), 3,61 (dq, J = 9,7, 5,9 Гц, 1H), 3,47 (dd, J = 14,5, 6,8 Гц, 1H), 3,45–3,38 (m, 2H), 3,34 (dd, J = 14,5, 5,6 Гц, 1H), 3,29 (ddd, J = 11,1, 8,7, 4,6 Гц, 1H), 3,00 (qd, J = 10,5, 4,1 Гц, 1H), 1,83 (dtt, J = 11,9, 7,7, 3,3 Гц, 1H), 1,74 (dq, J = 11,9, 7,5 Гц, 1H), 1,61 (qd, J = 7,7, 6,6, 3,0 Гц, 1H), 1,56 (dddd, J = 13,7, 10,0, 5,8, 3,9 Гц, 1H), 1,38 (ddt, J = 13,0, 5,4, 2,1 Гц, 1H), 1,07 (dq, J = 11,5, 9,8 Гц, 1H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 152,11; MS (ESI), 704,87 $[M+H]^+$.

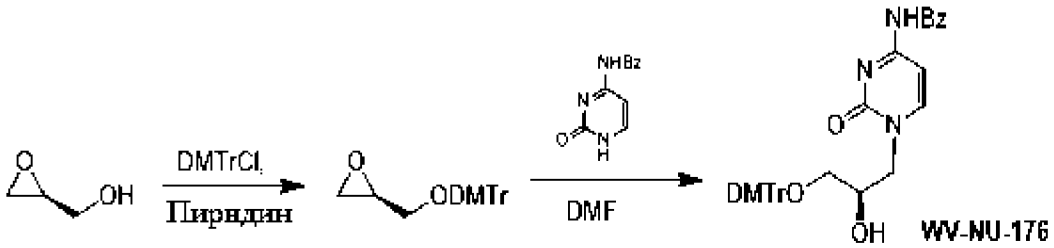
[001212] **Синтез (S)-N-(1-(3-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-2-гидроксипропил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)бензамида (WV-NU-175)**



[001213] К раствору (S)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)оксирана

(34,30 г, 159,39 ммоль, 1 экв.) в DMF (300 мл) добавляли NaH (1,27 г, 31,88 ммоль, чистота 60%, 0,2 экв.), смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. и затем добавляли (2S)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]оксиран (60 г, 159,39 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 115°C в течение 4 ч. TLC (петролейный эфир: этилацетат = 3:1, Rf = 0,05) демонстрировала, что соединение 2 было израсходовано, и образовалась одна новая зона. Затем раствор охлаждали до 20°C и разделяли между 1000 мл насыщенного солевого раствора и EtOAc (200 мл * 3). Органическую фазу отделяли, дважды промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1, 5% TEA). Получали WV-NU-175 (14,9 г, 24,45 ммоль, выход 15,34%, чистота 97,094%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,90–3,03 (m, 2 H) 3,54–3,63 (m, 1 H) 3,73 (d, J = 1,50 Гц, 6 H) 4,02 (s, 1 H) 4,20 (br dd, J = 12,82, 3,06 Гц, 1 H) 5,31 (d, J = 5,88 Гц, 1 H) 6,90 (dd, J = 8,88, 1,75 Гц, 4 H) 7,19–7,36 (m, 8 H) 7,43 (d, J = 7,38 Гц, 2 H) 7,48–7,55 (m, 2 H) 7,61 (d, J = 7,38 Гц, 1 H) 7,96–8,05 (m, 2 H) 11,15 (br s, 1 H); LCMS (M-H$^+$): 590,3; чистота: 98,72%.

[001214] Синтез (R)-N-(1-(3-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-2-гидроксипропил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)бензамида (WV-NU-176)

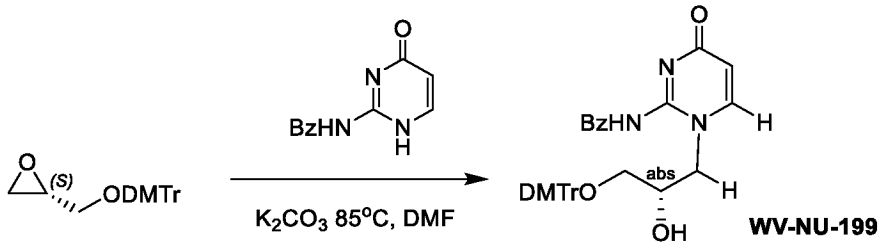


[001215] Стадия 1. К раствору [(2S)-оксиран-2-ил]метанол[(2S)-оксиран-2-ил]метанола (35,7 г, 481,92 ммоль, 31,88 мл, 1 экв.) в пиридине (1750 мл) добавляли DMTCl (179,62 г, 530,11 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 10 ч. TLC (петролейный эфир: этилацетат = 3:1, Rf = 0,70) демонстрировала, что реагирующее вещество 1 было полностью израсходовано, и образовались три новые зоны. Добавляли несколько капель метанола, 30 мл, для гидролиза всего непрореагировавшего DMTrC1 и смесь перемешивали в течение 10 минут. Продукт промывали с помощью H_2O (8000 мл), экстрагировали с помощью EAOAC (500 мл * 3). Объединенные органические слои промывали с помощью NaCl (50 мл * 3), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 3/1,5%TEA) с получением (R)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)оксирана (240 г, 637,55 ммоль, выход 66,15%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ

= 7,43–7,38 (m, 2H), 7,34–7,19 (m, 7H), 6,89 (d, J = 8,8 Гц, 4H), 5,31 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 3,84 (qd, J = 5,4, 10,4 Гц, 1H), 3,75–3,72 (m, 6H), 3,65–3,59 (m, 1H), 3,39–3,38 (m, 1H), 3,06–2,94 (m, 2H).

[001216] **Стадия 2**. К раствору (R)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)оксирана (14,29 г, 66,41 ммоль, 1 экв.) в DMF (250 мл) добавляли K_2CO_3 (18,36 г, 132,82 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч., добавляли (2R)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]оксиран (25 г, 66,41 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток гасили с помощью насыщ. водн. $NaHCO_3$ (500 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (600 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью смеси (петролейный эфир/этилацетат = 50/ 1, 3/ 1) с получением WV-NU-176 (24 г, 40,56 ммоль, выход 11,75%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ = 7,94 (s, 2H), 7,83 (br d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,50–7,58 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,34 (br d, J = 7,6 Гц, 3H), 7,20–7,29 (m, 7H), 7,12–7,20 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,8 Гц, 4H), 4,28 (dd, J = 13,6, 2,5 Гц, 1H), 4,14 (br s, 1H), 3,74–3,81 (m, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,11–3,26 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 9,6, 6,0 Гц, 1H), 1,19 ppm (t, J = 7,1 Гц, 2H); LCMS: (M-H$^+$): 590,2, чистота согласно LCMS: 99,56%.

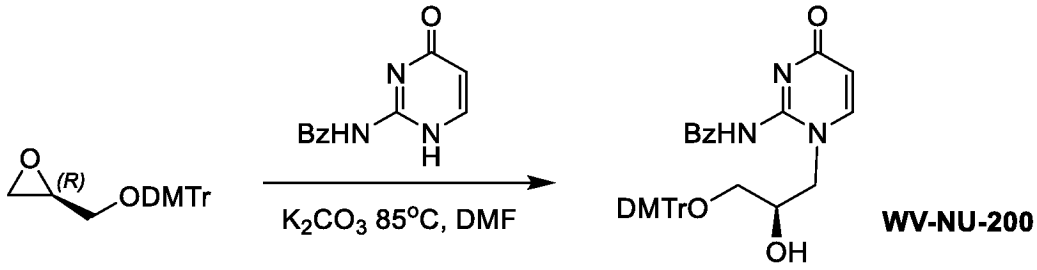
[001217] **Синтез (S)-N-(1-(3-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-2-гидроксипропил)-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-2-ил)бензамида (WV-NU-199)**



[001218] К раствору соединения N-(4-оксо-1,4-дигидропиримидин-2-ил)бензамида (57,17 г, 265,64 ммоль, 2 экв.) в DMF (600 мл) по каплям добавляли K_2CO_3 (9,18 г, 66,41 ммоль, 0,5 экв.) при 85°C, смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. и затем по каплям добавляли (S)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)оксиран (50 г, 132,82 ммоль, 1 экв.) при 85°C. Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 150 мл воды при 15°C и экстрагировали с помощью 1000 мл этилацетата (500 мл * 2), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и

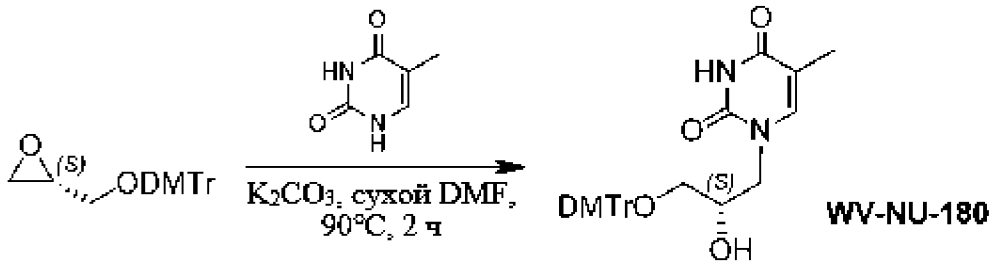
концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир: этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением WV-NU-199 (14,23 г, 24,05 ммоль, выход 18,11%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 13,40–13,08 (m, 1H), 8,17 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,81 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53–7,42 (m, 3H), 7,33–7,20 (m, 9H), 6,85 (d, J = 8,8 Гц, 4H), 5,94 (dd, J = 2,2, 7,9 Гц, 1H), 5,37 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,67 (dd, J = 3,1, 13,3 Гц, 1H), 4,34–4,18 (m, 1H), 3,75–3,68 (m, 7H), 3,15 (br dd, J = 4,9, 9,0 Гц, 1H), 2,96 (br t, J = 8,1 Гц, 1H); LCMS (M-H+): 592,24, чистота: 94,76%.

[001219] Синтез (R)-N-(1-(3-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-2-гидроксипропил)-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-2-ил)бензамида (WV-NU-200)



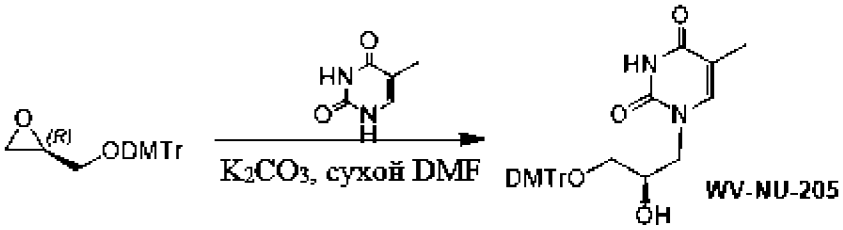
[001220] К раствору N-(4-оксо-1,4-дигидропиримидин-2-ил)бензамида (34,30 г, 159,39 ммоль, 2 экв.) в DMF (350 мл) добавляли K_2CO_3 (5,51 г, 39,85 ммоль, 0,5 экв.) при 85°C, смесь перемешивали при этой температура в течение **30** мин. и затем по каплям добавляли (R)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)оксиран (30,00 г, 79,69 ммоль, 1 экв.) при 85°C. Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл воды при 15°C и экстрагировали с помощью 200 мл этилацетата (100 мл * 2), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир: этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением WV-NU-200 (7,95 г, 13,44 ммоль, выход 16,86%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 13,23 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,81 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53–7,41 (m, 3H), 7,32–7,19 (m, 9H), 6,84 (d, J = 8,9 Гц, 4H), 5,93 (dd, J = 2,4, 8,0 Гц, 1H), 5,36 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,67 (dd, J = 3,1, 13,3 Гц, 1H), 4,33–4,19 (m, 1H), 3,75–3,67 (m, 7H), 3,14 (dd, J = 4,9, 9,1 Гц, 1H), 2,96 (br t, J = 8,1 Гц, 1H); LCMS (M-H+): 592,24, чистота: 93,75%.

[001221] Синтез (S)-1-(3-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-2-гидроксипропил)-5-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (WV-NU-180)



[001222] К раствору 5-метил-1H-пиримидин-2,4-диона (16,75 г, 132,82 ммоль, 1 экв.) в DMF (100 мл) добавляли K_2CO_3 (7,34 г, 53,13 ммоль, 0,4 экв.) при 85°C и (S)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)оксиран (50 г, 132,82 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение 24 ч. Смесь разбавляли с помощью 500 мл H_2O и экстрагировали с помощью 500 мл * 3 EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Силикагелевую колонку промывали с помощью 600 мл петролейного эфира (5% Et_3N) и 600 мл петролейного эфира. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1/1) с получением WV-NU-180 (13,8 г, 26,33 ммоль, выход 19,83%, чистота 95,9%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 11,20 (s, 1H), 7,50–7,13 (m, 10H), 6,88 (dd, J = 1,5, 8,8 Гц, 4H), 5,25 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 3,95–3,86 (m, 2H), 3,77–3,70 (m, 6H), 3,53–3,40 (m, 1H), 3,01–2,93 (m, 1H), 2,91–2,82 (m, 1H), 2,75–2,71 (m, 1H), 2,73 (s, 1H), 1,70 (s, 3H). LCMS: ($M-H^+$): 501,1, чистота согласно LCMS**:** 95,9%.

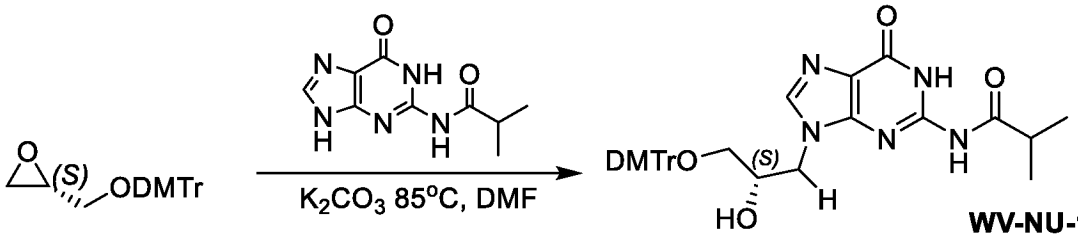
[001223] Синтез (R)-1-(3-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-2-гидроксипропил)-5-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (WV-NU-205)



[001224] Для двух партий: К раствору (R)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)оксирана (60 г, 159,39 ммоль, 1 экв.) в DMF (600 мл) добавляли K_2CO_3 (11,01 г, 79,69 ммоль, 0,5 экв.) при 85°C в течение 30 мин. и добавляли 5-метил-1H-пиримидин-2,4-дион (20,10 г, 159,39 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 500 мл воды при 15°C и экстрагировали с помощью 2000 мл этилацетата (1000 мл * 2), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO2, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением WV-NU-205 (10 г, 19,90 ммоль) в виде белого твердого

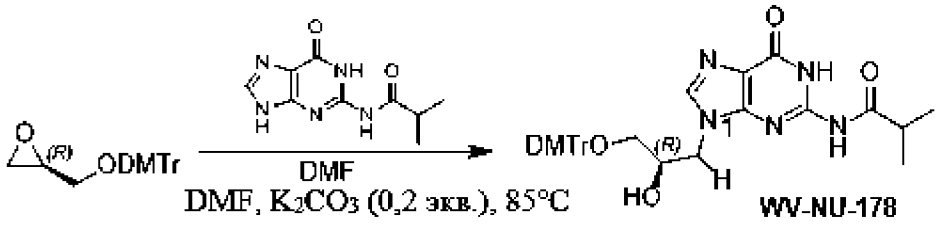
вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 11,18 (s, 1H), 7,42 (br d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,36–7,21 (m, 9H), 6,88 (dd, J = 1,3, 8,7 Гц, 4H), 5,24 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 3,95–3,86 (m, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,46 (br dd, J = 9,4, 14,5 Гц, 1H), 3,01–2,85 (m, 2H), 1,70 (s, 3H); LCMS (M-H+): 502,56, чистота: 96,97%.

[001225] Синтез (S)-N-(9-(3-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-2-гидроксипропил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамида (WV-NU-177)



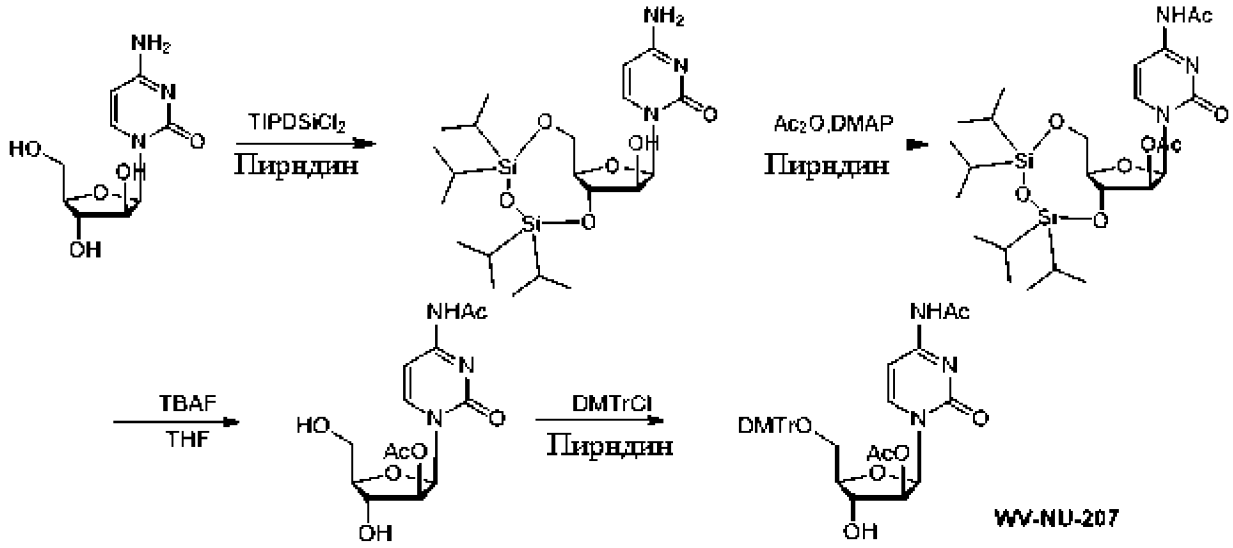
[001226] Для трех партий. К раствору 2-метил-N-(6-оксо-1,9-дигидропурин-2-ил)пропанамида (11,75 г, 53,13 ммоль, 1 экв.) в DMF (200 мл) добавляли K_2CO_3 (3,67 г, 26,56 ммоль, 0,5 экв.) при 85°C в течение 30 мин. и добавляли (S)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)оксиран (20 г, 53,13 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч. Три реакционные смеси объединяли для обработки. Реакционную смесь разбавляли с помощью 500 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл * 4). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, дихлорметан: метанол = от 0:1 до 30:1). Смесь 22 г неочищенного вещества очищали с помощью колонки для препаративной HPLC (Phenomenex Titank C18 Bulk 250 * 100 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 45% – 65%, 20 мин.) с получением соединения **WV-NU-177** (8,1 г, 13,55 ммоль, выход 36,82%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 12,03 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 7,89–7,86 (m, 1H), 7,43–7,37 (m, 2H), 7,33–7,18 (m, 7H), 6,90–6,84 (m, 4H), 5,42 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 4,15–4,08 (m, 2H), 3,73 (d, J = 0,8 Гц, 6H), 3,34 (s, 1H), 3,01–2,96 (m, 1H), 2,89 (dd, J = 4,1, 9,4 Гц, 1H), 2,78 (quin, J = 6,8 Гц, 1H), 1,11 (dd, J = 2,6, 6,9 Гц, 6H); LCMS (M-H+): 597,26, чистота согласно LCMS: 97,82%.

[001227] Синтез ((R)-N-(9-(3-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-2-гидроксипропил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамида (WV-NU-178)



[001228] Для 5 партий. К раствору (R)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)оксирана (14 г, 37,19 ммоль, 1 экв.) в DMF (100 мл) добавляли K_2CO_3 (2,06 г, 14,88 ммоль, 0,4 экв.) и 2-метил-N-(6-оксо-1,9-дигидропурин-2-ил)пропанамид (8,23 г, 37,19 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 500 мл воды при 15°C и экстрагировали с помощью 1000 мл этилацетата (500 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Titank C18 Bulk 250 * 100 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 50% – 70%, 20 мин.) с получением соединения WV-NU-178 (8 г, 13,39 ммоль, выход 32,01%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ = 7,59 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,30–7,36 (m, 6H), 7,22–7,27 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Гц, 4H), 4,26 (br d, J = 11,3 Гц, 2H), 4,10 (br dd, J = 14,8, 8,3 Гц, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,16–3,29 (m, 2H), 2,57–2,65 (m, 1H), 1,30 ppm (dd, J = 6,8, 4,8 Гц, 6H). LCMS: M-H$^+$: 596,6, чистота согласно LCMS: 99,48%.

[001229] Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-(4-ацетамидо-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-илацетата (WV-NU-207)



[001230] Стадия 1. К раствору 4-амино-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2(1H)-она (96 г, 394,71 ммоль, 1 экв.) в пиридине (460 мл) при 0°C по каплям добавляли хлор-[хлор(диизопропил)силил]окси-диизопропилсилан (136,95 г, 434,18 ммоль, 138,90 мл, 1,1 экв.) в N_2. И 2 ч., смесь перемешивали при 0-20°C в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 0:1) с получением 4-

амино-1-((6aR,8R,9S,9aS)-9-гидрокси-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)пиримидин-2(1H)-она (170 г, 350,00 ммоль, выход 88,67%) в виде белого твердого вещества. LCMS ($M+H^+$): 486,3.

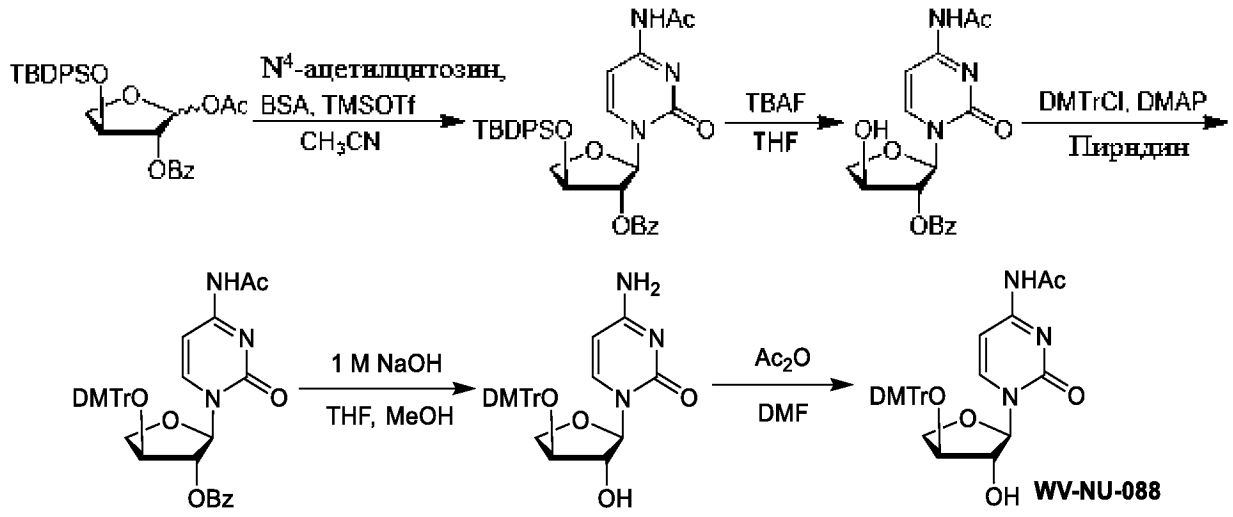
[001231] **Стадия 2.** К раствору 4-амино-1-((6aR,8R,9S,9aS)-9-гидрокси-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил)пиримидин-2(1H)-она (170 г, 350,00 ммоль, 1 экв.) в пиридине (1700 мл) добавляли DMAP (85,52 г, 699,99 ммоль, 2 экв.) и Ac_2O (142,92 г, 1,40 моль, 131,12 мл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 1000 мл воды и затем разделяли и собирали органические фазы. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (6aR,8R,9S,9aR)-8-(4-ацетамидо-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-илацетата (199 г, неочищенного) в виде желтого масла. LCMS ($M+H^+$): 570,4.

[001232] **Стадия 3.** Для трех партий. К раствору (6aR,8R,9S,9aR)-8-(4-ацетамидо-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-2,2,4,4-тетраизопропилтетрагидро-6H-фуро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-илацетата (66,3 г, 116,36 ммоль, 1 экв.) в THF (600 мл) добавляли TBAF (1 M, 174,54 мл, 1,5 экв.) и AcOH (6,99 г, 116,36 ммоль, 6,66 мл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, этилацетат: MeOH = от 20:1 до 1:1). После концентрирования при пониженном давлении 1 л этилацетата перемешивали в течение 10 мин., фильтровали с получением (2R,3S,4R,5R)-2-(4-ацетамидо-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-илацетата (64 г, 195,55 ммоль, выход 64,00%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 10,89 (br s, 1H), 8,21 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,17 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 5,85 (br d, J = 4,1 Гц, 1H), 5,26 (t, J = 4,3 Гц, 1H), 5,12 (br s, 1H), 4,09 (br s, 2H), 3,87 (q, J = 4,8 Гц, 1H), 3,63–3,57 (m, 1H), 3,16 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,85 (s, 3H); LCMS ($M+H^+$): 328,2; чистота: 73,59%.

[001233] **Стадия 4**. Для двух партий: К раствору (2R,3S,4R,5R)-2-(4-ацетамидо-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-илацетата (26 г, 79,44 ммоль, 1 экв.) в пиридине (500 мл) добавляли DMTCl (26,92 г, 79,44 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, этилацетат: MeOH = от 20:1 до 1:1, 5% TEA) с получением WV-NU-207 (46,5 г, 73,85 ммоль, выход 46,50%) в виде желтого твердого

вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 10,90 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,43–7,39 (m, 2H), 7,36–7,22 (m, 8H), 7,11 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,91 (dd, J = 1,3, 8,8 Гц, 4H), 6,20 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 5,94 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 5,26–5,22 (m, 1H), 4,17–4,09 (m, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,32–3,28 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,74 (s, 3H); LCMS (M-H$^+$): 628,2; чистота: 96,49%.

[001234] Синтез N-(1-((2R,3R,4S)-4-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)ацетамида (WV-NU-088)



[001235] Стадия 1. К раствору (3R,4S)-2-ацетокси-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)тетрагидрофуран-3-илбензоата (27,5 г, 54,49 ммоль, 1 экв.) и N-(2-оксо-1H-пиримидин-4-ил)ацетамида (8,76 г, 57,22 ммоль, 1,05 экв.) в MeCN (140 мл) добавляли BSA (23,28 г, 114,44 ммоль, 28,29 мл, 2,1 экв.) и смесь перемешивали в течение 30 мин. при 60°C. По каплям добавляли TMSOTf (19,38 г, 87,19 ммоль, 15,76 мл, 1,6 экв.) и перемешивание продолжали в течение еще 2 ч. при 60°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью 100 мл EtOAc и выливали в 200 мл холодного насыщ. водн. раствора $NaHCO_3$ при перемешивании и смесь экстрагировали с помощью DCM (500 мл * 2). Органический слой отделяли и промывали с помощью H_2O (100 мл) и солевого раствора (100 мл), высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением (2R,3R,4S)-2-(4-ацетамидо-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)тетрагидрофуран-3-илбензоата (30 г, неочищенного) в виде желтого твердого вещества. Смесь применяли непосредственно без дополнительной очистки. LCMS: (M+H$^+$): 598,3.

[001236] Стадия 2. К раствору (2R,3R,4S)-2-(4-ацетамидо-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)тетрагидрофуран-3-илбензоата (30 г, 50,19 ммоль, 1 экв.) в THF (240 мл) добавляли TBAF (1 M, 75,28 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. TLC (этилацетат/петролейный эфир = 2:1, R_f = 0,25)

продемонстрировала одну новую зону. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в 600 мл EtOAc. Органический слой отделяли и промывали с помощью H_2O (100 мл*2) и солевого раствора (100 мл), высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/2) с получением (2R,3R,4S)-2-(4-ацетамидо-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-илбензоата (12 г, 33,40 ммоль, выход 66,54%) в виде желтого твердого вещества.

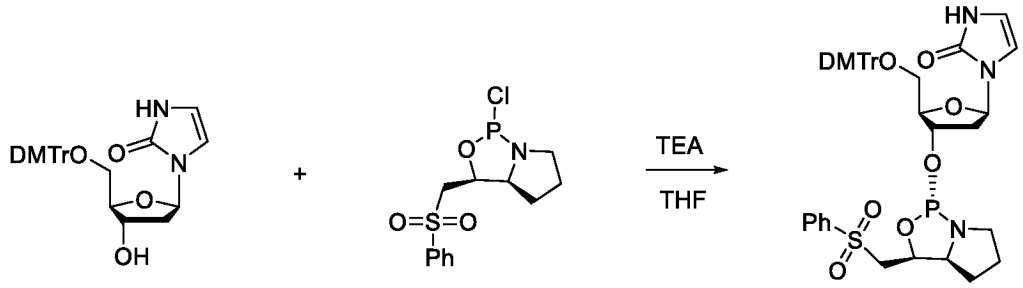
[001237] Стадия 3. Смесь (2R,3R,4S)-2-(4-ацетамидо-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-илбензоата (11 г, 30,61 ммоль, 1 экв.), DMTCl (15,56 г, 45,92 ммоль, 1,5 экв.), DMAP (373,98 мг, 3,06 ммоль, 0,1 экв.) дважды выпаривали совместно с 20 мл безводного пиридина. Смесь растворяли в безводном пиридине (80 мл) и перемешивали в атмосфере аргона при 80°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного вещества. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1, 3/1, 5% TEA) с получением (2R,3R,4S)-2-(4-ацетамидо-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)тетрагидрофуран-3-илбензоата (18,5 г, неочищенного) в виде белого твердого вещества. LCMS: ($M-H^+$): 660,2.

[001238] Стадия 4. К раствору (2R,3R,4S)-2-(4-ацетамидо-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)тетрагидрофуран-3-илбензоата (18,5 г, 27,96 ммоль, 1 экв.) в смеси MeOH (180 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (1,41 г, 33,55 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Добавляли воду (500 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении с удалением органического растворителя. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (250 мл * 3), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-амино-1-((2R,3R,4S)-4-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2(1H)-она (14,4 г, неочищенного) в виде желтого твердого вещества.

[001239] **Стадия 5.** К раствору 4-амино-1-((2R,3R,4S)-4-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2(1H)-она (14,4 г, 27,93 ммоль, 1 экв.) в DMF (100 мл) добавляли Ac_2O (3,14 г, 30,72 ммоль, 2,88 мл, 1,1 экв.), смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Добавляли воду (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл * 2) и органическое вещество высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества. Смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/этилацетат = 20/1, 1/1, этилацетат : метанол = 20: 1, 5% TEA) с получением соединения WV-NU-088 (8,3 г,

14,45 ммоль, выход 51,73%, чистота 97,07%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 9,23 (br s, 1H), 8,04 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,38–7,33 (m, 2H), 7,31–7,18 (m, 8H), 6,86–6,78 (m, 4H), 4,34–4,24 (m, 3H), 3,80 (d, J = 2,4 Гц, 6H), 3,69 (dd, J = 4,4, 9,9 Гц, 1H), 3,39 (dd, J = 2,3, 9,8 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,00 (s, 1H) ; чистота согласно LCMS: 97,07%, 556,2 $(M-H)^-$.

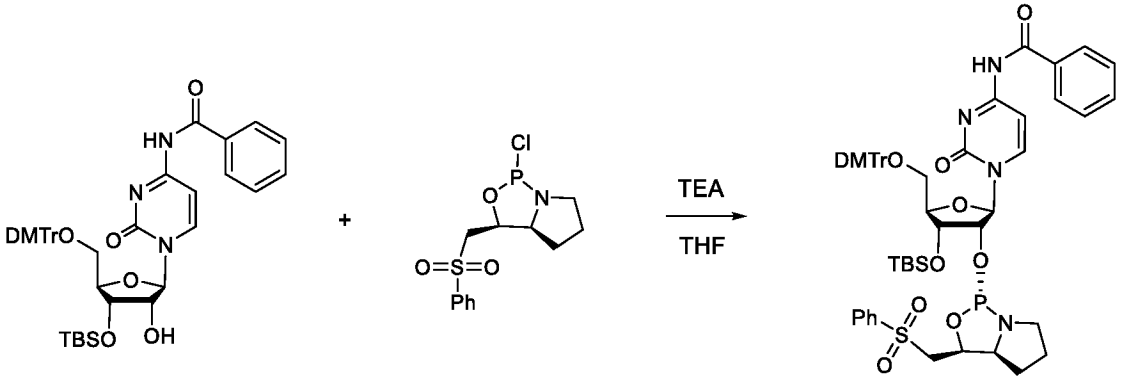
[001240] Синтез 1-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(((1S,3S,3aS)-3-((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-она



[001241] К раствору сухого 3-[(2R,4R,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-1H-имидазол-2-она (4,0 г, 7,96 ммоль) в THF (40 мл) добавляли триэтиламин (4,99 мл, 35,82 ммоль). Охлаждали до 0°C. По каплям добавляли (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол (0,90 *M* в THF, 13,27 мл, 11,94 ммоль). Полученную взвесь перемешивали при 0°C в течение 2,5 ч., затем при к. т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили водой (72 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (960 мг). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 0-100% MeCN в EtOAc (каждая подвижная фаза содержала 2,5% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (2,389 г, выход 38,2%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,68 (s, 1H), 7,90–7,86 (m, 2H), 7,62–7,56 (m, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,45–7,41 (m, 2H), 7,31 (dd, *J* = 8,7, 5,5 Гц, 4H), 7,28 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,5 Гц, 4H), 6,34 (t, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,21 (t, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,07 (t, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,92 (q, *J* = 6,1 Гц, 1H), 4,75 (dq, *J* = 8,8, 3,8, 3,4 Гц, 1H), 3,96 (q, *J* = 3,4 Гц, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,58 (dq, *J* = 11,8, 6,0 Гц, 1H), 3,51–3,41 (m, 2H), 3,35 (dd, *J* = 14,6, 5,3 Гц, 1H), 3,31 (dd, *J* = 10,3, 3,9 Гц, 1H), 3,18 (dd, *J* = 10,3, 3,7 Гц, 1H), 3,09 (qd, *J* = 10,1, 3,9 Гц, 1H), 2,31 (dd, *J* = 7,0, 4,4 Гц, 2H), 1,87 (dh, *J* = 12,6, 4,7, 3,7 Гц, 1H), 1,81–1,71 (m, 1H), 1,65–1,62 (m, 1H), 1,15–1,05 (m, 1H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 152,36; MS (ESI), 784,77

$[M-H]^-$.

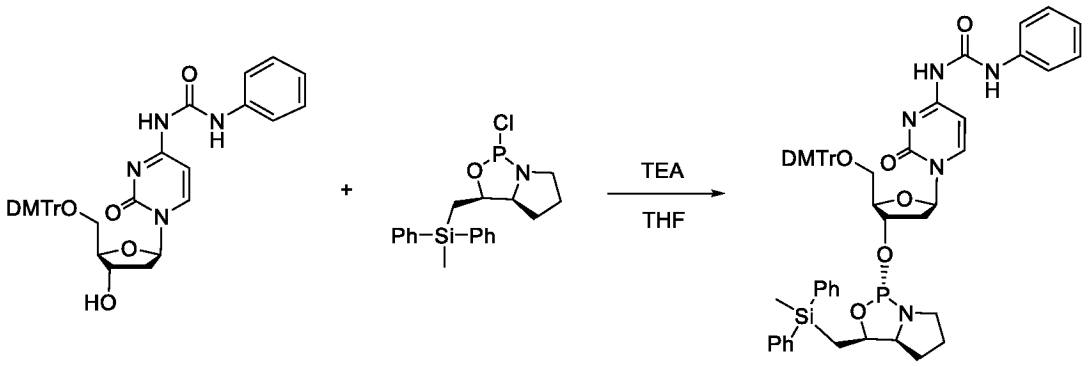
[001242] Синтез N-(1-((2R,3R,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(((1S,3S,3aS)-3-((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)бензамида



[001243] К раствору сухого N-[1-[(2R,3S,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-2-оксопиримидин-4-ил]бензамида (10,0 г, 13,09 ммоль) в THF (100 мл) добавляли триэтиламин (9,85 мл, 70,69 ммоль). По каплям добавляли (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол (0,90 *M* в THF, 26,18 мл, 23,56 ммоль). Полученную взвесь перемешивали при к. т. в течение 2,5 ч. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (234 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (3,12 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 20-70% EtOAc в гексане (каждая подвижная фаза содержала 5% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белой пены (9,95 г, выход 72,6%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,57 (bs, 2H), 7,99–7,95 (m, 2H), 7,91–7,82 (m, 2H), 7,64–7,58 (m, 2H), 7,52 (dt, *J* = 15,0, 7,6 Гц, 4H), 7,41 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,30 (dd, *J* = 8,8, 3,2 Гц, 5H), 6,88 (d, *J* = 8,5 Гц, 4H), 5,93 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 5,14 (q, *J* = 6,3 Гц, 1H), 4,51–4,45 (m, 1H), 4,20 (dd, *J* = 8,0, 4,3 Гц, 1H), 4,15 (dd, *J* = 6,7, 4,2 Гц, 1H), 3,83 (s, 6H), 3,79–3,69 (m, 3H), 3,59–3,54 (m, 1H), 3,51 (dd, *J* = 14,7, 6,9 Гц, 1H), 3,43–3,39 (m, 1H), 3,35 (dd, *J* = 11,0, 2,6 Гц, 1H), 3,20 (qd, *J* = 9,4, 4,1 Гц, 1H), 1,82 (tt, *J* = 8,3, 4,3 Гц, 1H), 1,79–1,74 (m, 1H), 1,65 (ddt, *J* = 12,2, 6,1, 3,0 Гц, 1H), 1,18–1,11 (m, 1H), 0,75 (s, 9H), -0,03 (s, 3H), -0,12 (s, 3H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 155,49; MS (ESI), 1045,67 $[M-H]^-$.

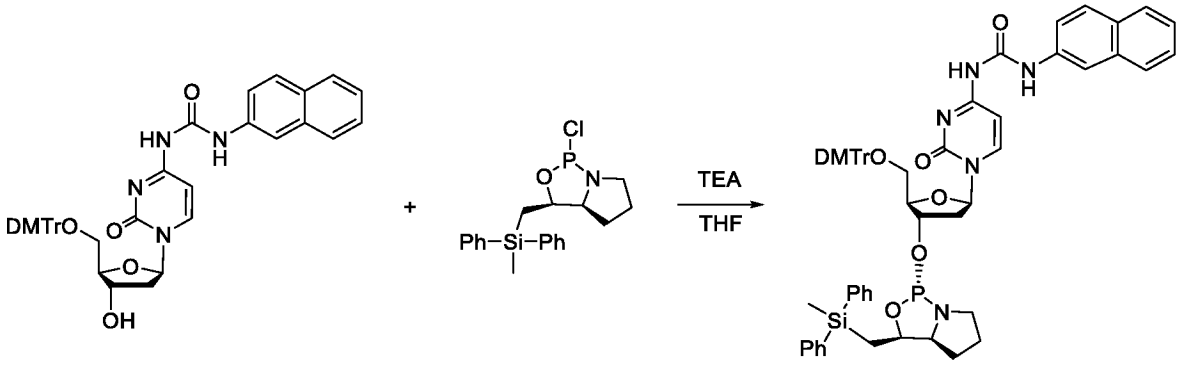
[001244] Синтез 1-(1-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-

4-(((1S,3S,3aS)-3-((метилдифенилсилил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)-3-фенилмочевины



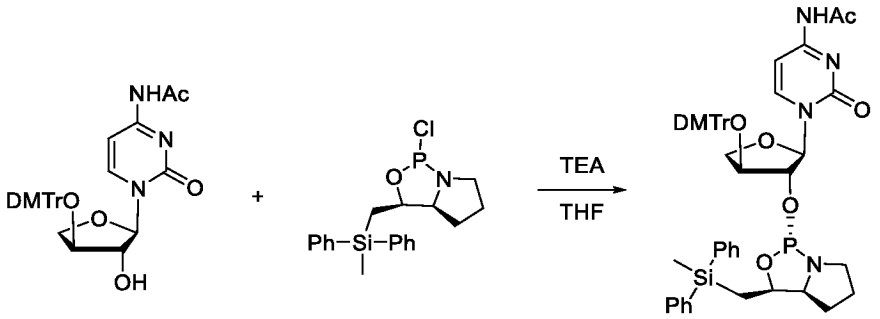
[001245] К раствору сухой 1-[1-[(2R,4R,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-2-оксопиримидин-4-ил]-3-фенилмочевины (10,0 г, 15,42 ммоль) в THF (100 мл) добавляли триэтиламин (11,6 мл, 83,24 ммоль). По каплям добавляли [(3S,3aS)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-3-ил]метилметилдифенилсилан (0,9574 *M* в THF, 28,98 мл, 27,75 ммоль). Полученную грязно-белую взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часов. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (277 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (3,7 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 20-100% EtOAc в гексане (каждая подвижная фаза содержала 2,5% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белой пены (9,18 г, выход 60,3%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 11,38 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,4 Гц, 4H), 7,36 (t, *J* = 8,6 Гц, 3H), 7,30 (m, 9H), 7,26–7,21 (m, 6H), 7,04 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Гц, 4H), 6,28 (t, *J* = 6,3 Гц, 1H), 4,78–4,68 (m, 2H), 3,93 (q, *J* = 3,3 Гц, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,52 (ddt, *J* = 15,1, 10,5, 7,6 Гц, 1H), 3,32 (qd, *J* = 10,6, 2,9 Гц, 3H), 3,08 (dt, *J* = 10,8, 6,8 Гц, 1H), 2,60 (ddd, *J* = 14,1, 6,3, 4,0 Гц, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,84 (dh, *J* = 12,7, 4,7, 3,9 Гц, 1H), 1,70–1,62 (m, 1H), 1,56–1,52 (m, 1H), 1,40 (dq, *J* = 15,8, 7,2, 6,7 Гц, 2H), 1,23–1,18 (m, 1H), 0,58 (s, 3H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 153,22; MS (ESI), 986,91 $[M-H]^-$.

[001246] **Синтез 1-(1-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(((1S,3S,3aS)-3-((метилдифенилсилил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)-3-(нафталин-2-ил)мочевины**



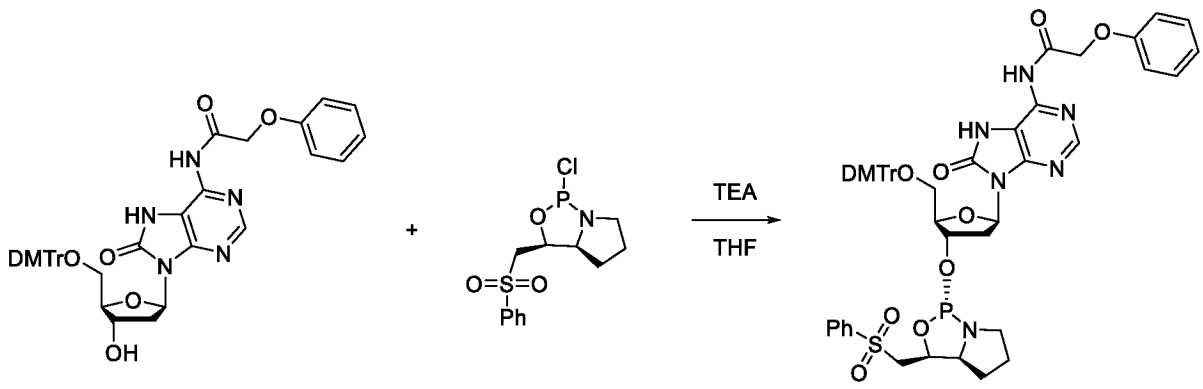
[001247] К раствору сухой 1-[1-[(2R,4R,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-2-оксопиримидин-4-ил]-3-(2-нафтил)мочевины (15,0 г, 21,47 ммоль) в THF (150 мл) добавляли триэтиламин (16,16 мл, 115,92 ммоль). По каплям добавляли [(3S,3aS)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-3-ил]метилметилдифенилсилан (0,9574 *M* в THF, 40,36 мл, 38,64 ммоль). Полученную грязно-белую взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часов. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (386 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (5,15 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 10-60% EtOAc в гексане (каждая подвижная фаза содержала 5% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белой пены (15,91 г, выход 71,4%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 12,56 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,48–8,43 (m, 1H), 8,28 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,99–7,94 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,62–7,56 (m, 2H), 7,54–7,45 (m, 5H), 7,39–7,27 (m, 8H), 7,27–7,20 (m, 8H), 6,88 (dd, *J* = 8,5, 5,7 Гц, 4H), 6,17 (d, *J* = 6,7 Гц, 1H), 6,09 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,68–4,63 (m, 1H), 4,63–4,57 (m, 1H), 3,84 (q, *J* = 4,0 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,38 (ddt, *J* = 14,8, 10,2, 7,5 Гц, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,23 (dd, *J* = 10,8, 3,4 Гц, 1H), 3,19 (dd, *J* = 10,7, 4,4 Гц, 1H), 2,81 (qd, *J* = 10,6, 4,3 Гц, 1H), 2,24–2,17 (m, 1H), 1,88 (dt, *J* = 13,5, 6,6 Гц, 1H), 1,77 (dq, *J* = 12,9, 4,5 Гц, 1H), 1,64–1,56 (m, 1H), 1,51 (dd, *J* = 14,8, 5,3 Гц, 1H), 1,45 (dt, *J* = 11,3, 8,0 Гц, 2H), 0,59 (s, 3H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, DMSO) δ 146,05; MS (ESI), 1036,85 $[M-H]^-$.

[001248] Синтез N-(1-((2R,3R,4S)-4-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-3-(((1S,3S,3aS)-3-((метилдифенилсилил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)ацетамида



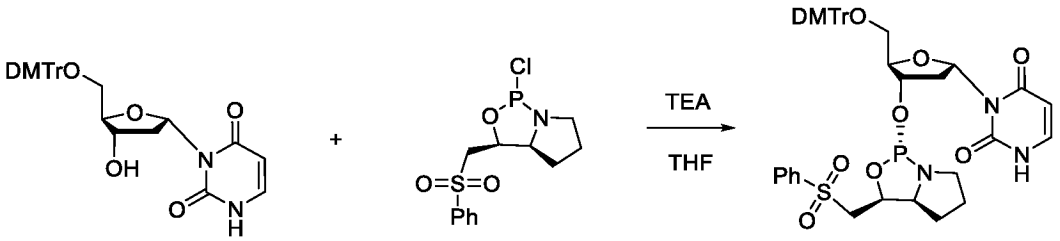
[001249] К раствору сухого N-[1-[(2R,4R)-4-[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-2-оксопиримидин-4-ил]ацетамида (4,0 г, 7,17 ммоль) в THF (40 мл) добавляли триэтиламин (5,4 мл, 38,74 ммоль). По каплям добавляли [(3S,3aS)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-3-ил]метилметилдифенилсилан (0,9574 *M* в THF, 13,49 мл, 12,91 ммоль). Реакционную взвесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (129 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (1,72 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 20-70% EtOAc в гексане (каждая подвижная фаза содержала 2,5% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (4,4 г, выход 68,4%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,18 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,51–7,45 (m, 4H), 7,43–7,37 (m, 3H), 7,35 (q, *J* = 6,8 Гц, 3H), 7,32–7,28 (m, 3H), 7,26 (d, *J* = 4,3 Гц, 3H), 7,21 (p, *J* = 4,2 Гц, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Гц, 4H), 6,80 (t, *J* = 8,7 Гц, 4H), 5,65 (s, 1H), 4,76 (q, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,39 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,09 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 3,79–3,75 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (ddt, *J* = 14,9, 10,4, 7,6 Гц, 1H), 3,42 (d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 3,36 (ddd, *J* = 13,3, 10,2, 5,8 Гц, 1H), 3,21 (dt, *J* = 11,0, 6,9 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,83 (dp, *J* = 12,7, 4,7 Гц, 1H), 1,69–1,61 (m, 1H), 1,53 (dd, *J* = 14,6, 7,9 Гц, 1H), 1,41 (dd, *J* = 14,6, 7,0 Гц, 1H), 1,38–1,32 (m, 1H), 1,21 (p, *J* = 10,2 Гц, 1H), 0,53 (s, 3H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 158,33; MS (ESI), 895,65 $[M-H]^-$.

[001250] Синтез N-(9-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(((1S,3S,3aS)-3-((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)-2-феноксиацетамида



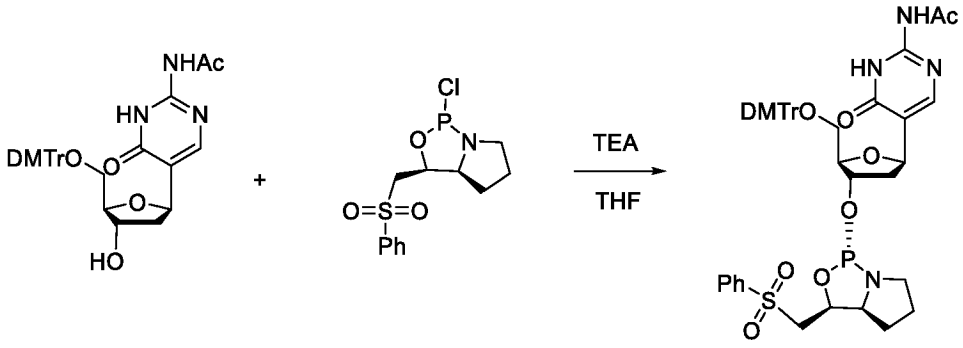
[001251] К раствору сухого N-[9-[(2R,4R,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-8-оксо-7H-пурин-6-ил]-2-феноксиацетамида (7,5 г, 10,66 ммоль) в THF (37,5 мл) добавляли триэтиламин (3,71 мл, 26,64 ммоль). Реакционную колбу помещали на водяную баню. По каплям добавляли (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол (0,90 *M* в THF, 21,31 мл, 19,18 ммоль). Водяную баню убирали. Грязно-белую взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (153 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (2,04 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 30-100% EtOAc в гексане (каждая подвижная фаза содержала 1% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (8,35 г, выход 79,4%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,35 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,59 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,39–7,34 (m, 2H), 7,33–7,28 (m, 4H), 7,21 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,09 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,75 (dd, *J* = 8,8, 7,0 Гц, 4H), 6,38 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,09 (h, *J* = 6,2, 5,4 Гц, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,06 (q, *J* = 5,1 Гц, 1H), 3,763 (s, 3H), 3,756 (s, 3H), 3,69 (dq, *J* = 11,7, 6,1 Гц, 1H), 3,47 (dt, *J* = 14,7, 8,1 Гц, 2H), 3,37 (dd, *J* = 10,1, 5,1 Гц, 2H), 3,28 (ddd, *J* = 23,8, 11,7, 6,1 Гц, 2H), 3,03 (tt, *J* = 9,8, 5,1 Гц, 1H), 2,30 (dq, *J* = 12,6, 6,3, 5,3 Гц, 1H), 1,88 (ddt, *J* = 13,0, 9,3, 5,1 Гц, 1H), 1,77 (q, *J* = 10,8, 10,0 Гц, 1H), 1,66 (dt, *J* = 12,7, 6,4 Гц, 1H), 1,12 (p, *J* = 10,0 Гц, 1H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 149,94; MS (ESI), 985,68 $[M-H]^-$.

[001252] Синтез 3-((2S,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(((1S,3S,3aS)-3-((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона



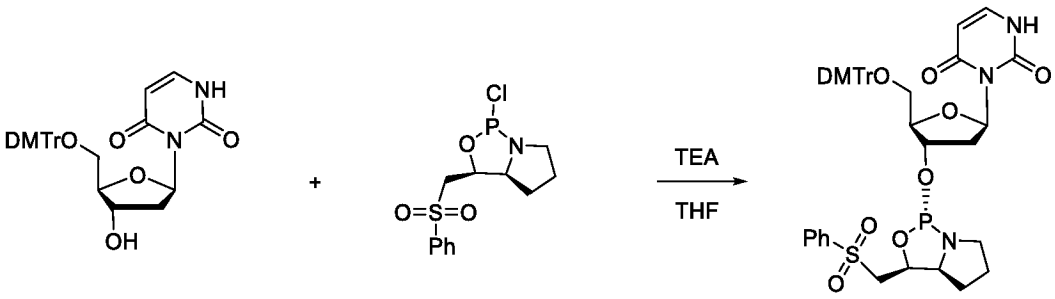
[001253] К раствору сухого 3-[(2S,4R,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-1H-пиримидин-2,4-диона (3,0 г, 5,65 ммоль) в THF (22,5 мл) добавляли триэтиламин (1,97 мл, 14,14 ммоль). По каплям добавляли (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол) (0,90 *M* в THF, 11,31 мл, 10,18 ммоль). Мутный реакционный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (81 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (1,08 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 50-100% EtOAc в гексане (каждая подвижная фаза содержала 1% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (3,48 г, выход 75,6%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,51 (s, 1H), 7,90–7,85 (m, 2H), 7,62–7,57 (m, 1H), 7,55–7,47 (m, 2H), 7,47–7,40 (m, 2H), 7,37–7,32 (m, 4H), 7,29–7,24 (m, 2H), 7,21–7,16 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,86–6,78 (m, 4H), 6,75 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,68 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,94 (q, *J* = 6,1 Гц, 1H), 4,75 (p, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,44 (ddd, *J* = 7,5, 3,9, 2,3 Гц, 1H), 3,767 (s, 3H), 3,765 (s, 3H), 3,59 (dq, *J* = 10,0, 5,9 Гц, 1H), 3,44–3,26 (m, 4H), 3,04–3,00 (m, 1H), 3,00–2,93 (m, 1H), 2,83 (dt, *J* = 12,4, 8,2 Гц, 1H), 2,53 (dt, *J* = 12,5, 7,9 Гц, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,72 (d, *J* = 10,6 Гц, 1H), 1,65–1,55 (m, 1H), 1,06 (dq, *J* = 11,6, 9,9 Гц, 1H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 150,88; MS (ESI), 812,53 $[M-H]^-$.

[001254] **Синтез N-(5-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(((1S,3S,3aS)-3-((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)ацетамида**



[001255] К раствору сухого N-[5-[(2R,4R,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-6-оксо-1H-пиримидин-2-ил]ацетамида (7,0 г, 12,25 ммоль) в THF (35 мл) добавляли триэтиламин (4,27 мл, 30,61 ммоль). Реакционную колбу помещали на водяную баню. По каплям добавляли (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол (0,90 *M* в THF, 24,49 мл, 22,04 ммоль). Водяную баню убирали. Белую взвесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (176 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (2,35 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 0-60% EtOAc в MeCN (каждая подвижная фаза содержала 1% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (8,22 г, выход 78,5%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 11,56 (s, 2H), 7,90–7,86 (m, 2H), 7,86–7,81 (m, 1H), 7,67–7,61 (m, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,42–7,37 (m, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,28–7,24 (m, 4H), 7,24–7,21 (m, 1H), 6,91–6,85 (m, 4H), 4,87 (m, 1H), 4,82 (ddd, *J* = 9,1, 5,9, 3,1 Гц, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,85 (td, *J* = 4,5, 2,4 Гц, 1H), 3,77 (dd, *J* = 15,0, 3,1 Гц, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,72–3,68 (m, 1H), 3,44 (dq, *J* = 11,8, 6,1 Гц, 1H), 3,38–3,29 (m, 1H), 3,13 (dd, *J* = 10,1, 4,3 Гц, 1H), 3,04 (dd, *J* = 10,2, 4,7 Гц, 1H), 2,85–2,76 (m, 1H), 2,28–2,22 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,76 (dt, *J* = 12,1, 4,6 Гц, 2H), 1,61 (td, *J* = 13,5, 11,2, 6,2 Гц, 1H), 1,56–1,50 (m, 1H), 1,10 (dq, *J* = 11,7, 9,5 Гц, 1H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, DMSO) δ 146,56; MS (ESI), 853,57 $[M-H]^-$.

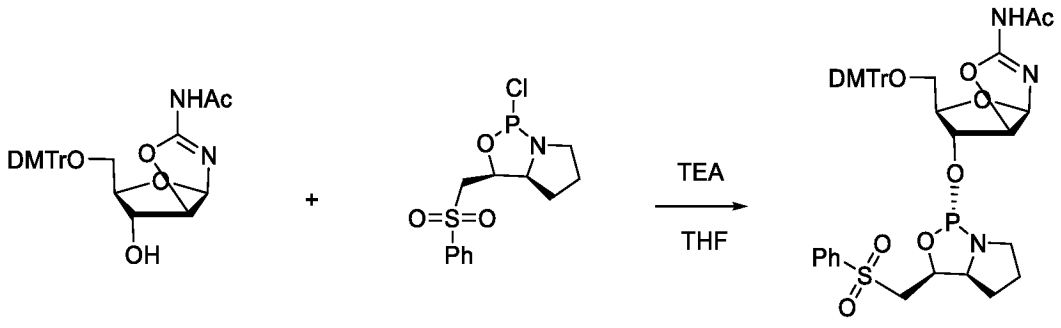
[001256] **Синтез 3-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(((1S,3S,3aS)-3-((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона**



[001257] К раствору сухого 3-[(2R,4R,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-1H-пиримидин-2,4-диона (29,8 г, 56,17 ммоль) в THF (200 мл) добавляли триэтиламин (19,57 мл, 140,42 ммоль). Реакционную колбу помещали на водяную баню. По каплям добавляли (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-

c][1,3,2]оксазафосфол (0,89 *M* в THF, 113,59 мл, 101,1 ммоль). Водяную баню убирали. Мутный реакционный раствор перемешивали при к. т. в течение 2,5 ч. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (794 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (10,6 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 50-100% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 1% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (40,4 г, выход 88,4%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,28 (bs, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,3, 1,4 Гц, 2H), 7,63–7,57 (m, 1H), 7,53–7,44 (m, 4H), 7,37–7,33 (m, 4H), 7,23 (t, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,19–7,13 (m, 1H), 6,81–6,75 (m, 4H), 6,70 (dd, *J* = 8,4, 5,1 Гц, 1H), 6,64 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,53 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,96 (q, *J* = 6,1 Гц, 1H), 4,87 (dq, *J* = 12,8, 5,6 Гц, 1H), 3,93 (td, *J* = 5,9, 3,9 Гц, 1H), 3,752 (s, 3H), 3,749 (s, 3H), 3,62 (dq, *J* = 11,7, 6,0 Гц, 1H), 3,44–3,25 (m, 5H), 2,94 (qd, *J* = 10,0, 4,0 Гц, 1H), 2,85 (ddd, *J* = 13,2, 8,0, 5,2 Гц, 1H), 2,23 (ddd, *J* = 13,6, 8,6, 5,5 Гц, 1H), 1,85–1,79 (m, 1H), 1,76–1,69 (m, 1H), 1,65–1,59 (m, 1H), 1,12–1,02 (m, 1H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 149,14; MS (ESI), 812,53 $[M-H]^-$.

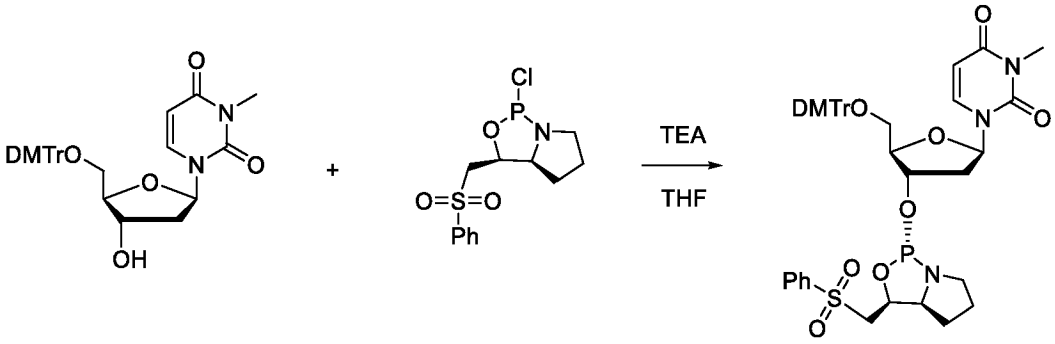
[001258] Синтез N-((3aR,5R,6R,6aS)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-6-(((1S,3S,3aS)-3-((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)-3a,5,6,6a-тетрагидрофуро[2,3-d]оксазол-2-ил)ацетамида



[001259] К раствору сухого N-[(3aR,5R,6aR)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-6-гидрокси-3a,5,6,6a-тетрагидрофуро[2,3-d]оксазол-2-ил]ацетамида (4,87 г, 9,38 ммоль) в THF (36 мл) добавляли триэтиламин (3,27 мл, 23,45 ммоль). Реакционную колбу помещали на водяную баню. По каплям добавляли (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол (0,89 *M* в THF, 18,97 мл, 16,89 ммоль). Водяную баню убирали. Полученный мутный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (135 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (1,8 г). Смесь фильтровали через целит и

фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 25-100% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 1% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (5,75 г, выход 76,4%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,55 (s, 1H), 7,93 (dt, *J* = 7,3, 1,3 Гц, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,41–7,37 (m, 2H), 7,30–7,26 (m, 5H), 7,25 (s, 1H), 7,22–7,16 (m, 1H), 6,84–6,78 (m, 4H), 5,92 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,91 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,82–4,77 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,69 (dd, *J* = 10,0, 5,7 Гц, 1H), 3,53 (dd, *J* = 15,5, 5,8 Гц, 1H), 3,47 (dd, *J* = 14,5, 7,3 Гц, 1H), 3,37 (dd, *J* = 14,6, 5,0 Гц, 1H), 3,18 (dd, *J* = 10,0, 6,2 Гц, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,93 (dd, *J* = 10,0, 6,8 Гц, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,89 (td, *J* = 8,2, 3,9 Гц, 1H), 1,80 (d, *J* = 10,2 Гц, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,14 (p, *J* = 9,9 Гц, 1H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 152,57; MS (ESI), 802,49 $[M+H]^+$.

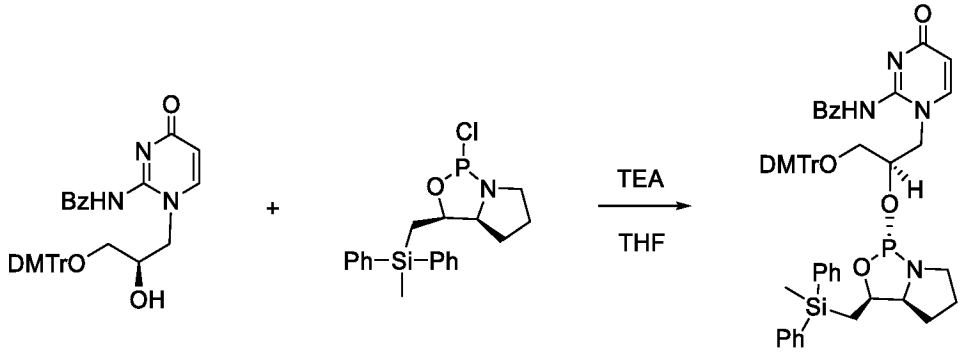
[001260] Синтез 1-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(((1S,3S,3aS)-3-((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-3-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона



[001261] К раствору сухого 1-[(2R,4R,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-3-метилпиримидин-2,4-диона (6,2 г, 11,38 ммоль) в THF (45 мл) добавляли триэтиламин (3,97 мл, 28,46 ммоль). Реакционную колбу помещали на водяную баню. По каплям добавляли (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол (0,89 *M* в THF, 19,19 мл, 17,08 ммоль). Водяную баню убирали. Полученный мутный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часа. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (102 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (1,366 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 20-70% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза

содержала 1% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (7,06 г, выход 74,9%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,91–7,86 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,63–7,54 (m, 1H), 7,53–7,47 (m, 2H), 7,40–7,35 (m, 2H), 7,32–7,28 (m, 2H), 7,28–7,26 (m, 4H), 7,25–7,22 (m, 1H), 6,87–6,81 (m, 4H), 6,33 (t, *J* = 6,5 Гц, 1H), 5,42 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,98 (dt, *J* = 6,9, 5,5 Гц, 1H), 4,80 (ddt, *J* = 9,6, 6,7, 3,4 Гц, 1H), 4,02 (q, *J* = 3,1 Гц, 1H), 3,788 (s, 3H), 3,786 (s, 3H), 3,66–3,58 (m, 1H), 3,54–3,47 (m, 1H), 3,47–3,41 (m, 2H), 3,39–3,34 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,14 (tdd, *J* = 10,3, 8,8, 4,0 Гц, 1H), 2,57–2,51 (m, 1H), 2,23 (dt, *J* = 13,6, 6,6 Гц, 1H), 1,88 (td, *J* = 8,4, 4,1 Гц, 1H), 1,79 (q, *J* = 11,4, 10,3 Гц, 1H), 1,68–1,62 (m, 1H), 1,15–1,06 (m, 1H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 153,80; MS (ESI), 850,35 $[M + Na]^+$.

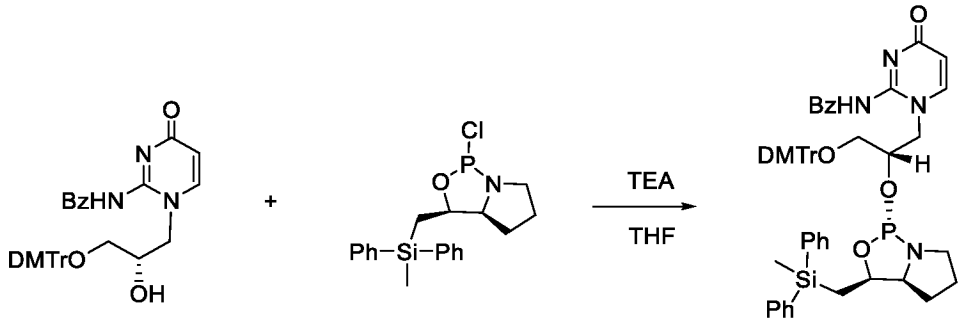
[001262] Синтез N-(1-((R)-3-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-2-(((1S,3S,3aS)-3-((метилдифенилсилил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)пропил)-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-2-ил)бензамида



[001263] К раствору сухого N-[1-[(2R)-3-[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]-2-гидроксипропил]-4-оксопиримидин-2-ил]бензамида (5,0 г, 8,45 ммоль) в THF (37,5 мл) добавляли триэтиламин (5,3 мл, 38,03 ммоль). Колбу помещали на водяную баню. По каплям добавляли [(3S,3aS)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-3-ил]метилметилдифенилсилан (0,9574 *M* в THF, 15,89 мл, 15,21 ммоль). Водяную баню убирали. Полученный мутный реакционный раствор перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (122 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (1,62 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 10-70% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 1% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (5,3 г, выход 67,4%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 13,31 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Гц, 2H), 7,45 (tdt, *J* = 7,7, 2,7,

1,4 Гц, 7H), 7,37–7,26 (m, 12H), 7,24 (ddt, *J* = 10,2, 8,5, 1,6 Гц, 3H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,80–6,74 (m, 4H), 5,57 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,71 (dq, *J* = 11,2, 5,8, 4,4 Гц, 2H), 4,40 (dd, *J* = 13,8, 4,0 Гц, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,58 (dd, *J* = 13,7, 8,1 Гц, 1H), 3,50–3,40 (m, 1H), 3,33–3,27 (m, 1H), 3,22–3,15 (m, 2H), 2,96 (tdd, *J* = 10,4, 8,5, 5,0 Гц, 1H), 1,74 (qt, *J* = 8,4, 4,1 Гц, 1H), 1,67–1,59 (m, 1H), 1,54 (dd, *J* = 14,5, 8,1 Гц, 1H), 1,36 (dd, *J* = 14,6, 7,0 Гц, 1H), 1,32–1,26 (m, 1H), 1,24–1,17 (m, 1H), 0,52 (s, 3H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 153,11; MS (ESI), 929,76 $[M-H]^-$.

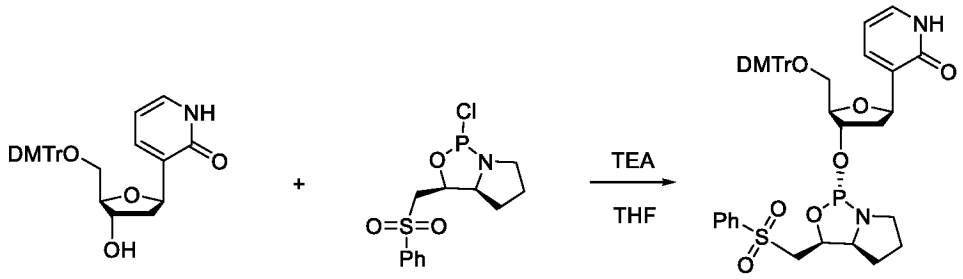
[001264] Синтез N-(1-((S)-3-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-2-(((1S,3S,3aS)-3-((метилдифенилсилил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)пропил)-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-2-ил)бензамида



[001265] К раствору сухого N-[1-[(2S)-3-[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]-2-гидроксипропил]-4-оксопиримидин-2-ил]бензамида (7,0 г, 11,83 ммоль) в THF (52,5 мл) добавляли триэтиламин (5,94 мл, 42,59 ммоль). Колбу помещали на водяную баню. По каплям добавляли [(3S,3aS)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-3-ил]метилметилдифенилсилан (0,9574 *M* в THF, 22,24 мл, 21,3 ммоль). Водяную баню убирали. Полученный мутный реакционный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (171 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (2,27 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 10-80% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 1% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (8,37 г, выход 76,0%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 13,34 (s, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,3, 1,4 Гц, 2H), 7,47 (ddt, *J* = 6,7, 2,6, 1,4 Гц, 4H), 7,46–7,42 (m, 3H), 7,36–7,32 (m, 6H), 7,31–7,24 (m, 6H), 7,22 (ddt, *J* = 9,3, 5,3, 1,8 Гц, 3H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,83–6,76 (m, 4H), 5,56 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,86 (dd, *J* = 13,6, 3,3 Гц, 1H), 4,70–4,60 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,42–3,30 (m, 3H), 3,20–3,12 (m, 1H), 3,09 (dd, *J* = 9,6, 7,4 Гц, 1H), 2,95–2,86 (m, 1H), 1,72 (ddt, *J* = 12,7, 8,3, 4,1 Гц, 1H), 1,65–1,52 (m, 2H), 1,36 (dd, *J* = 14,6, 6,6 Гц, 1H), 1,31–1,24 (m, 1H), 1,14 (dq, *J* = 11,9, 9,5 Гц, 1H), 0,53 (s, 3H);

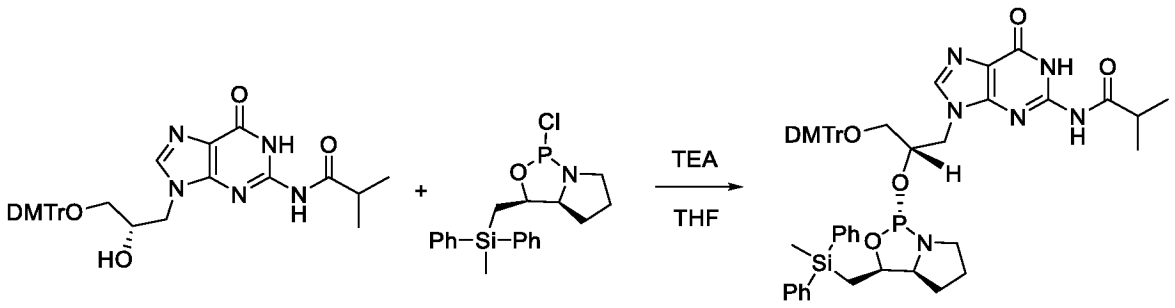
^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 156,70; MS (ESI), 931,17 $[M+H]^+$.

[001266] Синтез 3-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(((1S,3S,3aS)-3-((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-2(1H)-она



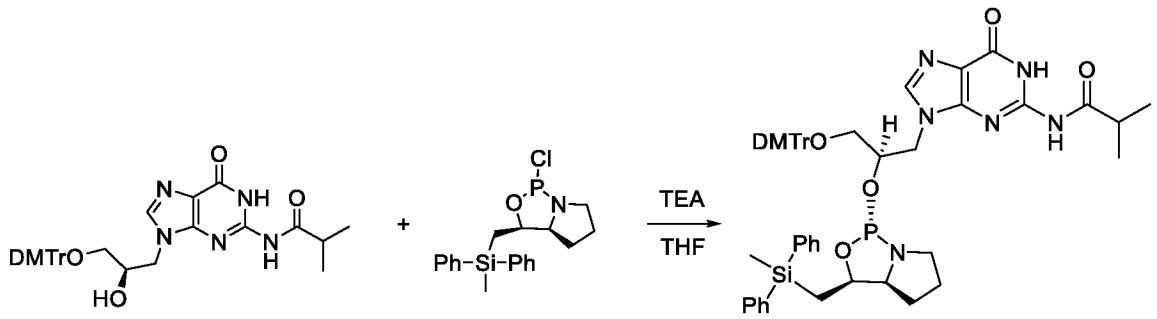
[001267] К раствору сухого 3-[(2R,4R,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-1H-пиридин-2-она (4,17 г, 8,12 ммоль) в THF (31 мл) добавляли триэтиламин (2,49 мл, 17,86 ммоль). Реакционную колбу помещали на водяную баню. По каплям добавляли (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол (0,89 *M* в THF, 13,68 мл, 12,18 ммоль). Водяную баню убирали. Полученный мутный реакционный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. 45 мин. Реакционную смесь гасили водой (73 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (974 мг). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 20-100% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 1% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (3,69 г, выход 57,0%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 12,70 (s, 1H), 7,92–7,85 (m, 2H), 7,69 (ddd, *J* = 6,9, 2,1, 1,1 Гц, 1H), 7,59–7,54 (m, 1H), 7,54–7,44 (m, 4H), 7,38–7,31 (m, 4H), 7,28 (t, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,25 (dd, *J* = 6,5, 2,1 Гц, 1H), 7,22–7,18 (m, 1H), 6,85–6,80 (m, 4H), 6,22 (t, *J* = 6,7 Гц, 1H), 5,23 (dd, *J* = 9,9, 5,7 Гц, 1H), 4,94 (q, *J* = 6,0 Гц, 1H), 4,66 (ddd, *J* = 9,1, 6,0, 2,6 Гц, 1H), 4,04 (q, *J* = 4,1 Гц, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,59 (dq, *J* = 11,7, 5,9 Гц, 1H), 3,52–3,43 (m, 2H), 3,36 (dd, *J* = 14,6, 5,5 Гц, 1H), 3,29 (dd, *J* = 10,0, 4,3 Гц, 1H), 3,20 (dd, *J* = 10,0, 4,2 Гц, 1H), 3,14–3,05 (m, 1H), 2,62 (ddd, *J* = 13,3, 5,8, 2,0 Гц, 1H), 1,86 (ddd, *J* = 13,0, 9,8, 6,2 Гц, 2H), 1,78–1,72 (m, 1H), 1,66–1,61 (m, 1H), 1,15–1,05 (m, 1H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 151,29; MS (ESI), 795,57 $[M-H]^-$.

[001268] Синтез N-(9-((S)-3-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-2-(((1S,3S,3aS)-3-((метилдифенилсилил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)пропил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамида



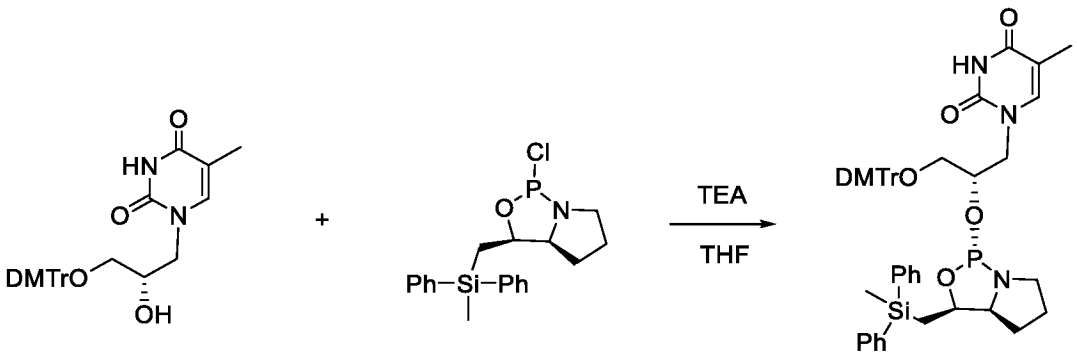
[001269] К раствору сухого N-[9-[(2S)-3-[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]-2-гидроксипропил]-6-оксо-1H-пурин-2-ил]-2-метилпропанамида (6,0 г, 10,04 ммоль) в THF (45 мл) добавляли триэтиламин (5,04 мл, 36,14 ммоль). Колбу помещали на водяную баню. По каплям добавляли [(3S,3aS)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-3-ил]метилметилдифенилсилан (0,9574 *M* в THF, 18,87 мл, 18,07 ммоль). Водяную баню убирали. Полученный мутный реакционный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (144 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (1,92 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 25-100% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 1% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (8,18 г, выход 87,0%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 11,84 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49–7,42 (m, 6H), 7,38–7,29 (m, 8H), 7,28 (q, *J* = 3,0, 2,2 Гц, 3H), 7,25 (d, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,23–7,19 (m, 1H), 6,83–6,78 (m, 4H), 4,73 (dt, *J* = 8,2, 6,2 Гц, 1H), 4,25–4,18 (m, 2H), 3,98 (dd, *J* = 14,2, 8,0 Гц, 1H), 3,76 (s, 6H), 3,31–3,26 (m, 1H), 3,23 (dd, *J* = 10,0, 5,3 Гц, 1H), 3,22–3,16 (m, 1H), 2,94 (dd, *J* = 9,9, 7,1 Гц, 1H), 2,92–2,87 (m, 1H), 2,52 (hept, *J* = 6,9 Гц, 1H), 1,71 (dtd, *J* = 12,8, 9,0, 8,4, 4,0 Гц, 1H), 1,61–1,52 (m, 2H), 1,37 (dd, *J* = 14,6, 6,6 Гц, 1H), 1,30–1,22 (m, 7H), 1,10 (dq, *J* = 11,9, 9,7 Гц, 1H), 0,53 (s, 3H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 156,67; MS (ESI), 935,73 $[M-H]^-$.

[001270] Синтез N-(9-((R)-3-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-2-(((1S,3S,3aS)-3-((метилдифенилсилил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)пропил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил)изобутирамида



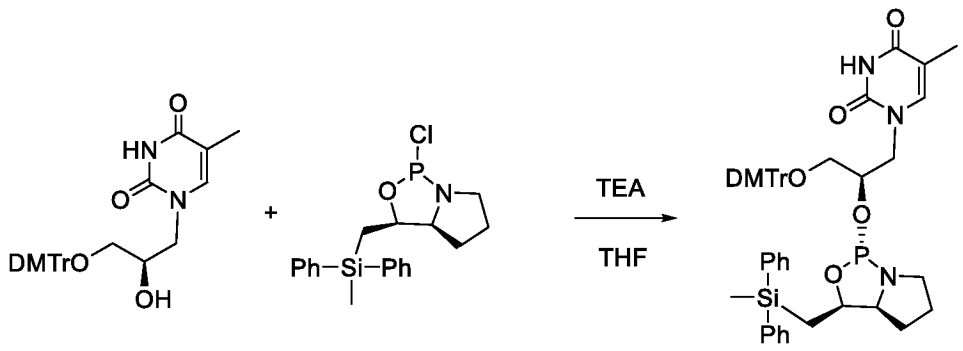
[001271] В раствор сухого N-[9-[(2R)-3-[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]-2-гидроксипропил]-6-оксо-1H-пурин-2-ил]-2-метилпропанамида (5,5 г, 9,2 ммоль) в THF (41 мл) добавляли триэтиламин (4,62 мл, 33,13 ммоль). Колбу помещали на водяную баню. По каплям добавляли [(3S,3aS)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-3-ил]метилметилдифенилсилан (0,9574 *M* в THF, 17,3 мл, 16,56 ммоль). Водяную баню убирали. Полученный мутный реакционный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (132 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (2,27 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 40-100% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 1% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (6,265 г, выход 72,6%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 11,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (ddd, *J* = 7,7, 3,8, 2,0 Гц, 4H), 7,42–7,38 (m, 3H), 7,36–7,31 (m, 3H), 7,31–7,27 (m, 3H), 7,27–7,24 (m, 6H), 7,21–7,17 (m, 1H), 6,81–6,74 (m, 4H), 4,74 (dt, *J* = 8,5, 6,2 Гц, 1H), 4,34–4,26 (m, 1H), 4,00 (dd, *J* = 14,2, 6,3 Гц, 1H), 3,87 (dd, *J* = 14,1, 4,4 Гц, 1H), 3,769 (s, 3H), 3,768 (s, 3H), 3,43 (ddt, *J* = 14,7, 10,7, 7,6 Гц, 1H), 3,31 (ddt, *J* = 9,6, 7,3, 5,6 Гц, 1H), 3,08 (dd, *J* = 9,9, 5,3 Гц, 1H), 3,00 (tdd, *J* = 10,9, 8,7, 4,5 Гц, 1H), 2,90 (dd, *J* = 9,9, 5,8 Гц, 1H), 2,47 (hept, *J* = 6,9 Гц, 1H), 1,78 (ddt, *J* = 16,2, 8,0, 3,2 Гц, 1H), 1,67–1,56 (m, 2H), 1,40 (dd, *J* = 14,6, 6,5 Гц, 1H), 1,38–1,30 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 1,21–1,16 (m, 1H), 0,65 (s, 3H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 155,34; MS (ESI), 937,91 $[M+H]^+$.

[001272] Синтез 1-((S)-3-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-2-(((1S,3S,3aS)-3-((метилдифенилсилил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)пропил)-5-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона



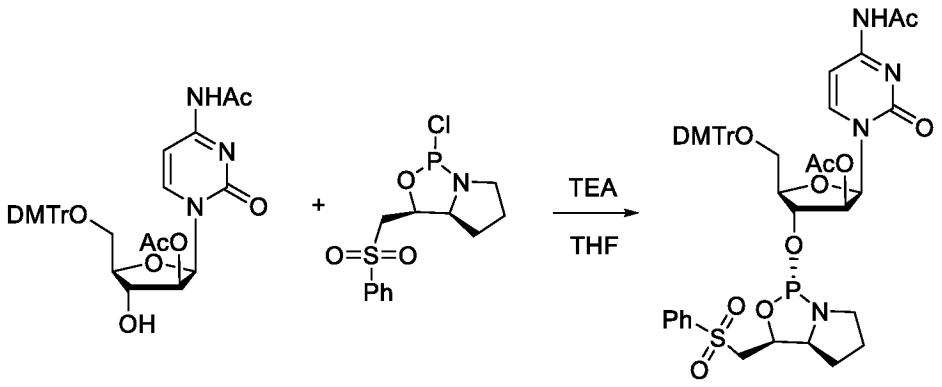
[001273] К раствору сухого 1-[(2S)-3-[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]-2-гидроксипропил]-5-метилпиримидин-2,4-диона (6,0 г, 11,94 ммоль) в THF (45 мл) добавляли триэтиламин (4,99 мл, 35,82 ммоль). Колбу помещали на водяную баню. По каплям добавляли [(3S,3aS)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-3-ил]метилметилдифенилсилан (0,9574 *M* в THF, 22,45 мл, 21,49 ммоль). Водяную баню убирали. Полученный мутный реакционный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (172 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (2,29 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 10-80% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 1% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (8,26 г, выход 82,2%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (s, 1H), 7,48 (dt, *J* = 6,7, 1,4 Гц, 4H), 7,47–7,44 (m, 2H), 7,39–7,30 (m, 7H), 7,30–7,26 (m, 5H), 7,23–7,17 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 6,85–6,79 (m, 4H), 4,77 (dt, *J* = 8,5, 5,9 Гц, 1H), 4,38–4,29 (m, 1H), 4,16 (dd, *J* = 14,1, 3,6 Гц, 1H), 3,76 (s, 6H), 3,41 (tdd, *J* = 14,5, 9,4, 7,2 Гц, 1H), 3,31 (dd, *J* = 14,0, 8,9 Гц, 1H), 3,26–3,18 (m, 1H), 3,15 (dd, *J* = 9,9, 4,7 Гц, 1H), 3,08 (dd, *J* = 9,9, 5,8 Гц, 1H), 3,00–2,92 (m, 1H), 1,81–1,73 (m, 1H), 1,76 (d, *J* = 1,2 Гц, 3H), 1,62 (qt, *J* = 11,0, 5,1 Гц, 1H), 1,56 (dd, *J* = 14,6, 8,6 Гц, 1H), 1,37 (dd, *J* = 14,6, 6,3 Гц, 1H), 1,32 (qd, *J* = 7,4, 3,0 Гц, 1H), 1,19 (dq, *J* = 12,1, 9,5 Гц, 1H), 0,56 (s, 3H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 155,31; MS (ESI), 840,68 $[M-H]^-$.

[001274] Синтез 1-((R)-3-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-2-(((1S,3S,3aS)-3-((метилдифенилсилил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)пропил)-5-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона



[001275] В раствор сухого 1-[(2R)-3-[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]-2-гидроксипропил]-5-метилпиримидин-2,4-диона (5,54 г, 11,02 ммоль) в THF (41,6 мл) добавляли триэтиламин (4,61 мл, 33,07 ммоль). Колбу помещали на водяную баню. По каплям добавляли [(3S,3aS)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-3-ил]метилметилдифенилсилан (0,9574 *M* в THF, 20,73 мл, 19,84 ммоль). Водяную баню убирали. Полученный мутный реакционный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (159 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (2,115 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 20-100% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 1% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (7,63 г, выход 82,2%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (s, 1H), 7,48 (dt, *J* = 8,0, 1,6 Гц, 4H), 7,45–7,42 (m, 2H), 7,36–7,24 (m, 12H), 7,23–7,17 (m, 1H), 6,93 (q, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,84–6,77 (m, 4H), 4,74 (dt, *J* = 8,5, 6,1 Гц, 1H), 4,36–4,28 (m, 1H), 3,85 (dd, *J* = 14,0, 4,2 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,54 (dd, *J* = 14,0, 8,0 Гц, 1H), 3,49–3,40 (m, 1H), 3,40–3,34 (m, 1H), 3,16 (dd, *J* = 10,1, 4,6 Гц, 1H), 3,03 (dd, *J* = 10,1, 4,4 Гц, 1H), 2,99–2,90 (m, 1H), 1,80 (d, *J* = 1,2 Гц, 3H), 1,78–1,72 (m, 1H), 1,68–1,58 (m, 1H), 1,54 (dd, *J* = 14,6, 8,5 Гц, 1H), 1,42–1,31 (m, 2H), 1,26–1,21 (m, 1H), 0,59 (s, 3H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 151,30; MS (ESI), 840,78 $[M-H]^-$.

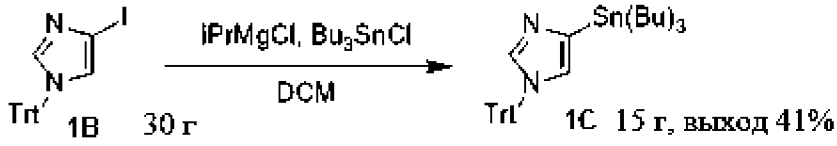
[001276] Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-(4-ацетамидо-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(((1S,3S,3aS)-3-((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-3-илацетата

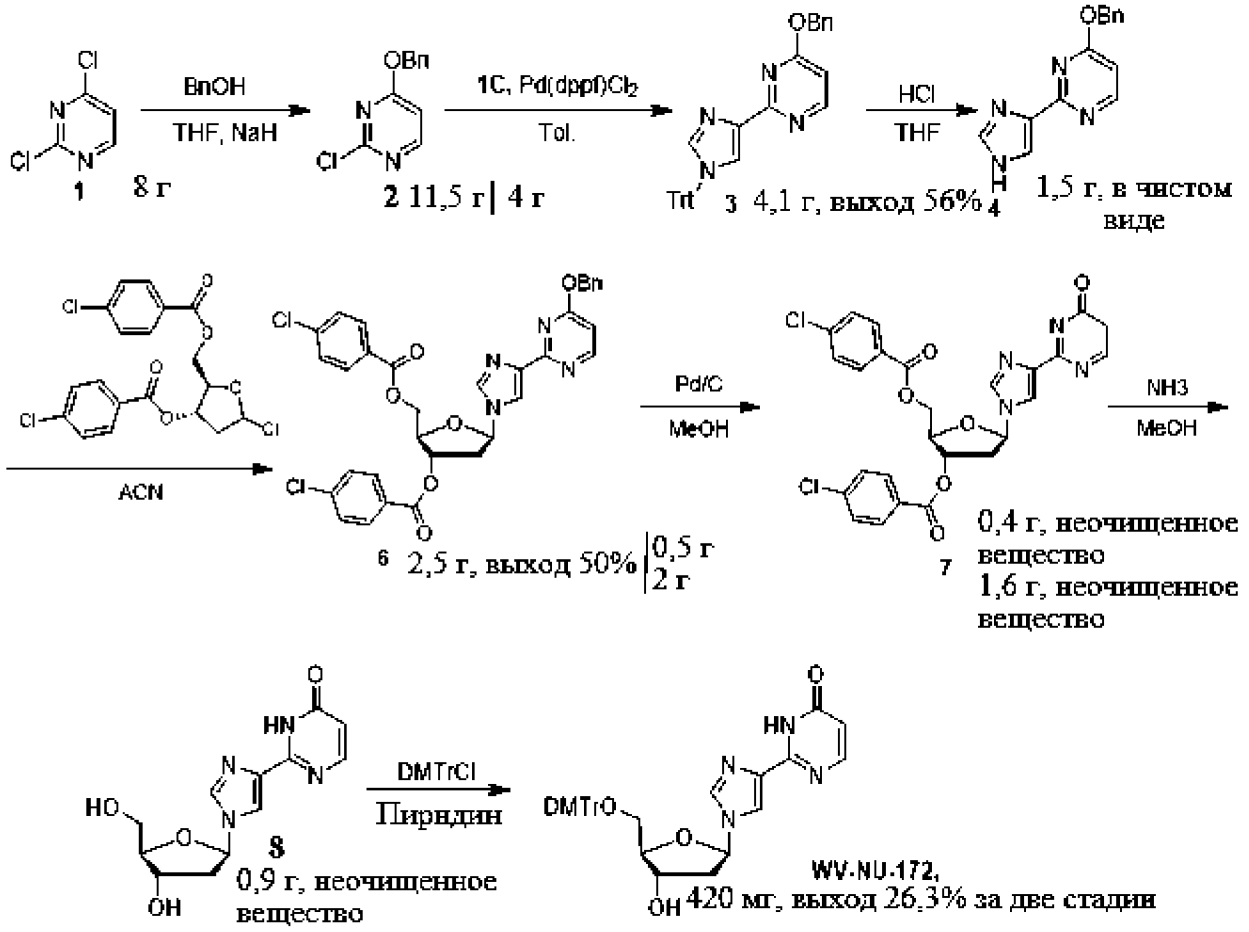


[001277] К раствору сухого [(2R,3R,5R)-2-(4-ацетамидо-2-оксопиримидин-1-ил)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]ацетата (10,0 г, 15,88 ммоль) в THF (75 мл) добавляли триэтиламин (4,87 мл, 34,94 ммоль). Реакционную колбу помещали на водяную баню. По каплям добавляли (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол (0,43 *M* в THF, 55,4 мл, 23,82 ммоль). Водяную баню убирали. Полученный мутный реакционный раствор перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (143 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (1,906 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 20-100% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 1% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (9,35 г, выход 64,5%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,69 (s, 1H), 7,93–7,89 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,64–7,58 (m, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,47–7,43 (m, 2H), 7,38–7,33 (m, 4H), 7,31 (dd, *J* = 8,4, 6,9 Гц, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,26–7,22 (m, 1H), 6,88–6,83 (m, 4H), 6,31 (d, *J* = 4,1 Гц, 1H), 5,44 (dd, *J* = 4,2, 2,1 Гц, 1H), 5,04 (q, *J* = 6,1 Гц, 1H), 4,58 (ddd, *J* = 9,2, 3,6, 2,2 Гц, 1H), 4,14 (dd, *J* = 7,2, 3,2 Гц, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,65 (dq, *J* = 9,9, 6,0 Гц, 1H), 3,54–3,43 (m, 2H), 3,42–3,31 (m, 3H), 3,13–3,04 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,87 (dtd, *J* = 16,8, 8,1, 4,0 Гц, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,80–1,71 (m, 1H), 1,64 (ddt, *J* = 12,0, 7,4, 4,2 Гц, 1H), 1,10 (dtd, *J* = 11,7, 10,0, 8,5 Гц, 1H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 153,43; MS (ESI), 913,46 $[M+H]^+$.

[001278] **Синтез WV-NU-172 и амидитов**

[001279] В некоторых вариантах осуществления WV-NU-172 получали, как описано ниже.





[001280] В некоторых вариантах осуществления WV-NU-172 получали, как описано ниже, в другом масштабе.

[001281] Для двух партий: Растворяли соединение 1B (60 г, 137,52 ммоль, 1 экв.) в DCM (1200 мл) и через 1 ч. добавляли хлор(изопропил)магний (2 M, 103,14 мл, 1,5 экв.) при 20°C и затем медленно добавляли трибутил(хлор)станнан (66,70 г, 204,91 ммоль, 55,12 мл, 1,49 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. TLC (петролейный эфир: этилацетат = 3:1) демонстрировала, что соединение 1B было израсходовано. Две партии объединяли для обработки. Реакционную смесь гасили путем осторожного добавления воды (500 мл) и смесь экстрагировали с помощью DCM (500 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1, 3/1) с получением соединения 1C (120 г, 200,19 ммоль, выход 72,78%) в виде белого твердого вещества. TLC: (петролейный эфир: этилацетат = 3:1), Rf = 0,25.

[001282] t-BuOK (79,09 г, 704,80 ммоль, 1,05 экв.) добавляли к раствору BnOH (145,18 г, 1,34 моль, 139,59 мл, 2 экв.) в THF (500 мл) и перемешивали до растворения. Эту смесь по каплям добавляли к раствору соединения 1 (100 г, 671,24 ммоль, 1 экв.) в

DMF (500 мл), охлажденному до -78°C в инертной атмосфере. Обеспечивали медленное нагревание смеси до 20°C и перемешивали в течение 1 ч. TLC (петролейный эфир: этилацетат = 3:1, Rf = 0,76) демонстрировала, что соединение 1 было полностью израсходовано, и образовалась одна основная новая зона. Реакционную смесь разбавляли с помощью 1000 мл H2O и экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл * 2). Объединенные органические слои промывали 100 мл солевого раствора , высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1) с получением соединения 2 (80 г, 362,56 ммоль, выход 54,01%) в виде белого твердого вещества. TLC: (петролейный эфир: этилацетат = 3:1), Rf = 0,76.

[001283] К раствору соединения 1C (85,57 г, 142,76 ммоль, 1,26 экв.) в толуоле (900 мл) добавляли 4-бензилокси-2-хлорпиримидин (25 г, 113,30 ммоль, 1 экв.), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (9,25 г, 11,33 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. в атмосфере N_2. TLC (петролейный эфир: этилацетат = 1:1) демонстрировала, что реагирующее вещество 1 было израсходовано, и обнаруживали новые зоны. Смесь концентрировали с получением неочищенного вещества. Смесь очищали с помощью MPLC (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 10:1, 5:1) с получением соединения 3 (45 г, 90,99 ммоль, выход 80,31%) в виде коричневого твердого вещества. TLC: (петролейный эфир: этилацетат = 1:1), Rf = 0,24.

[001284] К раствору соединения 3 (45 г, 90,99 ммоль, 1 экв.) в THF (400 мл) добавляли HCl (5 M, 90,99 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. TLC (петролейный эфир: этилацетат = 0:1) демонстрировала, что выявлено требуемое вещество. Реакционную смесь разбавляли с помощью 50 мл воды и экстрагировали с помощью 90 мл EtOAc (30 мл * 3). В объединенные водные слои добавляли 2 н. водн. NaOH до pH >11 и их экстрагировали с помощью DCM (50 мл * 3), объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения 4 (23 г, неочищенного) в виде желтого твердого вещества. TLC (петролейный эфир: этилацетат = 0:1), Rf = 0,01.

[001285] К раствору соединения 4 (23 г, 91,17 ммоль, 1 экв.) в MeCN (800 мл) добавляли NaH (7,29 г, 182,34 ммоль, чистота 60%, 2 экв.), смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин., затем добавляли соединение 1E (47,01 г, 109,41 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. LCMS демонстрировала, что соединение 4 было израсходовано, и обнаруживали требуемое вещество. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью DCM (100 мл), фильтрат концентрировали с

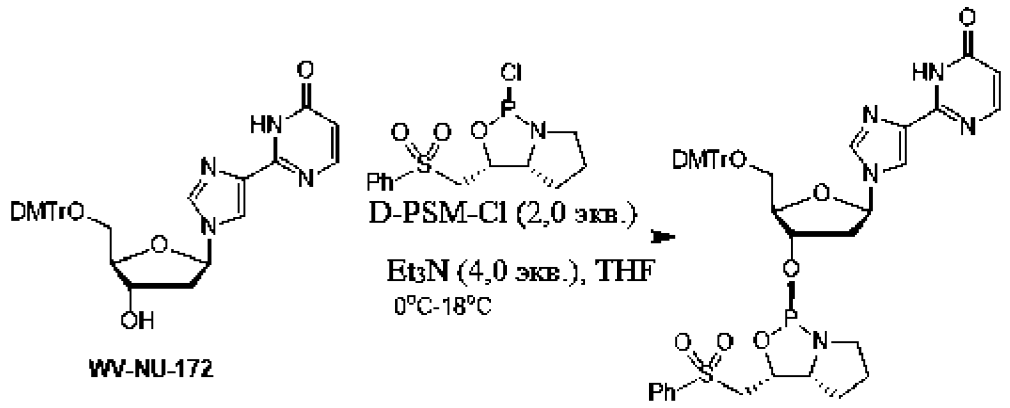
получением неочищенного вещества. Смесь очищали с помощью MPLC (SiO_2, DCM: MeOH = 20:1) с получением соединения 6 (30 г, неочищенного) в виде желтого масла. LCMS: (M+H+): 645,3. TLC (DCM: MeOH = 20:1), Rf = 0,24.

[001286] К раствору соединения 6 (30 г, 46,48 ммоль, 1 экв.) в MeOH (600 мл) добавляли Pd/C (6, 46,48 ммоль, чистота 10%, 1 экв.) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували с помощью H_2 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) при 15°C в течение 12 ч. LCMS демонстрировала, что соединение 6 было израсходовано, и обнаруживали требуемая масса. Смесь фильтровали и концентрировали с получением соединения 7 (25 г, неочищенного) в виде желтого масла. LCMS: (M+H+): 555,2.

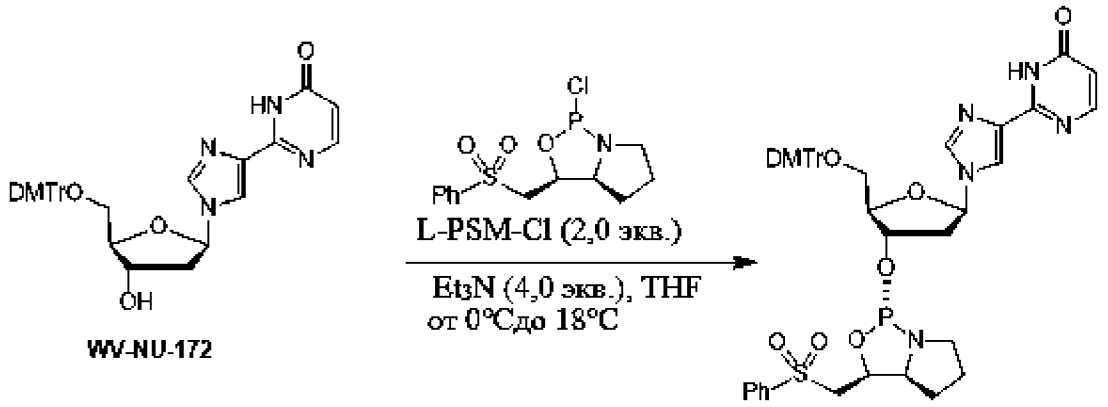
[001287] Получали раствор соединения 7 (2 г, 3,60 ммоль, 1 экв.) в аммиаке (200 мл), смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. LCMS демонстрировала, что соединение 7 было израсходовано. Смесь концентрировали с получением соединения 8 (1 г, 3,59 ммоль, выход 99,79%) в виде желтого масла. Получали раствор соединения 7 (25 г, 45,02 ммоль, 1 экв.) в аммиаке (1000 мл), смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. LCMS демонстрировала, что соединение 7 было израсходовано. Смесь концентрировали с получением неочищенного вещества. Смесь очищали с помощью MPLC (SiO2, дихлорметан: метанол = 20; 1,10:1,5:1) с получением соединения 8 (11 г, 39,53 ммоль, выход 87,82%) в виде желтого масла. LCMS: (M+H+): 279,1. TLC: (дихлорметан: метанол = 10:1), Rf = 0,15.

[001288] Получали раствор соединения 8 (5 г, 17,97 ммоль, 1 экв.) в пиридине (60 мл) и к смеси добавляли DMTCl (6,39 г, 18,87 ммоль, 1,05 экв.), раствор перемешивали при 20°C в течение 1,5 ч. LCMS демонстрировала, что соединение 8 было израсходовано, и обнаруживали требуемое вещество. В смесь добавляли MeOH (10 мл) и концентрировали с получением неочищенного вещества. Смесь очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18 250 * 70 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40% – 65%, 20 мин.) с получением WV-NU-172 (2,5 г, 4,31 ммоль, выход 23,96%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 11,74 (br s, 1H), 8,23–8,03 (m, 2H), 7,97–7,80 (m, 1H), 7,39–7,33 (m, 2H), 7,31–7,16 (m, 7H), 6,85 (br dd, J = 5,4, 8,5 Гц, 4H), 6,17 (br t, J = 6,0 Гц, 2H), 5,39 (br d, J = 4,1 Гц, 1H), 4,33 (br s, 1H), 3,96 (br d, J = 3,8 Гц, 1H), 3,71 (d, J = 3,8 Гц, 6H), 3,17–3,12 (m, 2H), 2,42–2,22 (m, 1H). LCMS: (M-H+): 579,3.

[001289] Амидиты WV-NU-172 можно получать с использованием различных технологий в соответствии с настоящим изобретением. Например, в некоторых вариантах осуществления амидиты получают, как описано ниже.

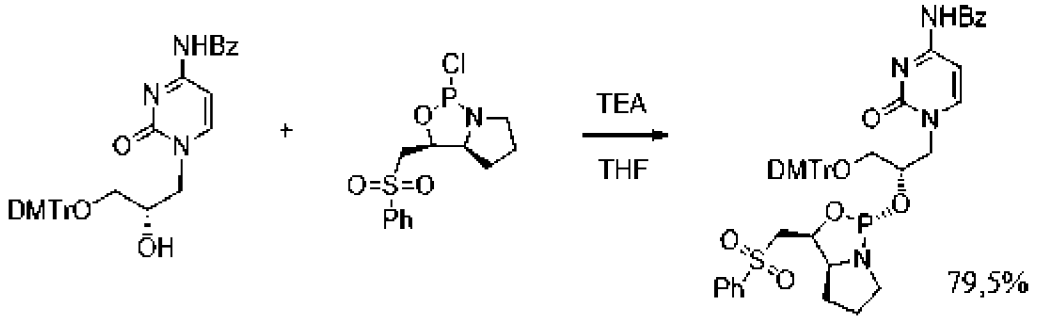


[001290] Нуклеозиды WV-NU-172 (1,9 г, 3,27 ммоль, 1,0 экв.) в трехгорлой колбе объемом 250 мл подвергали азеотропной перегонке с безводным толуолом (30 мл) и высушивали в течение 48 ч. в высоком вакууме. В колбу добавляли безводный THF (10 мл) в атмосфере аргона и раствор охлаждали до -10°C. В реакционную смесь добавляли триэтиламин (4,0 экв.) с последующим добавлением раствора D-PSM-Cl (0,9 M) (2,0 экв.) в течение периода, составляющего 10 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и прогресс реакции отслеживали с помощью HPLC. После использования исходного материала реакционную смесь гасили путем добавления воды и высушивали путем добавления молекулярного сита. Реакционную смесь фильтровали через пробирку из фриттованного стекла. Реакционную колбу и осадок промывали безводным THF (25 мл). Полученный фильтрат собирали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO2, 40-100% этилацетата в гексанах) с получением амидита D-PSM-WV-NU-172 в виде грязно-белого твердого вещества (1,6 г, выход 57%). ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ = 154,34. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,95–7,88 (m, 3H), 7,86 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,62 (tt, *J* = 7,3, 1,3 Гц, 1H), 7,54–7,48 (m, 2H), 7,43–7,38 (m, 2H), 7,34–7,27 (m, 4H), 7,26–7,20 (m, 1H), 6,85 (ddq, *J* = 8,4, 3,1, 1,8 Гц, 4H), 6,31 (dd, *J* = 6,6, 1,4 Гц, 1H), 6,04 (dd, *J* = 7,9, 5,5 Гц, 1H), 5,07 (dt, *J* = 7,4, 5,5 Гц, 1H), 4,79 (ddd, *J* = 8,2, 5,3, 2,5 Гц, 1H), 4,18 (td, *J* = 4,2, 2,2 Гц, 1H), 3,82–3,74 (m, 8H), 3,68 (ddd, *J* = 9,7, 5,5, 2,7 Гц, 1H), 3,58–3,47 (m, 2H), 3,40 (dd, *J* = 14,4, 5,3 Гц, 1H), 3,30 (qd, *J* = 10,4, 4,2 Гц, 2H), 3,20 (ddd, *J* = 10,3, 4,0, 1,6 Гц, 1H), 2,56 (ddd, *J* = 13,5, 5,6, 2,3 Гц, 1H), 2,47 (ddd, *J* = 13,6, 8,0, 5,8 Гц, 1H), 1,96–1,81 (m, 4H), 1,72–1,65 (m, 1H), 1,18–1,11 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ 161,36, 158,64, 154,95, 152,50, 144,40, 139,41, 136,49, 135,47, 135,45, 135,06, 134,06, 130,09, 130,01, 129,35, 128,10, 128,03, 127,99, 127,97, 126,99, 119,43, 113,68, 113,28, 113,26, 86,71, 85,97, 85,95, 74,47, 74,41, 74,03, 73,94, 67,99, 66,33, 66,31, 63,12, 58,01, 57,99, 55,25, 46,79, 46,56, 41,15, 41,12, 27,37, 26,01, 25,99, 25,63. LCMS: $C_{45}H_{46}N_5O_9PS$ ($M\text{-}H^+$): 865,04.



[001291] Нуклеозиды WV-NU-172 (0,9 г) преобразовывали в амидит L-PSM-WV-NU-172 (510 мг, выход 45%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ = 153,78. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,94–7,87 (m, 3H), 7,86 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,62 (tt, *J* = 7,3, 1,4 Гц, 1H), 7,53–7,47 (m, 2H), 7,42–7,36 (m, 2H), 7,34–7,27 (m, 4H), 7,26–7,20 (m, 1H), 6,85 (ddq, *J* = 8,4, 3,1, 1,8 Гц, 4H), 6,31 (dd, *J* = 6,6, 1,3 Гц, 1H), 6,03 (dd, *J* = 7,9, 5,4 Гц, 1H), 5,07 (dt, *J* = 7,4, 5,5 Гц, 1H), 4,79 (ddd, *J* = 8,2, 5,3, 2,5 Гц, 1H), 4,19 (td, *J* = 4,2, 2,2 Гц, 1H), 3,82–3,72 (m, 8H), 3,68 (ddd, *J* = 9,7, 5,5, 2,7 Гц, 1H), 3,58–3,47 (m, 2H), 3,40 (dd, *J* = 14,4, 5,3 Гц, 1H), 3,30 (qd, *J* = 10,4, 4,3 Гц, 2H), 3,20 (ddd, *J* = 10,2, 4,0, 1,6 Гц, 1H), 2,56 (ddd, *J* = 13,5, 5,6, 2,3 Гц, 1H), 2,46 (ddd, *J* = 13,6, 8,0, 5,8 Гц, 1H), 1,95–1,80 (m, 4H), 1,72–1,64 (m, 1H), 1,17–1,10 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ 161,49, 158,77, 155,08, 152,63, 144,53, 139,54, 136,61, 135,60, 135,57, 135,18, 134,19, 130,22, 129,48, 128,22, 128,12, 128,10, 127,12, 119,56, 113,81, 113,41, 113,39, 86,84, 86,09, 86,08, 74,60, 74,54, 74,16, 74,07, 68,12, 66,46, 66,43, 63,25, 58,14, 58,12, 55,37, 46,92, 46,69, 41,28, 41,25, 27,50, 26,14, 26,12, 25,76. LCMS: $C_{45}H_{46}N_5O_9PS$ ($M-H^+$): 865,04.

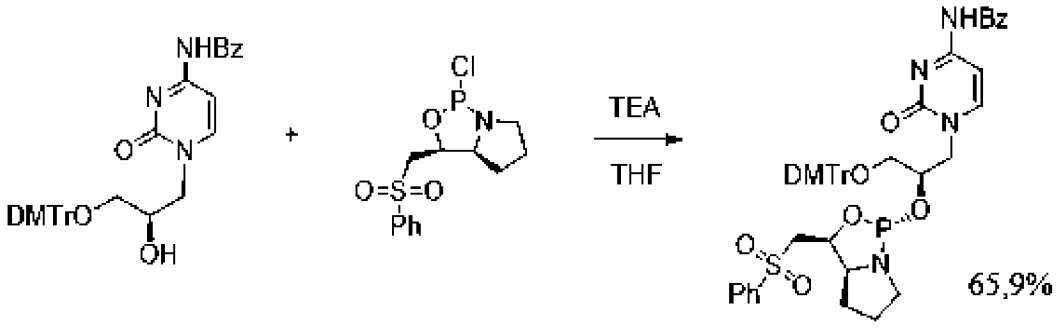
[001292] **Синтез N-(1-((S)-3-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-2-(((1S,3S,3aS)-3-((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)пропил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)бензамида**



[001293] К раствору сухого N-[1-[(2S)-3-[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]-2-гидроксипропил]-2-оксопиримидин-4-ил]бензамида (4,79 г, 8,1 ммоль) в THF (48 мл) добавляли триэтиламин (6,1 мл, 43,73 ммоль). По каплям добавляли (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-

c][1,3,2]оксазафосфол (0,9 *M* в THF, 16,2 мл, 14,58 ммоль). Грязно-белую взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (146 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (1,94 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 20-100% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 5% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневой пены (5,63 г, выход 79,5%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,62 (bs, 1H), 7,93–7,86 (m, 2H), 7,85–7,81 (m, 2H), 7,60 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,56 (tt, J = 7,6, 1,2 Гц,, 1H), 7,51 (tt, J = 7,9, 1,6 Гц, 2H), 7,47 (dt, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H), 7,42 (tt, J = 8,1, 1,6 Гц, 3H), 7,35 (dd, J = 8,9, 2,1 Гц, 4H), 7,30 (t, J = 7,7 Гц, 3H), 7,21 (tt, J = 7,4, 1,3 Гц, 1H), 6,85 (dd, J = 8,9, 1,5 Гц, 4H), 5,09 (q, J = 6,3 Гц, 1H), 4,59–4,52 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 13,4, 3,3 Гц, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,71–3,62 (m, 1H), 3,57 (dd, J = 13,4, 9,1 Гц, 1H), 3,43 (dd, J = 14,3, 6,8 Гц, 1H), 3,39–3,33 (m, 1H), 3,30 (dd, J = 14,6, 6,1 Гц, 1H), 3,18 (qd, J = 9,9, 4,7 Гц, 2H), 3,01 (qd, J = 10,0, 4,4 Гц, 1H), 1,81–1,67 (m, 2H), 1,67–1,59 (m, 1H), 1,12–1,04 (m, 1H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 154,61; MS (ESI), 873,94 $[M-H]^-$.

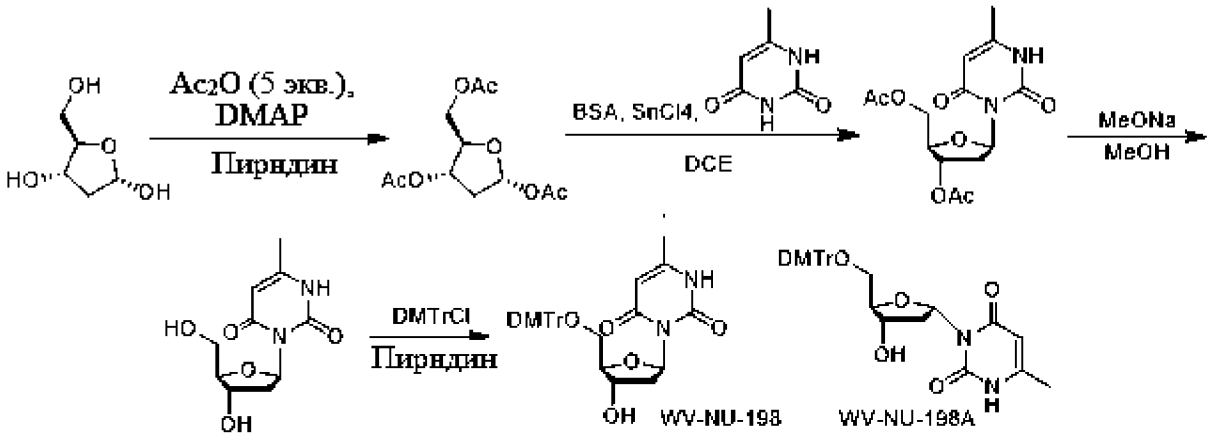
[001294] Синтез N-(1-((R)-3-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-2-(((1S,3S,3aS)-3-((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)пропил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)бензамида



[001295] К раствору сухого N-[1-[(2R)-3-[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]-2-гидроксипропил]-2-оксопиримидин-4-ил]бензамида (4,81 г, 8,13 ммоль) в THF (48 мл) добавляли триэтиламин (6,12 мл, 43,91 ммоль). По каплям добавляли (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол (0,9 *M* в THF, 16,3 мл, 14,64 ммоль). Грязно-белую взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. TLC и LCMS демонстрировали завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (146 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (1,94 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат

концентрировали с получением неочищенного продукта в виде светло-коричневой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 20-100% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 5% триэтиламина) в качестве градиента. Первая половина фракций основного пика все еще не была чистой, ее очищали снова с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 30-100% DCM в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 2,5% триэтиламина) в качестве градиента. Чистые фракции, содержащие требуемый продукт, из двух колонок объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневатой грязно-белой пены (4,69 г, выход 65,9%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (bs, 1H), 7,96 (dt, J = 7,2, 1,3 Гц, 2H), 7,91–7,84 (m, 2H), 7,66–7,57 (m, 3H), 7,56–7,46 (m, 7H), 7,39–7,33 (m, 4H), 7,29 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,21 (tt, J = 7,4, 1,3 Гц, 1H), 6,87–6,81 (m, 4H), 5,08 (q, J = 6,2 Гц, 1H), 4,59 (tdd, J = 12,1, 8,9, 4,1 Гц, 1H), 4,32 (dd, J = 13,4, 3,2 Гц, 1H), 3,791 (s, 3H), 3,789 (s, 3H), 3,78–3,73 (m, 1H), 3,58 (dd, J = 13,4, 8,9 Гц, 1H), 3,48 (dd, J = 14,3, 6,4 Гц, 1H), 3,46–3,39 (m, 1H), 3,30 (dd, J = 14,2, 6,4 Гц, 1H), 3,23 (dd, J = 10,0, 3,7 Гц, 1H), 3,17 (dd, J = 10,0, 5,4 Гц, 1H), 3,07–2,98 (m, 1H), 1,85–1,70 (m, 2H), 1,69–1,63 (m, 1H), 1,08 (dq, J = 11,7, 9,5 Гц, 1H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 154,17; MS (ESI), 873,94 $[M-H]^-$.

[001296] Синтез 3-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (WV-NU-198) и 3-((2S,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (WV-NU-198A)



[001297] Стадия 1. К раствору (2S,4S,5R)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2,4-диола (50 г, 372,77 ммоль, 1 экв.) в пиридине (300 мл) добавляли DMAP (4,55 г, 37,28 ммоль, 0,1 экв.) при 15°C и по каплям Ac_2O (190,28 г, 1,86 моль, 174,57 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Пиридин удаляли с помощью роторных испарителей и остаток выпаривали совместно с толуолом (2 * 50 мл). Остаток разбавляли с помощью DCM (300 мл) и промывали с помощью 1 M HCl (100 мл) и затем насыщ.

$NaHCO_3$ (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, (2R,4S,5R)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,4-диилдиацетата (95 г, 365,05 ммоль, выход 97,93%), в виде белого твердого вещества.

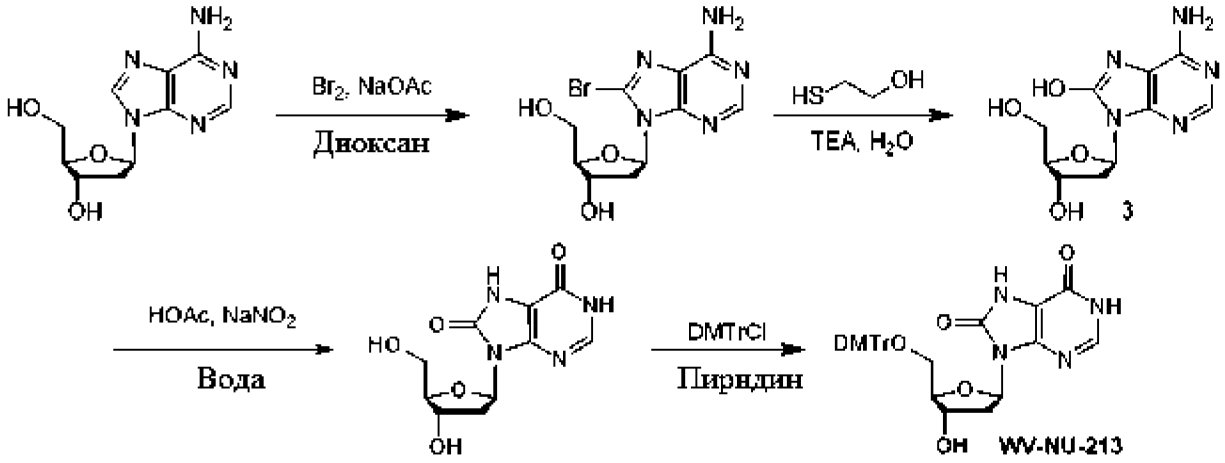
[001298] **Стадия 2**. Раствор (2R,4S,5R)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,4-диилдиацетата (14,54 г, 115,28 ммоль, 1,5 экв.), находящийся в атмосфере аргона, растворяли в DCE (300 мл), добавляли BSA (46,90 г, 230,56 ммоль, 56,99 мл, 3 экв.), смесь перемешивали при 80°C в течение 0,5 ч., пока смесь не становилась прозрачной, и при энергичном перемешивании 6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (20 г, 76,85 ммоль, 1 экв.) в DCE (150 мл) и затем $SnCl_4$ (22,02 г, 84,54 ммоль, 9,88 мл, 1,1 экв.) по каплям добавляли к слегка желтоватому раствору при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью 45 мл DCM (15 мл * 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением ((2R,3S,5R)-3-ацетокси-5-(4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилацетата (20 г, 61,29 ммоль, выход 79,75%) в виде белого твердого вещества. LCMS $(M-H)^-$: 325,1.

[001299] **Стадия 3.** К раствору ((2R,3S,5R)-3-ацетокси-5-(4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилацетата (16 г, 49,03 ммоль, 1 экв.) в MeOH (160 мл) добавляли NaOMe (6,62 г, 122,59 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления NH_4Cl (400 мг) и затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением 3-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (8 г, 33,03 ммоль, выход 88,89%) в виде белого твердого вещества. LCMS: $(M-H^+)$: 241.0.

[001300] **Стадия 4.** К раствору 3-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (4 г, 16,51 ммоль, 1 экв.) в пиридине (90 мл) добавляли DMTCl (6,71 г, 19,82 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (100 мл * 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 0:1) и повторно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Titank C18 Bulk 250 * 70мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 46% – 66%, 20 мин. при 100 мл/мин.) с

получением 3-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (WV-NU-198) (0,83 г, выход 9,23%) в виде белого твердого вещества и 3-((2S,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (WV-NU-198A) (1,65 г, выход 18,35%) в виде белого твердого вещества. WV-NU-198: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 11,15–10,94 (m, 1H), 7,53–7,34 (m, 2H), 7,31–7,18 (m, 6H), 6,96–6,79 (m, 4H), 6,63–6,54 (m, 1H), 5,50–5,40 (m, 1H), 5,15–5,01 (m, 1H), 4,35–4,21 (m, 1H), 3,90–3,80 (m, 1H), 3,74 (d, *J* = 1,8 Гц, 6H), 3,40–3,29 (m, 1H), 3,27–3,12 (m, 1H), 3,10–2,96 (m, 1H), 2,14–1,89 (m, 4H); LCMS: (M-H$^+$): 543,2. WV-NU-198A: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 11,10–10,89 (m, 1H), 7,59–7,43 (m, 2H), 7,42–7,29 (m, 6H), 7,26–7,17 (m, 1H), 6,95–6,81 (m, 4H), 6,14–6,02 (m, 1H), 5,81–5,71 (m, 1H), 5,39–5,31 (m, 1H), 4,92–4,76 (m, 1H), 3,79–3,68 (m, 6H), 3,65 (br s, 1H), 3,56–3,49 (m, 1H), 3,45–3,40 (m, 1H), 3,37–3,29 (m, 1H), 2,76 (br t, *J* = 11,9 Гц, 1H), 2,67–2,59 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,99–1,92 (m, 3H), 1,55–1,40 (m, 1H); LCMS: (M-H$^+$): 543,2.

[001301] Синтез 9-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)-7,9-дигидро-1H-пурин-6,8-диона (WV-NU-213)



[001302] Стадия 1. Для двух партий: К раствору (2R,3S,5R)-5-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (50 г, 199,01 ммоль, 1 экв.) в диоксане (400 мл) и буфере AcONa (0,5 М, 1,87 л, 4,71 экв.) (pH 4,3) по каплям при перемешивании добавляли раствор Br_2 (38,16 г, 238,81 ммоль, 12,31 мл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Две партии объединяли для обработки. К смеси добавляли конц. $Na_2S_2O_5$ до исчезновения красного цвета. Смесь нейтрализовали до pH 7,0 с помощью 0,5 М NaOH. Когда осаждалось белое твердое вещество, остаток выпаривали. Твердое вещество отфильтровывали, промывали холодным 1,4-диоксаном (50 мл) и высушивали в высоком вакууме с получением (2R,3S,5R)-5-(6-амино-8-бром-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (110 г, 333,19 ммоль, выход 83,71%) в виде

желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 8,22–7,98 (m, 1H), 7,53 (br s, 2H), 6,29 (dd, J = 6,5, 7,9 Гц, 1H), 5,35 (br d, J = 12,3 Гц, 2H), 4,58–4,38 (m, 1H), 3,95–3,82 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 4,5, 11,9 Гц, 1H), 3,48 (br dd, J = 4,5, 11,7 Гц, 1H), 3,36 (br s, 1H), 3,24 (ddd, J = 6,1, 7,8, 13,4 Гц, 1H), 2,19 (ddd, J = 2,6, 6,4, 13,1 Гц, 1H); LCMS: (M+H+): 330,14.

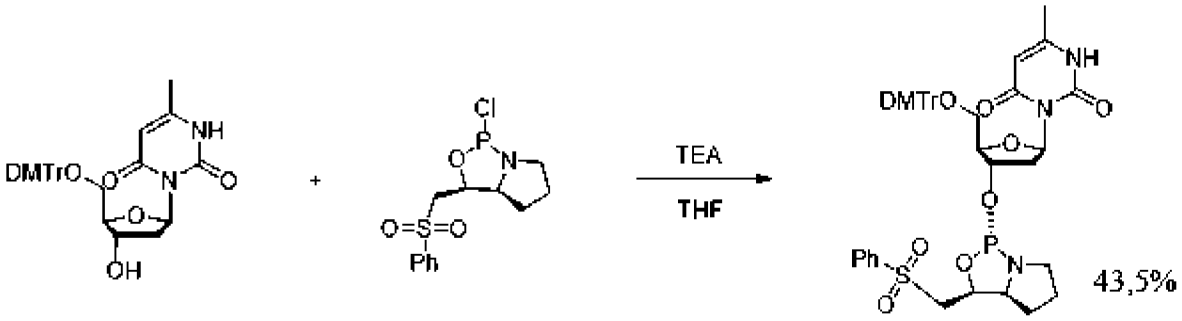
[001303] **Стадия 2**. Для двух партий: Раствор (2R,3S,5R)-5-(6-амино-8-бром-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (55 г, 166,60 ммоль, 1 экв.), 2-МЕРКАПТОЭТАНОЛА (39,22 г, 501,90 ммоль, 35,01 мл, 3,01 экв.) и TEA (168,58 г, 1,67 моль, 231,88 мл, 10 экв.) в воде (1500 мл) перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью MPLC (дихлорметан: метанол = 5:1, 10:1) с получением 6-амино-9-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-8-ола (65 г, 243,23 ммоль, выход 73,00%) в виде белого твердого вещества. LCMS :(M+H+): 267,24.

[001304] **Стадия 3**. Раствор $NaNO_2$ (15,49 г, 224,52 ммоль, 2 экв.) в воде (60 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 6-амино-9-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-8-ола (30 г, 112,26 ммоль, 1 экв.) в HOAc (1500 мл, чистота 95%). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с DCM (500 мл) при 15°C в течение 5 мин. с получением 9-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-7,9-дигидро-1H-пурин-6,8-диона (22 г, 82,02 ммоль, выход 73,06%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 7,98 (s, 1H), 6,12 (t, *J* = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (td, *J* = 2,8, 5,8 Гц, 1H), 3,79–3,74 (m, 1H), 3,58 (dd, *J* = 5,0, 11,6 Гц, 1H), 3,44 (dd, *J* = 5,3, 11,6 Гц, 1H), 2,96 (ddd, *J* = 6,2, 7,6, 13,3 Гц, 1H), 2,01 (ddd, *J* = 2,8, 6,7, 13,0 Гц, 1H), 1,90 (s, 1H); LCMS: (M+H+): 268,23.

[001305] **Стадия 4**. К раствору 9-((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-7,9-дигидро-1H-пурин-6,8-диона (22 г, 82,02 ммоль, 1 экв.) в пиридине (400 мл) добавляли DMTCl (22,23 г, 65,62 ммоль, 0,8 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 400 мл воды при 15°C и затем разбавляли с помощью 200 мл воды и экстрагировали с помощью 900 мл этилацетата (300 мл * 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, DCM: MeOH = от 1:0 до 0:1). Неочищенный продукт растирали с DCM (300 мл) при 15°C в течение 5 мин. с получением WV-NU-213 (13,67 г, выход 30%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 11,37 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,26–7,14 (m, 7H), 6,80 (dd, *J* = 8,9, 14,5 Гц, 4H), 6,13 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,21 (d, *J* =

4,8 Гц, 1H), 4,48–4,39 (m, 1H), 3,89 (td, *J* = 4,4, 6,4 Гц, 1H), 3,72 (d, *J* = 3,6 Гц, 6H), 3,33 (s, 1H), 3,20–3,03 (m, 2H), 2,96 (td, *J* = 6,5, 12,9 Гц, 1H), 2,15–2,05 (m, 1H); LCMS :(M+H-): 570,59, чистота согласно LCMS: 97,33%.

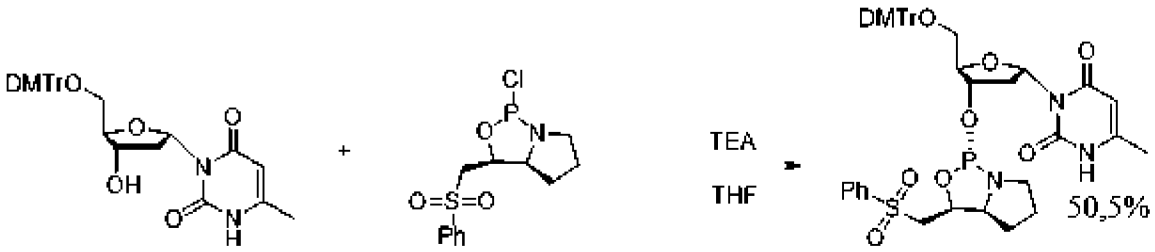
[001306] Синтез 3-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(((1S,3S,3aS)-3-((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона



[001307] К раствору сухого 3-[(2R,4R,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-6-метил-1H-пиримидин-2,4-диона (0,83 г, 1,52 ммоль) в THF (6,5 мл) добавляли триэтиламин (0,47 мл, 3,35 ммоль). Быстро по каплям добавляли (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол (0,43 *M* в THF, 5,32 мл, 2,29 ммоль). Полученный мутный реакционный раствор перемешивали при к. т. в течение 5 ч. TLC демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (14 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (183 мг). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 20-100% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 1% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (0,549 г, выход 43,5%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ 9,50 (s, 1H), 7,89–7,84 (m, 2H), 7,60 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,50 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,46–7,42 (m, 2H), 7,32 (ddd, J = 9,2, 5,6, 2,8 Гц, 4H), 7,22 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,14 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,79–6,73 (m, 4H), 6,71 (dd, J = 8,9, 4,3 Гц, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,93 (q, J = 6,1 Гц, 1H), 4,84 (dq, J = 8,8, 6,2 Гц, 1H), 3,92 (td, J = 6,4, 3,9 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,63 (dq, J = 11,8, 5,9 Гц, 1H), 3,43–3,27 (m, 5H), 2,94 (qd, J = 10,0, 4,1 Гц, 1H), 2,80 (ddd, J = 13,0, 8,2, 4,3 Гц, 1H), 2,26 (ddd, J = 13,6, 9,0, 6,1 Гц, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,83 (dtt, J = 11,9, 7,8, 3,2 Гц, 1H), 1,77–1,68 (m, 1H), 1,66–1,58 (m, 1H), 1,11–1,04 (m, 1H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, хлороформ-d) δ 149,82; MS (ESI), 826,14 $[M-H]^-$.

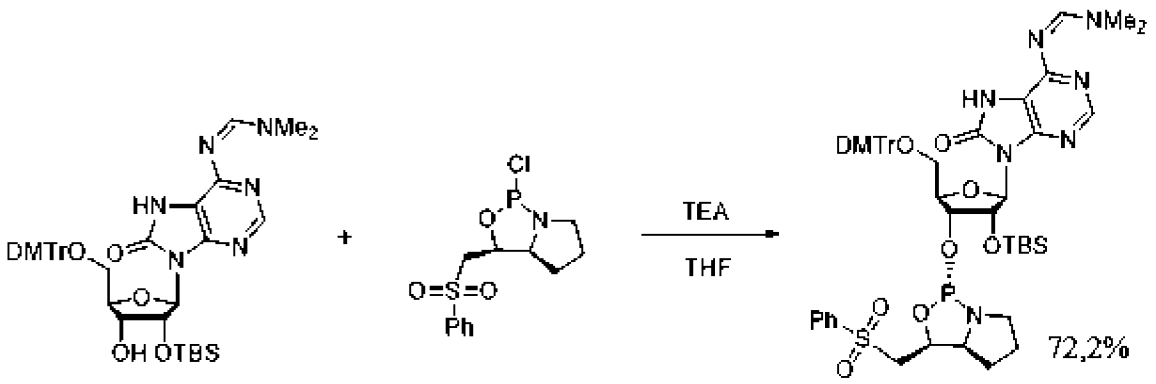
[001308] Синтез 3-((2S,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-

(((1S,3S,3aS)-3-((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона



[001309] К раствору сухого 3-[(2S,4R,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-6-метил-1H-пиримидин-2,4-диона (1,65 г, 3,03 ммоль) в THF (12,5 мл) добавляли триэтиламин (0,93 мл, 6,67 ммоль). Быстро по каплям добавляли (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол (0,43 *M* в THF, 10,6 мл, 4,54 ммоль). Полученный мутный реакционный раствор перемешивали при к. т. в течение 5 ч. TLC демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (27 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (363 мг). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 20-100% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 1% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (1,266 г, выход 50,5%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ 9,07 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 7,8, 1,6 Гц, 2H), 7,64–7,58 (m, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51–7,47 (m, 2H), 7,41–7,36 (m, 4H), 7,25 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,19 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,79 (dd, J = 9,0, 2,2 Гц, 4H), 6,16 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,04 (q, J = 6,0 Гц, 1H), 4,17–4,11 (m, 1H), 3,783 (s, 3H), 3,777 (s, 3H), 3,73–3,62 (m, 3H), 3,58–3,53 (m, 1H), 3,52–3,47 (m, 1H), 3,42 (dd, J = 14,6, 5,4 Гц, 1H), 3,06–2,97 (m, 1H), 2,95–2,88 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 10,3, 4,2 Гц, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,85 (dp, J = 12,2, 4,5 Гц, 1H), 1,78–1,70 (m, 1H), 1,66 (ddt, J = 7,8, 5,5, 2,5 Гц, 1H), 1,61 (dt, J = 13,6, 3,1 Гц, 1H), 1,21–1,11 (m, 1H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, хлороформ-d) δ 148,85; MS (ESI), 826,14 $[M-H]^-$.

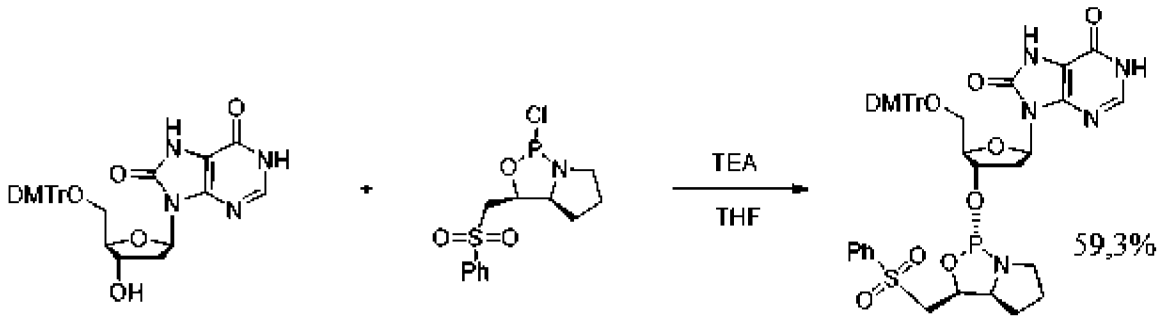
[001310] Синтез (Z)-N'-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-(((1S,3S,3aS)-3-((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)-N,N-диметилформимидамида



[001311] К раствору сухого N'-[9-[(2R,3S,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-8-оксо-7H-пурин-6-ил]-N,N-диметилформамидина (18,0 г, 23,84 ммоль) в THF (135 мл) добавляли триэтиламин (7,31 мл, 52,45 ммоль). Реакционную колбу помещали на водяную баню. Быстро по каплям добавляли (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол (0,43 *M* в THF, 83,17 мл, 35,76 ммоль). Водяную баню убирали. Мутный реакционный раствор перемешивали при к. т. в течение 3 ч. TLC и LCMS демонстрировали, что реакция не была завершена. Добавляли дополнительное количество TEA (1,46 мл, 10,47 ммоль). Также быстро по каплям добавляли дополнительное количество (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфола (0,43 *M* в THF, 16,6 мл, 7,14 ммоль). Перемешивали в течение дополнительных 1 часа. TLC демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой (343 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (4,577 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 20-100% EtOAc в гексанах (каждая подвижная фаза содержала 1% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (17,87 г, выход 72,2%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,72 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,87–7,83 (m, 2H), 7,56–7,52 (m, 1H), 7,49–7,42 (m, 4H), 7,38–7,31 (m, 4H), 7,20 (dd, *J* = 8,4, 6,8 Гц, 2H), 7,17–7,12 (m, 1H), 6,78–6,72 (m, 4H), 5,94 (d, *J* = 5,5 Гц, 1H), 5,34 (t, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,96 (q, *J* = 6,2 Гц, 1H), 4,78 (dt, *J* = 10,8, 4,5 Гц, 1H), 4,01 (q, *J* = 4,4 Гц, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,67 (dq, *J* = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 3,48–3,35 (m, 4H), 3,17 (dd, *J* = 10,2, 4,9 Гц, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,03 (qd, *J* = 9,5, 4,0 Гц, 1H), 1,89–1,81 (m, 1H), 1,78–1,72 (m, 1H), 1,69–1,62 (m, 1H), 1,15–1,06 (m, 1H), 0,81 (s, 9H), -0,02 (s, 3H), -0,14 (s, 3H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, хлороформ-d) δ 152,36; MS (ESI), 1036,85 $[M-H]^-$.

[001312] Синтез 9-((2R,4S,5R)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(((1S,3S,3aS)-3-((фенилсульфонил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-

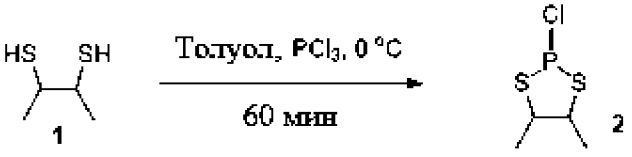
c][1,3,2]оксазафосфол-1-ил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)-7,9-дигидро-1H-пурин-6,8-диона



[001313] К раствору сухого 9-[(2R,4R,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]-1,7-дигидропурин-6,8-диона (6,0 г, 10,52 ммоль) в THF (90 мл) добавляли триэтиламин (3,08 мл, 22,08 ммоль). Быстро по каплям добавляли (3S,3aS)-3-(бензолсульфонилметил)-1-хлор-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазафосфол (0,89 *M* в THF, 18,9 мл, 16,82 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часа. LCMS демонстрировала, что степень превращения составляла около 67%. Перемешивали в течение дополнительных 6 часа. TLC демонстрировала незначительное количество исходного материала. Реакционную смесь гасили водой (113 мкл). Добавляли безводный $MgSO_4$ (1,51 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде грязно-белой пены. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с применением 0-100% ACN в ACN (каждая подвижная фаза содержала 5% триэтиламина) в качестве градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белой пены (5,32 г, выход 59,3%). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ 11,42 (s, 2H), 7,88–7,81 (m, 3H), 7,60 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,25–7,14 (m, 7H), 6,79 (dd, J = 18,2, 8,5 Гц, 4H), 6,11 (dd, J = 8,1, 4,6 Гц, 1H), 5,10–5,00 (m, 2H), 3,86–3,79 (m, 2H), 3,73–3,69 (m, 6H), 3,69–3,65 (m, 1H), 3,58 (dt, J = 9,6, 5,3 Гц, 1H), 3,24 (dd, J = 14,3, 7,6 Гц, 1H), 3,11 (dd, J = 10,4, 3,8 Гц, 1H), 3,08–3,03 (m, 1H), 2,85 (dt, J = 13,2, 6,1 Гц, 1H), 2,81–2,73 (m, 1H), 2,60 (qd, J = 9,8, 3,9 Гц, 1H), 2,27 (dt, J = 14,1, 7,4 Гц, 1H), 1,63–1,50 (m, 2H), 1,11 (q, J = 10,2, 9,7 Гц, 1H); ^{31}P ЯМР (243 МГц, DMSO-d6) δ 144,02; MS (ESI), 852,62 $[M-H]^-$.

[001314] Получение дополнительных соединений в качестве примеров, применимых для получения олигонуклеотидов, описано ниже.

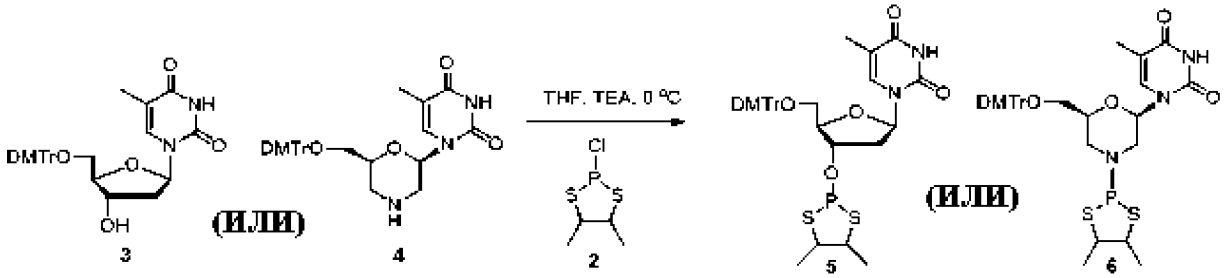
[001315] Общая экспериментальная процедура (A) для хлорсодержащего реагента (2)



[001316] Дитиол (360 ммоль) растворяли в толуоле (720 мл) в атмосфере аргона (одногорлая колба объемом 3000 мл) затем добавляли 4-метилморфолин (35,4 мл, 792 ммоль). Данную смесь добавляли по каплям с помощью канюли в течение 30 мин. в ледяной раствор трихлорида фосфора (720 мл, 396 ммоль) в толуоле (720 мл) в атмосфере аргона. После нагревания до комнатной температуры в течение 1 ч. смесь осторожно фильтровали под вакуумом/в атмосфере аргона. Полученный фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания (продувая с помощью Ar), затем высушивали в высоком вакууме в течение 2 ч. Полученное неочищенное соединение выделяли в виде вязкого масла, которое растворяли в THF с получением 1 М стокового раствора, и данный раствор применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[001317] Данные для 2: синтезированное из соединения 1 в соответствии с общей процедурой А. ^{31}P ЯМР (243 МГц, THF-$CDCl_3$, 1:2) δ 168,77, 161,4.

[001318] Общая экспериментальная процедура (B) для мономеров (5 и 6)



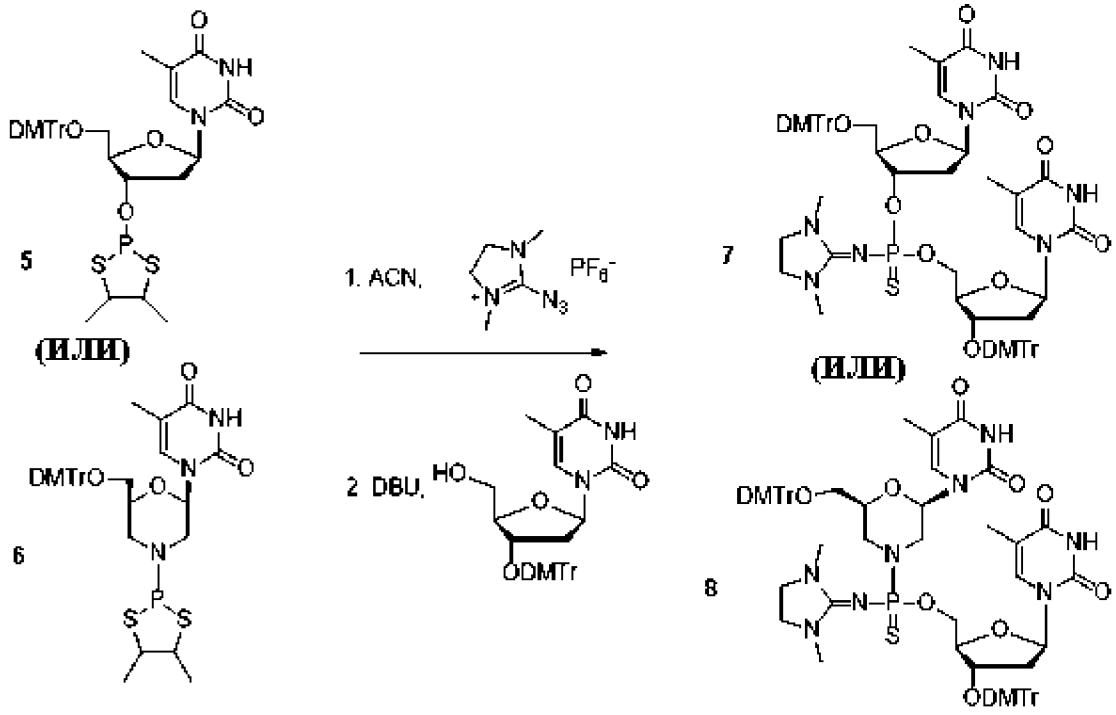
[001319] 5'-ODMTr-защищенный нуклеозид 3 или 4 (6,9 ммоль) высушивали в трехгорлой круглодонной колбе объемом 250 мл путем выпаривания совместно с безводным толуолом (50 мл), затем в высоком вакууме в течение 18 ч. Высушенный нуклеозид растворяли в сухом THF (35 мл) в атмосфере аргона. Затем в реакционную смесь добавляли триэтиламин (24,4 ммоль, 3,5 экв.), затем охлаждали до ~ -10°C. Раствор неочищенного хлорсодержащего реагента в THF (1 М раствор, 2,5 экв., 17,4 ммоль) добавляли в вышеуказанную смесь с помощью канюли в течение ~5 мин., затем постепенно нагревали до комнатной температуры в течение приблизительно 1 ч. LCMS демонстрировала, что исходный материал был израсходован. Реакционную смесь осторожно фильтровали под вакуумом/в атмосфере аргона и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желтой пены, которую дополнительно высушивали в высоком вакууме в течение ночи. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле [колонку предварительно деактивировали с применением ацетонитрила, затем этилацетата (5% TEA), и затем уравновешивали с применением смеси этилацетат-гексаны] с применением этилацетата и гексана в качестве элюентов.

[001320] Стерически неупорядоченный (Rp/Sp) мономер 5: выход 86%. Реакцию

осуществляли с применением нуклеозида 3 и хлорсодержащего реагента 2 согласно общей процедуре B. ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 171,62, 155,50, 146,84, 146,17; MS (ES) масса/заряд, рассчитанное для $C_{35}H_{39}N_2O_7PS_2$ $[M+K]^+$ 733,16, наблюдаемое: 733,40 $[M+K]^+$.

[001321] Стерически неупорядоченный (Rp/Sp) мономер 6: выход 73%. Реакцию осуществляли с применением нуклеозида 4 и хлорсодержащего реагента 2 согласно общей процедуре B. ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 121,87, 106,20, 93,58, 92,99; MS (ES) масса/заряд, рассчитанное для $C_{35}H_{40}N_3O_6PS_2$ $[M+K]^+$ 773,28, наблюдаемое: 773,70 $[M+K]^+$.

[001322] Общая экспериментальная процедура (C) для димеров PS-PN (7 и 8)

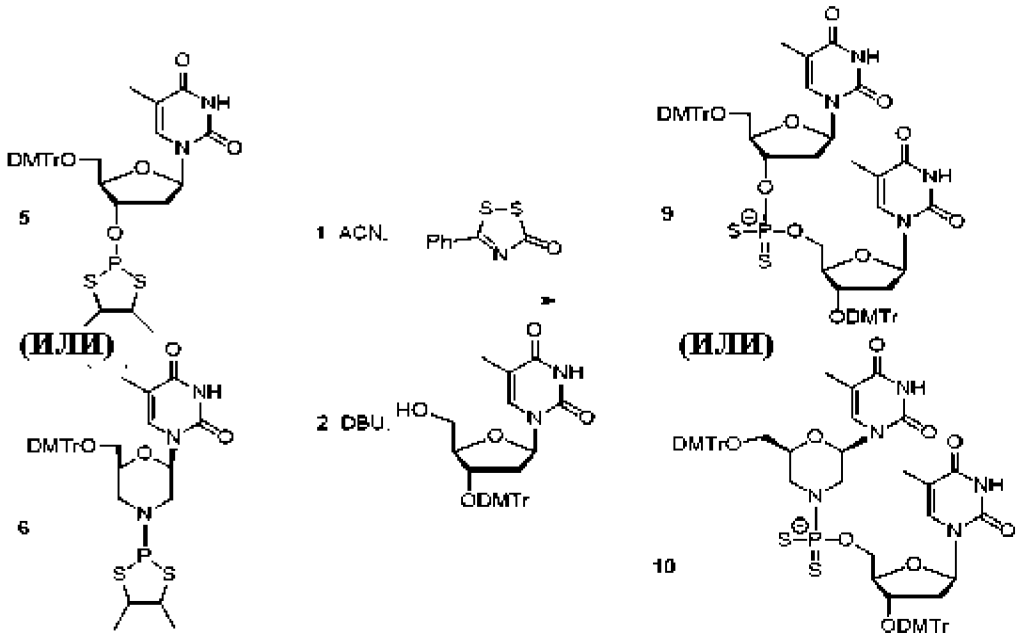


[001323] В перемешиваемый раствор мономера 5 или 6 (0,10 ммоль, 2 экв., предварительно высушенного путем совместного выпаривания с сухим ацетонитрилом и выдерживания его под вакуумом в течение как минимум 12 ч.) в сухом ацетонитриле (0,5 мл) добавляли раствор гексафторфосфата 2-азидо-1,3-диметилимидазолиния (0,11 ммоль, 2,25 экв.) в ацетонитриле (0,2 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин., затем добавляли DMTr-защищенный спирт (0,05 ммоль, предварительно высушенный путем совместного выпаривания с сухим ацетонитрилом и выдерживания его под вакуумом в течение как минимум 12 ч.) в сухом ацетонитриле (0,25 мл) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,23 ммоль, 5 экв., 0,23 мл 1 М раствора в сухом ацетонитриле). Реакцию отслеживали и анализировали с помощью LCMS. Приблизительное время завершения реакции 10-20 мин.

[001324] Стерически неупорядоченный димер 7: реакцию осуществляли с применением 5 согласно общей процедуре C. MS (ES) масса/заряд, рассчитанное для $C_{67}H_{72}N_7O_{14}PS$ $[M+K]^+$ 1300,42, наблюдаемое: 1300,70 $[M + K]^+$.

[001325] Стереомерно чистый (Rp) димер 8: реакцию осуществляли с применением 6 согласно общей процедуре C. MS (ES) масса/заряд, рассчитанное для $C_{67}H_{73}N_8O_{13}PS$ $[M+K]^+$ 1299,44, наблюдаемое: 1299,65 $[M + K]^+$.

[001326] Общая экспериментальная процедура (D) для PS-PS димеров (9 и 10)



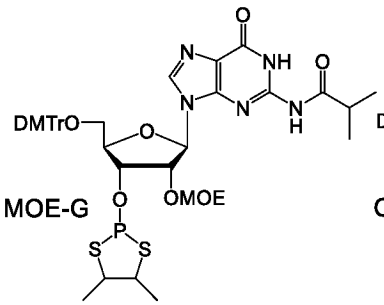
[001327] В перемешиваемый раствор мономера 5 или 6 (0,10 ммоль, 2 экв., предварительно высушенного путем совместного выпаривания с сухим ацетонитрилом и выдерживания его под вакуумом в течение как минимум 12 ч.) в сухом ацетонитриле (0,5 мл) добавляли раствор 5-фенил-3H-1,2,4-дитиазол-3-она (0,12 ммоль, 2,5 экв., 0,2 М) в ацетонитриле в атмосфере аргона при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин., затем добавляли DMTr-защищенный спирт (0,05 ммоль, 1 экв., предварительно высушенный путем совместного выпаривания с сухим ацетонитрилом и выдерживания его под вакуумом в течение как минимум 12 ч.) в сухом ацетонитриле (0,2 мл) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,23 ммоль, 5 экв., 1 М раствор в сухом ацетонитриле). Затем, как только реакция была завершена (отслеживали с помощью LCMS), реакционную смесь анализировали с помощью LCMS.

[001328] Димер 9: реакцию осуществляли с применением мономера 5 в соответствии с общей процедурой D. Время завершения реакции приблизительно 30 мин. MS (ES) масса/заряд, рассчитанное для $C_{62}H_{62}N_4O_{14}PS_2$ $[M]^-$: 1181,34, наблюдаемое: 1181,66 $[M]^-$.

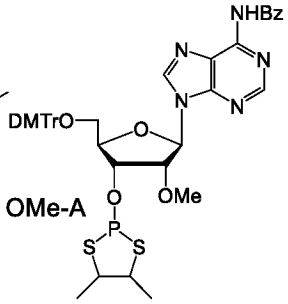
[001329] Димер 10: реакцию осуществляли с применением мономера 6 согласно общей процедуре D. Время завершения реакции приблизительно 20 ч. MS (ES)

масса/заряд, рассчитанное для $C_{62}H_{63}N_5O_{13}PS_2$ $[M]^-$ 1180,36, наблюдаемое: 1180,71 $[M]^-$.

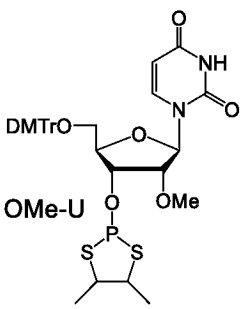
[001330] В качестве примеров получали дополнительные применимые соединения.



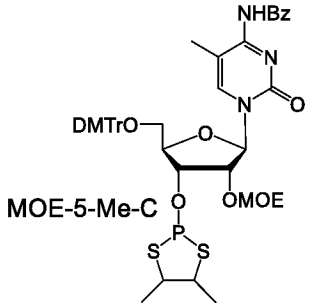
451



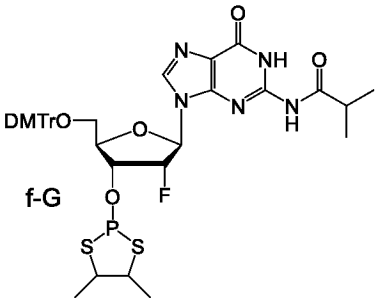
452



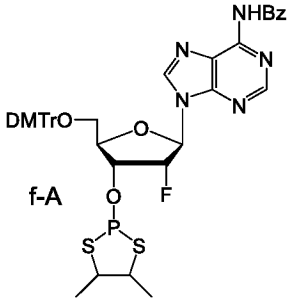
453



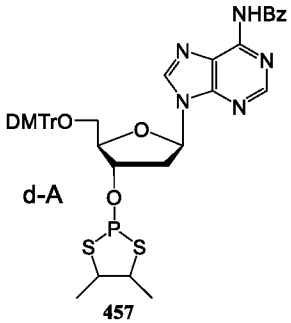
454



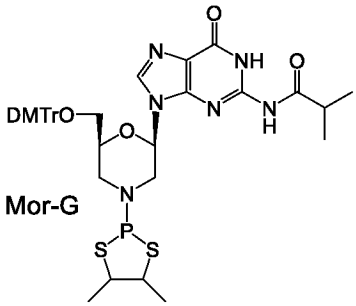
455



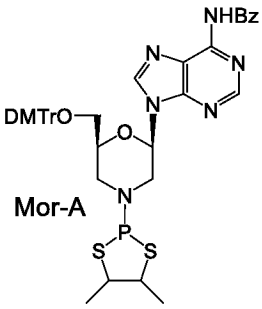
456



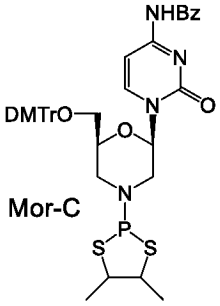
457



458



459



460

[001331] Мономер MOE-G 451: выход 81%. ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 175,14, 158,52, 150,30, 148,81; MS (ES) масса/заряд, рассчитанное для $C_{42}H_{50}N_5O_9PS_2$ $[M+H]^+$: 864,29, наблюдаемое: 864,56 $[M+H]^+$.

[001332] Мономер OMe-A 452: выход 92%. ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 175,65, 159,27, 151,04, 150,10; MS (ES) масса/заряд, рассчитанное для $C_{43}H_{44}N_5O_7PS_2$ $[M+H]^+$: 838,25, наблюдаемое: 838,05 $[M+H]^+$.

[001333] Мономер OMe-U 453: выход 94%. ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 175,09, 162,04, 154,12, 153,58; MS (ES) масса/заряд, рассчитанное для $C_{35}H_{39}N_2O_8PS_2$ $[M + K]^+$: 749,15, наблюдаемое: 749,06 $[M + K]^+$.

[001334] Мономер MOE-5-Me-C 454: выход 91%. ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 175,53, 162,04, 153,78, 153,61; MS (ES) масса/заряд, рассчитанное для $C_{45}H_{50}N_3O_9PS_2$ $[M+H]^+$: 872,28, наблюдаемое: 872,16 $[M+H]^+$.

[001335] Мономер f-G 455: выход 97%. ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 176,88 (d), 161,94

(d), 154,16 (d), 152,48 (d); MS (ES) масса/заряд, рассчитанное для $C_{39}H_{43}FN_5O_7PS_2$ $[M+H]^+$: 808,24, наблюдаемое: 808,65 $[M+H]^+$.

[001336] Мономер f-A 456: выход 99%. ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 177,43 (d), 159,63 (d), 149,76 (d), 149,55 (d); MS (ES) масса/заряд, рассчитанное для $C_{42}H_{41}FN_5O_6PS_2$ $[M+H]^+$: 826,23, наблюдаемое: 826,56 $[M+H]^+$.

[001337] Мономер dA 457: выход 98%. ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 171,85, 154,47, 146,19, 144,48; MS (ES) масса/заряд, рассчитанное для $C_{42}H_{42}N_5O_6PS_2$ $[M + K]^+$: 846,20, наблюдаемое: 846,56 $[M + K]^+$.

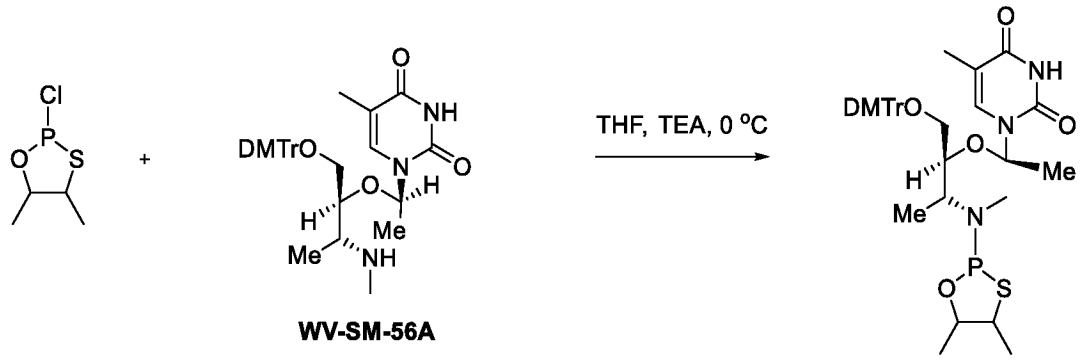
[001338] Мономер Mor-G 458: выход 72%. ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 121,26, 105,98, 93,48, 93,24; MS (ES) масса/заряд, рассчитанное для $C_{39}H_{45}N_6O_6PS_2$$[M + K]^+$: 827,22, наблюдаемое: 827,60 $[M + K]^+$.

[001339] Мономер Mor-A 459: выход 37%. ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 121,87, 106,17, 93,23, 93,05; MS (ES) масса/заряд, рассчитанное для $C_{42}H_{43}N_6O_5PS_2$ $[M + K]^+$: 845,21, наблюдаемое: 845,32 $[M + K]^+$.

[001340] Мономер Mor-C 460: выход 68%. ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 122,34, 106,05, 93,33, 92,6116; MS (ES) масса/заряд, рассчитанное для $C_{41}H_{43}N_4O_6PS_2$ $[M + K]^+$: 821,20, наблюдаемое: 821,54 $[M + K]^+$.

[001341] В некоторых вариантах осуществления сахар является ациклическим. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены технологии, например реагенты (например, фосфорамидиты), условия, способы и т. д., для получения олигонуклеотидов, содержащих циклические сахара. Пример для sm18 описан ниже.

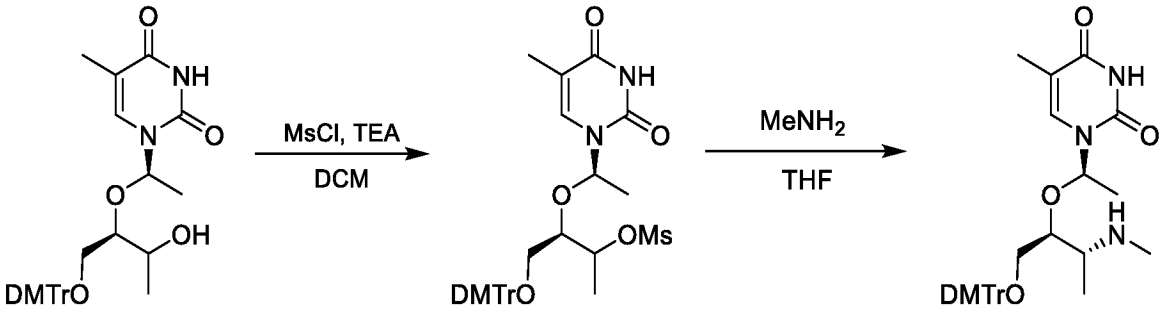
[001342] Определенные ациклические морфолиновые мономеры



WV-SM-56A **801**

[001343] 5'-ODMTr-защищенный морфолиновый нуклеозид (5,05 ммоль) высушивали в трехгорлой круглодонной колбе объемом 100 мл путем выпаривания совместно с безводным толуолом (50 мл), затем в высоком вакууме в течение 18 ч. Высушенный нуклеозид растворяли в сухом THF (25 мл) в атмосфере аргона. Затем в реакционную смесь добавляли триэтиламин (17,6 ммоль, 3,5 экв.), затем охлаждали до ~ -

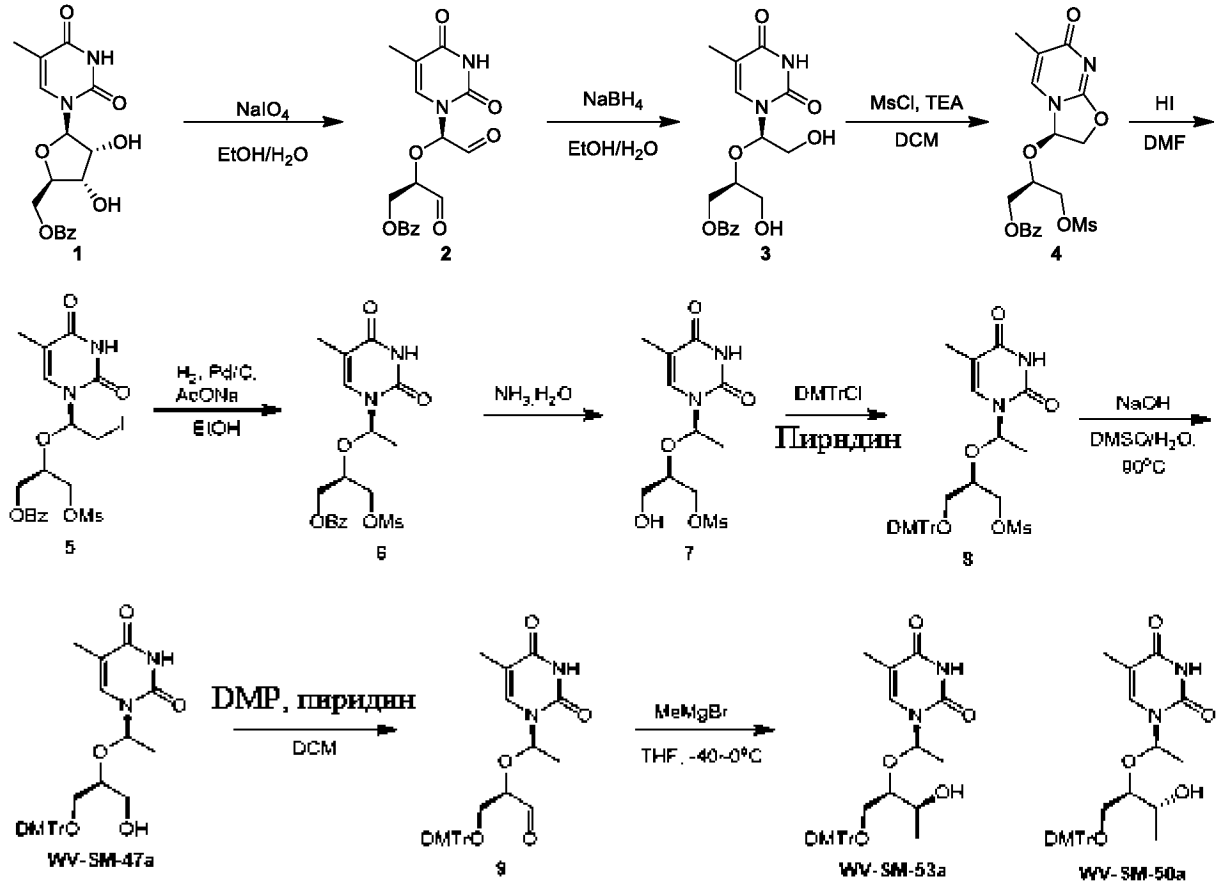
10°C. Раствор неочищенного хлорсодержащего реагента в THF (1,4 М раствор, 1,8 экв., 9,09 ммоль) добавляли в вышеуказанную смесь с помощью канюли в течение ~3 мин., затем постепенно нагревали до комнатной температуры в течение приблизительно 1 ч. LCMS демонстрировала, что исходный материал был израсходован. Затем осторожно фильтровали под вакуумом/в атмосфере аргона и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желтой пены, которую дополнительно высушивали в высоком вакууме в течение ночи. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле [колонку предварительно деактивировали с применением ацетонитрила, затем этилацетата (5% TEA), и затем уравновешивали с применением смеси этилацетат-гексаны] с применением этилацетата и гексана в качестве элюентов. Выход 66%. ^{31}P ЯМР (243 МГц, $CDCl_3$) δ 154,93, 154,65, 154,58, 154,23, 150,54, 150,17, 145,69, 145,26; MS (ES) масса/заряд, рассчитанное для $C_{37}H_{46}N_3O_7PS$ $[M + K]^+$ 746,24, наблюдаемое: 746,38 $[M + K]^+$.



[001344] К раствору WV-SM-53a/50a (6 г, 10,70 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли Et_3N (3,25 г, 32,11 ммоль) и MsCl (2,45 г, 21,40 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. TLC демонстрировала, что WV-SM-53a/50a было израсходовано, и выявляли одну новую зону. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. $NaHCO_3$ (водн., 50 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл * 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Соединение 27 (8,0 г, неочищенное) получали в виде коричневого масла. TLC, петролейный эфир: этилацетат = 1:3, R_f = 0,50.

[001345] Две партии: К раствору соединения 27 (3,42 г, 5,35 ммоль,) в THF (20 мл) добавляли метанамин (10 г, 96,60 ммоль, чистота 30%). Смесь перемешивали при 100°C в течение 160 ч. LC-MS демонстрировала, что соединение 27 было израсходовано, и выявляли один главный пик с необходимой MS. TLC демонстрировала одну основную зону. 2 партии объединяли и реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью MPLC (SiO_2,

петролейный эфир/этилацетат = от 5:1 до 0:1, 5% TEA). WV-SM-56a (2,9 г, выход 47,21%) получали в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,29–7,24 (m, 2H), 7,20–7,06 (m, 8H), 6,72 (d, J = 8,8 Гц, 4H), 6,08–5,87 (m, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,58–3,42 (m, 1H), 3,19–3,05 (m, 1H), 3,05–2,91 (m, 1H), 2,83–2,75 (m, 1H), 2,72 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,61 (dd, J = 0,9, 5,9 Гц, 3H), 1,36 (d, J = 5,9 Гц, 3H), 0,96–0,77 (m, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 163,71, 163,62, 158,47, 150,74, 150,58, 144,72, 135,94, 135,89, 135,86, 135,25, 135,15, 130,02, 129,93, 129,89, 127,90 (dd, J = 2,9, 22,0 Гц, 1C), 126,83, 126,81, 113,10, 113,08, 111,28, 111,24, 86,45, 86,39, 81,89, 81,82, 81,00, 80,58, 63,39, 63,15, 60,40, 56,02, 55,23, 34,52, 34,17, 26,41, 23,11, 21,66, 21,59, 15,57, 15,09, 14,20, 12,46, 12,41. Чистота согласно HPLC: 90,87%. LCMS (M+Na$^+$): 596,3. SFC: dr = 52,46: 47,54. TLC (этилацетат:метанол = 9:1), R_f = 0,19.



[001346] Получение соединения 2. 2 партии. К раствору соединения 1 (50 г, 137,99 ммоль) в EtOH (1000 мл) добавляли $NaIO_4$ (30,00 г, 140,26 ммоль) в H_2O (500 мл). Смесь перемешивали в темноте при 15°C в течение 2 часов. TLC демонстрировала, что соединение 1 было израсходовано, и образовалась одна новая зона. Соединение 2 (99,44 г, неочищенное) получали в виде белой жидкости в виде суспензии, которую применяли на следующей стадии. TLC (этилацетат: метанол = 9:1), R_f = 0,49.

[001347] Получение соединения 3. 2 партии. К перемешиваемому раствору соединения 2 (49,72 г, 137,99 ммоль) в EtOH (1000 мл) и H_2O (500 мл) небольшими

частями добавляли $NaBH_4$ (10,44 г, 275,98 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. TLC демонстрировала, что соединение 2 было израсходовано, и образовалась одна новая зона. Добавляли 1 н. HCl до pH = 7. Растворитель удаляли с получением коричневого твердого вещества. К твердому веществу добавляли насыщ. Na_2SO_3 (водн., 500 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл * 8). Объединенную органическую фазу высушивали с помощью Na_2SO_4. Удаление растворителя при пониженном давлении обеспечивало получение продукта. Соединение 3 (86,7 г, выход 86,22%) получали в виде белого твердого вещества. LCMS ($M + Na^+$) 386,9, чистота 96,31%. TLC (этилацетат: метанол = 9:1), R_f = 0,38.

[001348] Получение соединения 4. К раствору соединения 3 (86,7 г, 237,96 ммоль) и TEA (120,40 г, 1,19 моль) в DCM (700 мл) добавляли MsCl (59,97 г, 523,51 ммоль) в DCM (300 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. TLC демонстрировала, что соединение 3 было израсходовано, и образовались две новые зоны. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (500 мл) и оставляли на 36 ч. TLC демонстрировала, что промежуточное соединение было израсходовано, и оставалась одна зона. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (800 мл * 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 0:1, и затем MeOH/EtOAc = от 0/1 до 1/10). Соединение 4 (75 г, выход 74,26%) получали в виде белого твердого вещества. TLC (петролейный эфир: этилацетат = 0: 1), R_f = 0,38; (этилацетат: метанол = 9: 1), R_f = 0,13.

[001349] Получение соединения 5. К раствору соединения 4 (75 г, 176,71 ммоль) в DMF (650 мл) добавляли HI (100,46 г, 353,42 ммоль, 59,09 мл, чистота 45%). Смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. TLC демонстрировала, что соединение 4 было израсходовано, и выявляли одну основную зону. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. $NaHCO_3$ (водн.) до pH = 7. Остаток экстрагировали с помощью EtOAc (800 мл * 5). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (600 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Соединение 5 (91,15 г, неочищенное) получали в виде коричневого масла. TLC (этилацетат: метанол = 9:1), R_f = 0,80.

[001350] Получение соединения 6. Смесь соединения 5 (91 г, 164,75 ммоль), Pd/C (28 г, чистота 10%) и NaOAc (122,85 г, 1,50 моль) в EtOH (700 мл) 3 раза дегазировали и продували с помощью H_2 и затем смесь перемешивали при 15°C в течение 24 ч. в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм). TLC демонстрировала, что соединение 5 было израсходовано, и обнаруживали одну основную зону. Pd/C отфильтровывали и фильтрат

выпаривали. К остатку добавляли воду (500 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл * 6). А затем органический слой промывали солевым раствором (500 мл) и высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Соединение 6 (76 г, неочищенное) получали в виде коричневого масла. TLC (петролейный эфир: этилацетат = 1:3), R_f = 0,12.

[001351] Получение соединения 7. К раствору соединения 6 (70 г, 164,15 ммоль) в MeOH (1000 мл) добавляли $NH_3.H_2O$ (1,15 кг, 8,21 моль, 1,26 л, чистота 25%). Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. TLC демонстрировала, что соединение 6 было израсходовано, и образовалась одна новая зона. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением MeOH и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл * 8). Органическую фазу высушивали с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 0:1). Соединение 7 (33 г, выход 62,37%) получали в виде белого твердого вещества. TLC (этилацетат: метанол = 9:1), R_f = 0,39.

[001352] Получение соединения 8. К раствору соединения 7 (33 г, 102,38 ммоль) в пиридине (120 мл) добавляли DMTCl (41,63 г, 122,85 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 4 ч. TLC демонстрировала, что соединение 7 было израсходовано, и образовалась одна новая зона. Реакционную смесь разбавляли с помощью насыщ. $NaHCO_3$ (водн., 100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл * 5). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 1/5, 5% TEA). Соединение 8 (55 г, выход 86,00%) получали в виде желтого твердого вещества. TLC (петролейный эфир: этилацетат = 0:1), R_f = 0,65.

[001353] Получение WV-SM-47a Смесь соединения 8 (55 г, 88,04 ммоль), NaOH (42,26 г, 1,06 моль) в DMSO (300 мл) и воде (300 мл) 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 и затем смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. в атмосфере N_2. LCMS и TLC демонстрировали, что соединение 8 заканчивалось, и был обнаружен один основной пик с необходимой MS 545 (NEG, $M\text{-}H^+$). Реакционную смесь гасили путем добавления EtOAc (1000 мл) и затем разбавляли с помощью H_2O (1000 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (1000 мл * 4). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1000 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до

1/3, 5% TEA). WV-SM-47a (37,5 г, выход 77,92%) получали в виде белого твердого вещества. LCMS ($M-H^+$) 545,3. TLC (петролейный эфир: этилацетат = 0:1, 5% TEA), R_f = 0,29.

[001354] Получение соединения 9. К раствору WV-SM-47a (37,5 г, 68,60 ммоль) в DCM (400 мл) добавляли пиридин (81,40 г, 1,03 моль, 83,06 мл) и периодинан Десса-Мартина (34,92 г, 82,33 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. LC-MS демонстрировала, что WV-SM-47a было полностью израсходовано, и выявляли новый пик с необходимой MS. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. $NaHCO_3$ (водн., 1000 мл) и 1000 мл насыщ. Na_2SO_3 (водн.) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл * 5). Объединенные органические слои промывали 500 мл солевого раствора , высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Соединение 9 (43 г, неочищенное) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS ($M-H^+$) 543,3.

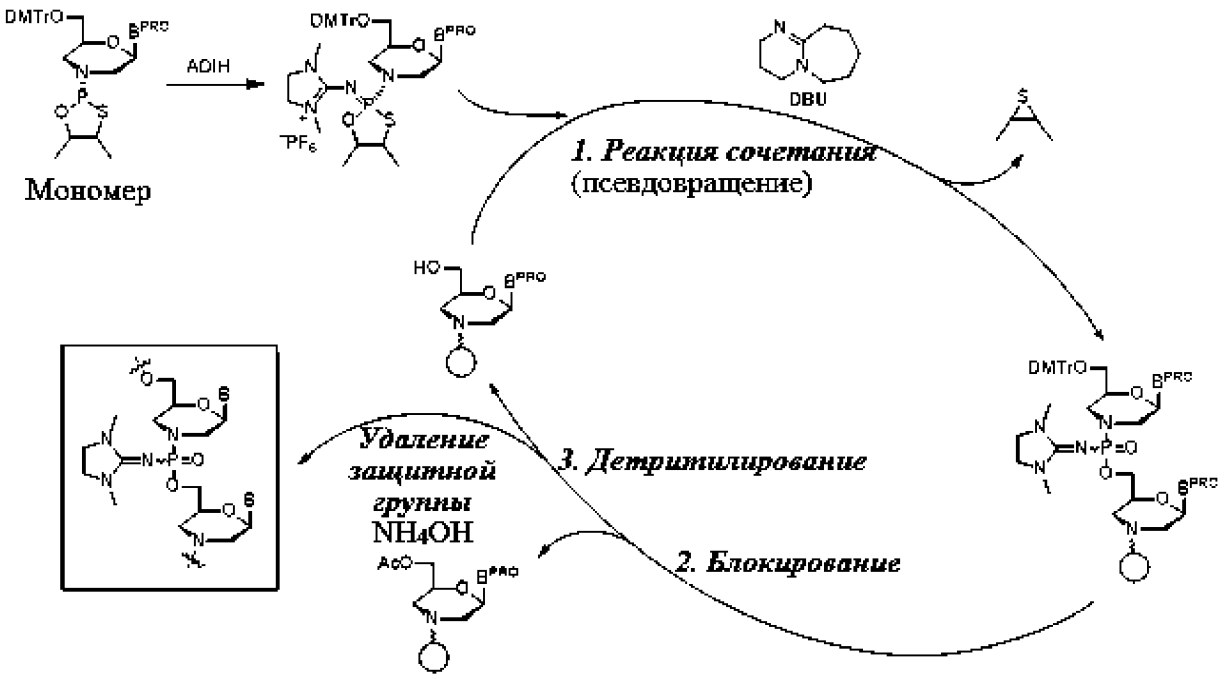
[001355] Получение WV-NU-53a и WV-NU-50a. К раствору соединения 9 (37,36 г, 68,60 ммоль) в THF (300 мл) добавляли MeMgBr (3 M, 68,60 мл) при -40°C. Смесь перемешивали при -40–15°C в течение 6 ч. LC-MS демонстрировала, что соединение 9 было полностью израсходовано, и выявляли новые пики с определенной массой. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (20 мл) при 0°C и затем экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл * 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. TLC демонстрировала одну основную зону. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 0/1, 5% TEA). 6 г остатка очищали с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм * 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH_3H_2O IPA]; B%: 39% – 39%, 9,33 мин.). И неочищенный WV-SM-50a очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Agela Durashell 10 мкм, 250 * 50 мм; подвижная фаза: [вода (0,04%NH_3H_2O)-ACN]; B%: 37% – 56%, 20 мин.). WV-SM-53a (1,4 г, выход 23,33%) получали в виде белого твердого вещества. WV-SM-50a (1,8 г, выход 30,00%) получали в виде белого твердого вещества. 0,5 г WV-SM-53a: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,37–7,30 (m, 2H), 7,28–7,18 (m, 8H), 7,12 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 8,6 Гц, 4H), 6,08 (q, J = 5,8 Гц, 1H), 4,09–3,99 (m, 1H), 3,79 (d, J = 0,9 Гц, 6H), 3,51 (q, J = 5,0 Гц, 1H), 3,20–3,05 (m, 2H), 2,70 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,71 (d, J = 1,1 Гц, 3H), 1,46 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,14–1,10 (m, 3H). ^{13}C ЯМР (101МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 163,19, 158,54, 150,48, 144,39, 135,53, 134,91, 129,86, 129,81, 127,90, 127,86, 126,93, 113,15, 111,48, 86,73, 81,44, 81,24, 68,14, 63,45, 55,22, 45,74, 21,45, 18,01, 12,43. Чистота

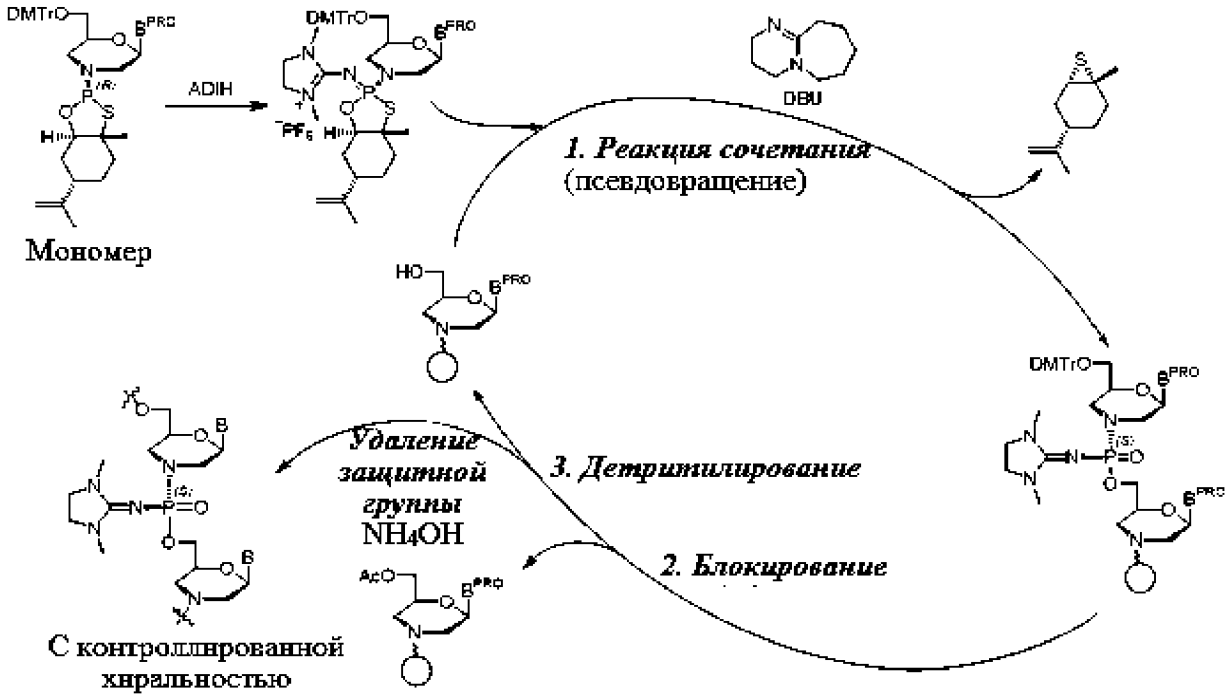
согласно HPLC: 99,04%. LCMS (M-H$^+$): 559,0. SFC dr = 99,83: 0,17. TLC (петролейный эфир: этилацетат = 1:3), R_f = 0,28. 0,9 г WV-SM-53a: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,36–7,30 (m, 2H), 7,29–7,15 (m, 9H), 7,13 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Гц, 4H), 6,08 (q, J = 6,0 Гц, 1H), 4,11–3,97 (m, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,51 (q, J = 4,9 Гц, 1H), 3,13 (dq, J = 5,3, 10,1 Гц, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 1,10 (d, J = 6,4 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 163,19, 158,54, 150,47, 144,39, 135,50, 134,92, 129,86, 129,81, 127,89, 127,87, 126,94, 113,15, 111,48, 86,73, 81,44, 81,25, 68,14, 63,45, 55,22, 45,19, 21,46, 18,02, 12,44. Чистота согласно HPLC: 97,56%. LCMS (M-H$^+$): 559,1, чистота 92,9%. SFC dr = 98,49: 1,51. 1,75 г WV-SM-50a: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8,41 (s, 1H), 7,35–7,31 (m, 2H), 7,26–7,19 (m, 7H), 7,11 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 6,82–6,77 (m, 4H), 6,00 (q, J = 5,7 Гц, 1H), 4,09–4,00 (m, 1H), 3,79 (d, J = 0,9 Гц, 6H), 3,51–3,44 (m, 1H), 3,22 (dd, J = 5,3, 10,1 Гц, 1H), 3,02 (dd, J = 5,3, 10,1 Гц, 1H), 2,20 (br s, 1H), 1,72 (d, J = 0,9 Гц, 3H), 1,47 (d, J = 6,1 Гц, 3H), 1,17 (d, J = 6,6 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 163,29, 158,50, 150,43, 144,40, 135,55, 135,45, 134,86, 129,88, 129,84, 127,93, 127,84, 126,94, 113,12, 111,46, 86,55, 82,48, 82,43, 67,59, 63,24, 55,22, 21,40, 19,17, 12,43. Чистота согласно HPLC: 96,51%. LCMS (M-H$^+$): 559,2, чистота 93,04%. SFC dr = 0,88: 99,12.

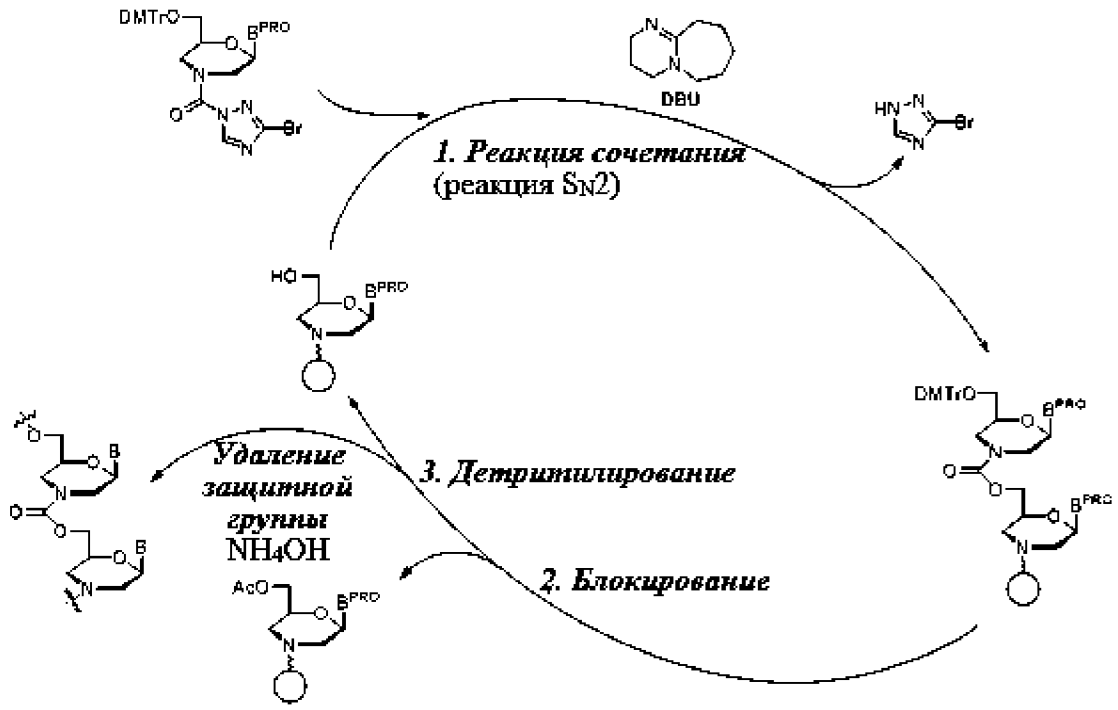
[001356] Пример 3. Получение олигонуклеотидов и композиций

[001357] Различные технологии получения олигонуклеотидов и композиций на основе олигонуклеотидов (как стерически неупорядоченных, так и с контролируемой хиральностью) можно использовать в соответствии с настоящим изобретением, включая, например, способы и реагенты, описанные в US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 и/или WO 2021/071858, способы и реагенты из каждого из них включены в данный документ посредством ссылки. Получали и оценивали многие олигонуклеотиды и композиции на их основе, например различные олигонуклеотиды и композиции на их основе из таблицы 1, и было подтверждено, что они обеспечивают различные формы активности, например редактирование аденозина.

[001358] Определенные применимые циклы получения олигонуклеотидов описаны ниже в качестве примеров.


Мономер
ADIH
DBU
1. Реакция сочетания
(псевдовращение)
3. Детритилирование
2. Блокирование
Удаление
защитной
группы
NH4OH


Мономер
ADIH
DBU
1. Реакция сочетания
(псевдовращение)
3. Детритилирование
2. Блокирование
Удаление
защитной
группы
NH4OH
С контроллированной
хиральностью



Каждый B независимо представляет собой нуклеиновое основание, такое как BA, описанное в данном документе (например, A, C, G, T, U и т. д.). Каждый B^{PRO} независимо представляет собой необязательно защищенное нуклеиновое основание, такое как BA, описанное в данном документе (например, A^{bz}, C^{ac}, G^{ibu}, T, U и т. д., подходящие для синтеза олигонуклеотидов). Как показано, могут быть сконструированы различные связи для присоединения мономеров к нуклеозидам или олигонуклеотидам, включая олигонуклеотиды на твердой подложке. Как понятно специалистам в данной области, такие циклы можно применять для сочетания мономеров с −OH различных других типов сахаров.

[001359] В некоторых вариантах осуществления пути получения включают один или несколько циклов с DPSE и/или PSM.

[001360] Синтезировали и оценивали ряд композиций на основе олигонуклеотидов. Наблюдаемые данные MS для олигонуклеотидов в случае некоторых приготовленных композиций на основе олигонуклеотидов (если для одного и того же олигонуклеотида представлено несколько номеров, то номера могут быть данными MS, наблюдаемыми в случае разных партий/экспериментов) являются следующими: WV-20666: 10167,1; WV-20689: 10183; WV-20690: 10198,4; WV-20691: 10215,3; WV-20692: 10230,3; WV-20693: 10246,5; WV-20694: 10262,7; WV-20695: 10278,9; WV-20696: 10294,3; WV-20697: 10311,3; WV-20698: 10327; WV-20699: 10342,9; WV-20700: 10358,5; WV-20701: 10376; WV-20702: 10391,1; WV-20703: 10407,5; WV-20704: 10423,6; WV-20706: 10199; WV-20707: 10215,3; WV-20708: 10230,6; WV-20709: 10246,5; WV-20710: 10262,6; WV-20711: 10279,3; WV-20712: 10294,2; WV-20713: 10310,8; WV-20714: 10327; WV-20715: 10342,9; WV-20716:

10358,7; WV-20717: 10246,3; WV-20718: 10262,7; WV-20719: 10278,3; WV-20720: 10294,2; WV-20721: 10311,4; WV-20722: 10327,1; WV-20723: 10342,8; WV-20724: 10358,7; WV-20725: 10374,8; WV-20726: 10391; WV-20727: 10182,9; WV-20728: 10182,7; WV-20729: 10182,7; WV-20730: 10182,9; WV-20731: 10230,8; WV-20732: 10199,1; WV-20733: 10663,7; WV-20734: 10194,7; WV-20735: 10222,7; WV-20736: 10250,5; WV-20737: 10278,3; WV-20738: 10306,7; WV-20739: 10334,8; WV-20740: 10362,9; WV-20741: 10194,8; WV-20742: 10208,5; WV-20743: 10236,8; WV-20744: 10263,9; WV-20745: 10293,1; WV-20746: 10320,4; WV-20747: 10093,9; WV-20748: 10098,1; WV-20749: 10101,9; WV-20750: 10106,4; WV-20751: 10110,5; WV-20752: 10113,5; WV-20753: 10118,3; WV-20754: 10122,6; WV-20755: 10098; WV-20756: 10100; WV-20757: 10104,3; WV-20758: 10107,7; WV-20759: 10111,8; WV-20760: 10116,7; WV-23388: 10098; WV-23395: 10612,3; WV-24111: 10046,8; WV-24112: 10047; WV-24113: 10047; WV-24114: 10046,8; WV-24115: 10047; WV-24116: 10046,8; WV-24117: 10046,9; WV-24118: 10046,8; WV-24119: 10046,9; WV-24120: 10047,1; WV-24121: 10047; WV-24122: 10047,1; WV-24123: 10047; WV-24124: 10047; WV-24125: 10046,9; WV-24126: 10046,9; WV-24127: 10047; WV-24128: 10046,5; WV-24129: 10047; WV-24130: 10046,8; WV-24131: 10046,8; WV-24132: 10047; WV-24133: 10047,1; WV-24134: 10047; WV-24135: 10047; WV-24136: 10046,9; WV-24137: 10047,1; WV-24138: 10047; WV-24139: 10046,8; WV-24140: 10046,4; WV-24141: 10046,9; WV-24142: 10047; WV-24143: 10047,1; WV-24144: 10047; WV-24145: 10047,1; WV-24146: 10046,9; WV-24147: 10046,7; WV-24148: 10047; WV-24149: 10047; WV-24150: 10047,1; WV-24151: 10047,1; WV-24152: 10047,1; WV-24153: 10047,1; WV-24154: 10047,1; WV-24155: 10047,1; WV-24156: 10046,7; WV-24157: 10047; WV-24158: 10047,1; WV-27457: 12613,1; WV-27458: 11954,6; WV-27459: 12631; WV-27460: 11972,7; WV-27521: 10064,1; WV-31133: 10737,8; WV-31134: 10869,1; WV-31135: 10790,3; WV-31137: 10779,4; WV-31138: 10788,2; WV-31139: 10039,1; WV-31140: 10168,8; WV-31141: 10091,0; WV-31143: 10079,0; WV-31144: 10089,6; WV-31632: 10772,7; WV-31633: 10786,6; WV-31634: 10072,7; WV-31635: 10087,2; WV-31748: 10762,5; WV-31749: 10064,4; WV-28788: 10169,1; WV-27458: 11954,6; WV-31940: 10285,5; WV-35741: 12352,0; WV-42028: 10252,9 (рассчит. 10254,9); WV-42680: 10293,4 (рассчит. 10294,9); WV-44278: 10326,5 (рассчит. 10329); WV-44279: 10331,2 (рассчит. 10333); WV-44280: 10346,3 (рассчит. 10348); WV-44281: 10266,5 (рассчит. 10268,9); WV-44282: 10195,8 (рассчит. 10197,9); WV-44283: 10200,1 (рассчит. 10201,8); WV-44284: 10135,4 (рассчит. 10137,8); WV-44285: 10368,2 (рассчит. 10369); WV-44286: 10307,1 (рассчит. 10308,9); WV-44287: 10235 (рассчит. 10237,9); WV-44288: 10175,9 (рассчит. 10177,8); WV-44327: 10398,4 (рассчит. 10399,1); WV-44328: 10357,7 (рассчит. 10359,1). Также получали, характеризовали и оценивали много других,

например, см. таковые на фигурах.

[001361] Как описано и подтверждено в данном документе, технологии по настоящему изобретению применимы для получения различных композиций на основе олигонуклеотидов, предусматривающих различные структурные признаки. В некоторых вариантах осуществления, как подтверждено в данном документе, представленные технологии, например, технологии с использованием хиральных вспомогательных средств, содержащих электроноакцепторные группы (например, R^{C11}, предусматривающая электроноакцепторные группы (например, $-SO_2R^{C1}$, $-C(O)R^{C1}$ и т. д.)), особенно применимы для получения композиций на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащих 2'-OH сахара (например, сахара с R^{2s} = OH, такие как сахара, обычно встречающиеся в природной РНК), особенно когда такие сахара связаны с межнуклеотидными связями с контролируемой хиральностью. Ниже в качестве примера описано получение WV-29874.

[001362] Автоматизированный твердофазный синтез композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью (WV-29874) в масштабе 25 ммоль проводили в соответствии с приведенными ниже циклами.

Стадия	Операция	Реагенты и растворитель	Объем	Время ожидания
1.	Детритилирование	3% TCA/DCM	10 мл	65 с
2.	Сочетание	0,2 М мономер/20% IBN-MeCN 0,5 М PhIMT/MeCN	0,5 мл 1,0 мл	8 мин.
3.	Кэппирование-1	20% Ac_2O, 30% 2,6-лутидин/MeCN	2,0 мл	2 мин.
4.	Сульфирование	0,2 М XH/пиридин	2,0 мл	6 мин.
5.	Кэппирование-2	20% Ac_2O, 30% 2,6-лутидин/MeCN 20% MeIm/MeCN	1,0 мл 1,0 мл	45 с

IBN: изобутиронитрил; MeIm: *N*-метилимидазол; PhIMT: *N*-фенилимидазолия трифлат; XH: гидрид ксантана. Циклы проводили несколько раз, пока не была достигнута желаемая длина. Фосфорамидиты PSM использовали для образования межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью (с 2'-OH, защищенным с помощью TBS (трет-бутилдиметилсилила)).

[001363] После завершения циклов синтеза хиральные вспомогательные группы PSM удаляли посредством обработки безводным основанием (обработка с помощью DEA). CPG обрабатывали с помощью 40% $MeNH_2$ (5,0 мл) в течение 30 мин при 35°C, затем

охлаждали до комнатной температуры, и CPG отделяли посредством мембранной фильтрации, промывали с помощью 8,0 мл DMSO. К фильтрату добавляли TEA (триэтиламин)-3HF (5,0 мл) и перемешивали в течение 1 ч. при 45°C, что может приводить к удалению защитных групп TBS от 2'-OH. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью 10 мл 50 мМ NaOAc (pH 5,2). Неочищенный материал анализировали с помощью LTQ и RP-UPLC. Неочищенные материалы очищали с помощью RP-HPLC с линейным градиентом MeCN в 50 мМ TEAA (триэтиламмония ацетат), обессоливая с помощью картриджа SepPak tC18, с получением целевого олигонуклеотида.

[001364] Обессоливание выполняли с использованием следующей процедуры.

Выпаривание MeCN из образцов, если он присутствует.

Кондиционирование колонки с помощью 4CV 100% ацетонитрила (чистого для HPLC).

Ополаскивание колонки с помощью 2CV 40% MeCN в воде Millipore Bio-Pak, не содержащей эндотоксинов.

Ополаскивание колонки с помощью 4CV воды (вода Millipore Bio-Pak, не содержащая эндотоксинов).

Уравновешивание колонки с помощью 2CV 50 мМ TEAA в воде Millipore Bio-Pak, не содержащей эндотоксинов.

Загрузка чистых фракций в уравновешенную колонку. В некоторых вариантах осуществления при загрузке самотеком достигается наибольшая степень связывания, медленная загрузка под вакуумом обеспечивает достижение хорошего связывания, а быстрая загрузка под вакуумом приводит к недостаточному связыванию.

Промывка колонки с помощью 2CV воды BioPak для смывания TEAA.

Промывка колонки с помощью 2CV 100 мМ NaOAc для замены аммония в остове олигонуклеотидов натрием.

Промывка колонки с помощью воды BioPak до тех пор, пока электропроводность элюента не станет < 20 мкСм/см.

Элюирование продукта 2 объемами колонки 40% MeCN в воде Millipore Bio-Pak, не содержащей эндотоксинов.

Помещение в SpeedVac на ночь при 30°C для удаления ацетонитрила и для концентрирования.

[001365] Результаты одной процедуры получения: масштаб синтеза: 25 мкмоль; OD неочищенного продукта: 874 OD; чистота неочищенного продукта согласно UPLC: 32,17%; чистота неочищенного продукта согласно LTQ: 62,45%; OD конечного продукта: 59,8 OD; чистота конечного продукта согласно UPLC: 59,85%; чистота конечного

продукта согласно MS: 74,51%; и конечная наблюдаемая MS: 10064,4 (расчетное значение 10063,68).

[001366] В соответствии с настоящим изобретением специалисты в данной области могут использовать многие технологии для получения олигонуклеотидов и композиций по настоящему изобретению.

[001367] Например, получали различные композиции на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью. Ниже в качестве примеров описаны определенные применимые процедуры. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат смешанный остов из PS (фосфотиоата)/PO (природной фосфатной связи)/PN (например, фосфорилгуанидиновых межнуклеотидных связей, таких как n001). Получали олигонуклеотиды с различными количествами связей PS/PO/PN (например, см. таблицу 1) с применением технологии в соответствии с настоящим изобретением. Например, в некоторых вариантах осуществления фосфодиэфирная (PO) связь образовывалась с использованием цианоэтиламидитов, фосфотиоатные (PS) связи (*S*p и *R*p; в некоторых вариантах осуществления все *S*p) образовывались с применением хиральных амидитов DPSE, фосфоамидатные связи (PN; например, n001) (*S*p и *R*p) образовывались с применением амидитов PSM. Олигонуклеотиды, как правило, содержат различные модификации сахаров, такие как 2′-модификации, как 2′-OMe, 2’-F и 2′-MOE и т. д. (например, см. таблицу 1). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат дополнительные фрагменты, такие как трехантенный фрагмент GalNAc, например, на 5’-конце. В некоторых вариантах осуществления для введения фрагмента GalNAc на 5’-конце олигонуклеотиды синтезировали путем осуществления сочетания с C-6-амино-модификатором в качестве последнего цикла сочетания и после очистки и обессоливания конъюгировали с трехантенным GalNAc с получением конъюгатов.

[001368] *Иллюстративная процедура получения композиций на основе олигонуклеотидов (масштаб 25 мкмоль)*

[001369] Для связей PS с контролируемой хиральностью применяли амидиты DPSE, а для связей PN, таких как n001, с контролируемой хиральностью применяли амидиты PSM. Автоматизированный твердофазный синтез олигонуклеотидов проводили в соответствии с циклами, показанными ниже. Цикл для связи PO с обычным амидитом, цикл для связей PS с контролируемой хиральностью с амидитом DPSE и циклы для связей PN, таких как n001, с контролируемой хиральностью с амидитом PSM.

Цикл синтеза с обычным амидитом

Стадия	Операция	Реагенты и растворитель	Объем	Время ожидания
1.	Детритилирование	3% TCA/DCM	10 мл	65 с
2.	Сочетание	0,2 М мономер/20% IBN-MeCN 0,5 М CMIMT /MeCN	0,5 мл 1,0 мл	8 мин.
3.	Окисление	50 мМ I_2/пиридин-H_2O (9:1, об./об.)	2,0 мл	1 мин.
4.	Кэппирование-2	20% Ac_2O, 30% 2,6-лутидин/MeCN 20% MeIm/MeCN	1,0 мл 1,0 мл	45 с

Цикл синтеза с амидитом DPSE

Стадия	Операция	Реагенты и растворитель	Объем	Время ожидания
1.	Детритилирование	3% TCA/DCM	10 мл	65 с
2.	Сочетание	0,2 М мономер/20% IBN-MeCN 0,5 М CMIMT /MeCN	0,5 мл 1,0 мл	8 мин.
3.	Кэппирование-1	20% Ac_2O, 30% 2,6-лутидин/MeCN	2,0 мл	2 мин.
4.	Сульфирование	0,2 М XH/пиридин	2,0 мл	6 мин.
5.	Кэппирование-2	20% Ac_2O, 30% 2,6-лутидин/MeCN 20% MeIm/MeCN	1,0 мл 1,0 мл	45 с

Цикл синтеза с амидитом PSM

Стадия	Операция	Реагенты и растворитель	Объем	Время ожидания
1.	Детритилирование	3% TCA/DCM	10 мл	65 с
2.	Сочетание	0,2 М мономер/20% IBN-MeCN 0,5 М CMIMT /MeCN	0,5 мл 1,0 мл	8 мин.
3.	Кэппирование-1	20% Ac_2O, 30% 2,6-лутидин/MeCN	2,0 мл	2 мин.
4.	Имидирование	0,5 М реагент ADIH/MeCN	2,0 мл	6 мин.
5.	Кэппирование-2	20% Ac_2O, 30% 2,6-лутидин/MeCN 20% MeIm/MeCN	1,0 мл 1,0 мл	45 с

[001370] В некоторых вариантах осуществления для введения фрагмента GalNAc на 5’-конце олигонуклеотиды синтезировали путем осуществления сочетания с C-6-амино-линкером в качестве последнего цикла сочетания.

[001371] *Иллюстративная процедура расщепления и удаления защитной группы (масштаб 25 мкмоль)*

[001372] После завершения циклов на стадии промывки подложку из CPG

обрабатывали с помощью 20% смеси диэтиламин/ацетонитрил с использованием 5 объемов колонки/15 мин. с последующим циклом промывки с помощью ACN. Твердую подложку из CPG высушивали, и переносили в пластиковую пробирку объемом 50 мл, и обрабатывали реагентом для десилилирования 1X (2,5 мл; 100 мкл/мкмоль) в течение 3 ч. при 28°C, затем добавляли конц. NH_3 (5,0 мл; 200 мкл/мкмоль) в течение 24 ч. при 37°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и CPG отделяли с помощью мембранной фильтрации и промывали с помощью 15 мл H_2O. Неочищенный материал (фильтрат) анализировали с помощью LTQ и RP-UPLC. В случае определенных олигонуклеотидов, которые подлежали конъюгированию с другими дополнительными химическими фрагментами, такими как GalNac, олигонуклеотиды, содержащие подходящие реакционно-способные группы, такие как аминогруппы, очищали с помощью ионообменной хроматографии на системе AKTA Pure с применением градиента хлорида натрия. Требуемый продукт обессоливали и дополнительно конъюгировали с кислотой, содержащей GalNAc. После того, как обнаруживали завершение реакции конъюгации, материал дополнительно очищали с помощью ионообменной хроматографии и обессоливали с применением фильтрации в тангенциальном потоке (TFF) с получением требуемых продуктов (например, различных композиций на основе олигонуклеотидов из таблицы 1 включая WV-46312, WV-47606, WV-47608, WV-49085, WV-49086, WV-49087, WV-49088, WV-49089, WV-49090, WV-49092, WV-47603, WV-47604, WV-47605, WV-47607, WV-47609, WV-49091, WV-49093, WV-48453, WV-48454 и т. д.).

[001373] Например, получали WV-47595 и затем конъюгировали с получением WV-46312. Ниже в качестве примера описан применимый способ синтеза.

[001374] При получении синтез WV-47595 проводили на оборудовании для синтеза AKTA OP100 (GE Healthcare) с применением колонки FineLINE диаметром 3,5 см в масштабе 1200 мкмоль с применением подложки из CPG (загрузка 72 мкмоль/г). Определенные циклы синтеза предусматривали пять стадий: детритилирование, сочетание, кэппирование 1 (кэппирование-1), окисление/сульфирование/имидирование и кэппирование 2 (кэппирование-2).

[001375] Детритилирование. Детритилирование осуществляли с применением 3% DCA в толуоле командой управления для просмотра в УФ-свете, установленной на 436 нм. После детритилирования подложку из CPG подвергали циклу промывки с применением ацетонитрила с использованием 2 CV.

[001376] Сочетание. Хиральные амидиты DPSE и PSM получали при конц. 0,2 M (в ACN или 20% IBN в ACN). Перед добавлением в колонку амидиты смешивали методом "в потоке" с активатором CMIMT (0,5 M в ацетонитриле) при соотношении,

составляющем 5,83. Смесь для сочетания повторно вводили в цикл на 10 минут для максимального увеличения эффективности сочетания, затем колонку промывали с помощью 2 CV ACN. Цианоэтиламидиты получали при конц. 0,2 М (в ACN или 20% IBN в ACN). Перед добавлением в колонку амидиты смешивали методом "в потоке" с активатором ETT (0,5 М в ацетонитриле) при соотношении, составляющем 4,07. Смесь для сочетания повторно вводили в цикл на 10 минут для максимального увеличения эффективности сочетания, затем колонку промывали с помощью 2 CV ACN.

[001377] Кэппирование 1. В случае стерически заданных реакций сочетания колонку затем обрабатывали раствором для кэппирования 1 (уксусный ангидрид, лутидин, ACN) с использованием 1 CV в течение 2 минут, что может обеспечивать ацетилирование хирального вспомогательного амина. После этой стадии колонку промывали с использованием 1,5 CV ацетонитрила. В случае стерически неупорядоченных реакций сочетания кэппирование 1 не осуществляли.

[001378] Стадия сульфирования/имидирования/окисления. Сульфирование осуществляли с помощью 0,1 М гидрида ксантана в смеси пиридин/ацетонитрил (1,2 эквивалента) при времени контакта, составляющем 6 минут, с последующей стадией промывки с использованием 2 CV. Имидирование осуществляли с помощью 0,3 М реагента ADIH в ацетонитриле при 18 эквивалентах и времени контакта, составляющем 15 мин., с последующей стадией промывки с использованием 2 CV Стадию окисления осуществляли с применением окисляющего реагента (50 мМ I_2/пиридин-H_2O (9:1, об./об.)) 3,5 экв. Через 2,5 минуты следовала промывка с использованием 2 CV ацетонитрила.

[001379] Кэппирование 2. Стадию кэппирования 2 осуществляли с применением реагентов для кэппирования A и B, смешанных методом "в потоке" (1:1) (например, см. кэппирование-2) с последующей промывкой с использованием 2 CV ACN.

[001380] После завершения синтеза на стадии промывки подложку из CPG окончательно обрабатывали с помощью 20% смеси диэтиламин/ацетонитрил с использованием 5 объемов колонки/15 мин. с последующим циклом промывки с помощью ACN. Твердую подложку из CPG высушивали и переносили в сосуд для работы под давлением. DPSE удаляли путем обработки подложки реагентом для дисилилирования в соотношении на мкмоль подложки/100 мкл реагента для десилилирования. Реагент для десилилирования готовили путем смешивания DMSO:вода: TEA: TEA.3HF в соотношении 7,33:1,47:0,7:0,5. Подложку из CPG инкубировали в присутствии реагента для десилилирования в течение 3 часов при 27°C в шейкере-инкубаторе. После этого, добавляли конц. аммиак в соотношении на мкмоль подложки/200 мкл конц. аммиака. Смесь инкубировали и встряхивали в течение 24 часов при 37°C. Смесь охлаждали и

фильтровали с применением 0,2-0,45 микронного фильтра и подложку из CPG трижды ополаскивали для сбора всего требуемого материала в виде фильтрата. Фильтрат, содержащий неочищенные олигонуклеотиды, анализировали с помощью RP-UPLC, и выполняли количественное определение с применением спектрофотометра Nanodrop One (Thermo Scientific), и получали выход, составляющий 110000 OD/мкмоль.

[001381] Очистка и обессоливание. Неочищенные олигонуклеотиды загружали в стеклянную колонку Waters AP-2 (2,0 см x 20 см), заполненную Source 15Q (Cytiva). Очистку осуществляли на AKTA150 Pure (GE Healthcare) с применением следующих буферов: (буфер A: 20 мМ NaOH, 20 об./об. % ацетонитрил) (буфер B: 20 мМ NaOH, 2,5 М NaCl, 20 об./об. % ацетонитрил). Требуемые фракции с полноразмерными продуктами в диапазоне 70-80% объединяли вместе. Затем объединенный материал обессоливали на мембране из регенерированной целлюлозы 2KD, затем лиофилизировали с получением олигонуклеотидов в виде рассыпчатого белого осадка на фильтре, готового для конъюгации.

[001382] Получение WV-46312. Для конъюгации олигонуклеотидов с другими фрагментами в соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные технологии. Ниже в качестве примера описан применимый протокол конъюгации GalNAc. Материал перед конъюгацией: WV-475955.01 (.01 указывает номер партии). Материал-продукт: WV-46312.01.

Реагент	Мол. м. для данного протокола	Эквивалент	Объем (мл)
WV-47595	10050,80	1	-
Трехантенная GalNAc-кислота	2006	1,8	-
HATU	382	1,4	-
DIEA	129	10	-
Ацетонитрил		-	4

Водный раствор олигонуклеотидов			
Раствор олигонуклеотидов	Конц. (мг/мл)	Общий объем (мл)	Общее количество (мг)
WV-47595 в воде WFI	50	8	400

[001383] Трехантенную GalNAc-кислоту (гидроксильные группы защищены как −OAc) и HATU отвешивали в пластиковые пробирки объемом 50 мл и растворяли в безводном ацетонитриле, затем в пробирку добавляли DIEA. Полученную смесь

перемешивали в течение 10 мин. при 37°C. Лиофилизированный WV-47595 восстанавливали в воде в отдельной пробирке и в раствор олигонуклеотидов добавляли смесь с GalNAc и перемешивали в течение 60 мин. при 37°C. Реакцию отслеживали с помощью RP-UPLC. Через 1 ч. обнаруживали завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением ацетонитрила и полученные конъюгированные с GalNAc олигонуклеотиды обрабатывали конц. аммиаком в течение 2 ч. при 37°C. Образование конечного продукта подтверждали с помощью масс-спектрометрии и RP-UPLC. Конъюгированный материал очищали с помощью анионообменной хроматографии и обессоливали с применением фильтрации в тангенциальном потоке (TFF) с получением конечного продукта (целевая масса: 12110,65; наблюдаемая масса: 12112,3). С использованием подобных процедур изготовляли различные олигонуклеотиды и композиции.

[001384] Пример 4. Представленные технологии могут обеспечивать получение продуктов с улучшенными свойствами и/или формами активности

[001385] Как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут корректировать мутации и обеспечивать улучшенные или восстановленные уровни, свойства и/или формы активности различных продуктов, таких как белки. Например, в некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают коррекцию мутаций и обеспечивают получение белков, например белков дикого типа, с улучшенными или восстановленными уровнями, свойствами и/или формами активности. В некоторых вариантах осуществления представленная технология обеспечивает повышенные уровни требуемых белков, например белков с улучшенными свойствами и/или формами активности по сравнению с соответствующими белками до введения представленных технологий (например, олигонуклеотидов, композиций и т. д.). В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают повышенные уровни белков дикого типа. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают повышенные уровни должным образом свернутых белков. Среди прочего, в настоящем изобретении представлены данные, подтверждающие такие различные преимущества применения редактирования 1024 G>A в SERPINA1 в качестве примера.

[001386] В некоторых вариантах осуществления для оценки представленных технологий использовали клетки, ткани или животных, которые содержат мутацию 1024 G>A в SERPINA1 человека. В некоторых вариантах осуществления животное представляет собой мышь с NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl Tg(SERPINA1*E342K)#Slcw/SzJ (например, см. номенклатурный номер Jackson

Laboratory: 028842; NSG-PiZ, а также Borel F; Tang Q; Gernoux G; Greer C; Wang Z; Barzel A; Kay MA; Shultz LD; Greiner DL; Flotte TR; Brehm MA; Mueller C. 2017. Survival Advantage of Both Human Hepatocyte Xenografts and Genome-Edited Hepatocytes for Treatment of alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Mol Ther 25(11): 2477-2489 PubMed: 29032169MGI: J:243726 и Li S; Ling C; Zhong L; Li M; Su Q; He R; Tang Q; Greiner DL; Shultz LD; Brehm MA; Flotte TR; Mueller C; Srivastava A; Gao G. 2015. Efficient and Targeted Transduction of Nonhuman Primate Liver With Systemically Delivered Optimized AAV3B Vectors. Mol Ther 23(12): 1867-76 PubMed: 26403887MGI: J:230567). В некоторых вариантах осуществления для оценки представленных технологий использовали клетки, ткани или органы такого животного.

[001387] В некоторых вариантах осуществления первичные гепатоциты мыши высевали в лунки 96-луночных планшетов, один планшет для каждого проверяемого момента времени. Спустя подходящий период времени, например 24 часа, вводили композиции на основе олигонуклеотидов, например, в некоторых вариантах осуществления клетки трансфицировали композицией на основе олигонуклеотидов при конечной концентрации олигонуклеотидов 25 нМ с применением подходящей технологии, например RNAiMAX, согласно инструкции изготовителя. В подходящие моменты времени, например через 120 часов, среды собирали для анализа белков (например, с применением ELISA) и клетки собирали для анализа редактирования РНК (например, в буфер для лизиса РНК (Promega) для дальнейшего секвенирования).

[001388] ELISA. В некоторых вариантах осуществления концентрацию белка A1AT оценивали с применением анализа A1AT с помощью ELISA, например анализа Abcam - ab108799 в соответствии с инструкциями изготовителя. В некоторых вариантах осуществления стандарты получали с применением рекомбинантного белка A1AT, разбавленного до 25 нг/мл в разбавителе и серийно 2-кратно разбавленного с получением 7 точек. Среду для культивирования клеток очищали путем центрифугирования при 3000 g в течение 10 минут, затем разбавляли 1 к 400 в разбавителе. Полученные стандарты и разбавленную среду для культивирования добавляли в лунки покрытого антителом к SERPINA1 и блокированного 96-луночного планшета и инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре. Планшеты 6 раз промывали предоставляемым промывочным буфером для ELISA (300 мкл/лунка), затем биотинилированное антитело к SERPINA1 разбавляли до 1X в разбавителе и добавляли в каждую лунку в течение 1 часа при комнатной температуре. Лунки промывали, как описано ранее, и в каждую лунку добавляли комплекс стрептавидин-пероксидазы, разбавленный до 1X в разбавителе, в течение 30 минут при комнатной температуре.

Лунки промывали последний раз, затем в каждую лунку добавляли 3,3',5,5'-тетраметилбензидин (TMB) и обеспечивали в планшете проработку в течение 20 минут, затем добавляли стоп-раствор. Затем планшет считывали при 450 нм и 570 нм. Считанное значение при 570 нм вычитали от считанного при 450 нм значения для учета несовершенства оптических методов и количественно оценивали планшет. Определенные данные представлены на фигуре 1.

[001389] Как подтверждено на фигуре 1, представленные технологии могут обеспечивать редактирование мутаций, ассоциированных с состояниями, нарушениями или заболеваниями, например мутации PiZ в SERPINA1 (SA1). Среди прочего, представленные технологии обеспечивают не только редактирование на уровнях РНК, они также обеспечивают улучшенные уровни, свойства и/или формы активности белков. Например, как показано на фигуре 1, в дополнение к редактированию РНК, представленные технологии могут обеспечивать повышенные уровни секретирумых белков (например, WV-38621, WV-38622 и WV-38630 по сравнению с ненацеливающимся (NT) контрольным WV-37317), которые могут включать белки с улучшенным сворачиванием и/или более высокими формами активности по сравнению с белками, кодируемыми нередактированной в отношении мутации 1024G>A РНК (например, белками, содержащими мутацию E342K). Как понятно специалистам в данной области, уровни, свойства и/или формы активности, в том числе последовательности, также могут быть оценены с применением других технологий, таких как масс-спектрометрия. В некоторых вариантах осуществления используются технологии протеомики на основе LC-MS для количественного определения белков A1AT (например, дикого типа и/или мутантных белков (например, кодируемых РНК с редактированием или без него)).

[001390] **Пример 5. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование**

[001391] Конструировали и оценивали различные олигонуклеотиды. Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на сайт-мишень PIZ. Олигонуклеотиды конструировали либо с содержанием большинства 2'-F-модифицированных сахаров в домене (5') и большинства 2'-OMe-модифицированных сахаров в другом домене (3'), либо с содержанием большинства 2'-OMe-модифицированных сахаров в домене (5') и большинства 2'-F — в другом домене (5'). Затем композиции на основе олигонуклеотидов подвергали скринингу в клетках либо 293T, либо ARPE19, которые стабильно экспрессируют аллель SERPINA1-PIZ. Как показано на фигуре 2 (a) и (b), определенные композиции на основе олигонуклеотидов, содержащие определенные последовательности и/или характеризующиеся определенными значениями длины 5'-

и/или 3’-сторон от нуклеозидов, противоположных аденозинам-мишеням (например, C), обеспечивают более высокие уровни редактирования. В некоторых вариантах осуществления WV-42028 и WV-42029 обеспечивали более высокие уровни редактирования, чем WV-42027 во всех трех клеточных линиях, 293T-SERPINA1-ADAR1-p110p110, 293T-SERPINA1-p150 и ARPE19-SERPINA1. В некоторых вариантах осуществления, как показано на фигуре 2 (a) и (b), при перестановке сайта редактирования от одного домена в сторону другого домена, перестановка окружающих 2’-химических особенностей (например, 2’-OMe-модифицированных сахаров) может улучшать эффективность редактирования. В некоторых вариантах осуществления наблюдалось, что если сайт редактирования расположен в домене (5’), может быть полезным наличие домена, содержащего несколько 2’-OMe-модифицированных сахаров (и необязательно другого домена, содержащего несколько 2’-F-модифицированных сахаров).

[001392] Пример 6. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001393] Конструировали и оценивали различные олигонуклеотиды. Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на сайт-мишень PIZ. Олигонуклеотиды конструировали с содержанием модификации основания 8-оксо-dA в домене (3’). Затем олигонуклеотиды подвергали скринингу в клетках либо 293T, либо SF8628, которые стабильно экспрессируют аллель SERPINA1-PIZ. В некоторых вариантах осуществления WV-42680 и WV-42681 обеспечивали более высокие уровни редактирования, чем WV-42679 во всех трех клеточных линиях, 293T-SERPINA1-ADAR1-p110, 293T-SERPINA1-p150 и SF8628-SERPINA1 (фигура 3).

[001394] Пример 7. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001395] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные модифицированные нуклеиновые основания (например, b008U) и/или различные типы сахаров (например, сахара ДНК, сахара РНК и т. д.) в сайтах редактирования или около них, около сайта, нацеливающегося на PIZ. Композиции на основе олигонуклеотидов подвергали скринингу в клетках либо 293T, либо SF8628, которые стабильно экспрессируют аллель SERPINA1-PIZ. В некоторых вариантах осуществления WV-38621, WV-38622, WV-28923, WV-42328, WV-38629, WV-38630 и WV-42327 обеспечивали более высокие уровни редактирования, чем WV-38620 в 293T-SERPINA1-ADAR1-p110, 293T-SERPINA1-p150 и SF8628-SERPINA1 (фигура 4).

[001396] Пример 8. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001397] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные последовательности оснований, модифицированные сахара (например, 2'-F, 2'-OMe и т. д.) и/или модифицированные межнуклеотидные связи (например, нейтральные межнуклеотидные связи, такие как n001, фосфотиоатные межнуклеотидные связи и т. д.). Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на сайт-мишень PIZ. Олигонуклеотиды вводили посредством опосредованного GalNAc поглощения при нескольких концентрациях дозы в первичные гепатоциты мыши, экспрессирующие SERPINA1-PIZ человека. Как показано на фигуре 5, различные олигонуклеотиды могут обеспечивать формы активности редактирования. В некоторых вариантах осуществления, как показано на фигуре 5, добавление одного или нескольких 2'F-модифицированных сахаров, например, в домен 2 (3'), может обеспечивать повышение эффективности редактирования.

[001398] Пример 9. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001399] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, включая модифицированные сахара (например, 2'-F, 2'-OMe и т. д.) и модифицированные межнуклеотидные связи (например, не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи, такие как n001, фосфотиоатные межнуклеотидные связи). Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на сайт-мишень PIZ. Олигонуклеотиды вводили посредством гимнотического поглощения при нескольких концентрациях дозы в первичные гепатоциты мыши, экспрессирующие SERPINA1-PIZ человека. В некоторых вариантах осуществления, как показано на фигуре 6, различные олигонуклеотиды могут обеспечивать формы активности редактирования.

[001400] Пример 10. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001401] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие модифицированные основания (например, 8-оксо-dA), различные типы сахаров, включая модифицированные сахара (например, 2'-F, 2'-OMe и т. д.) и/или модифицированные межнуклеотидные связи (например, не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи, такие как n001, фосфотиоатные межнуклеотидные связи и т. д.). Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на сайт-мишень PIZ. Олигонуклеотиды вводили посредством гимнотического поглощения в первичные гепатоциты мыши, экспрессирующие SERPINA1-PIZ человека. В некоторых вариантах осуществления WV-42680, WV-42935 и WV-42938 показали большую эффективность редактирования по сравнению с WV-42028. В некоторых вариантах осуществления, как показано на фигуре 7, модифицированные основания (например, 8-оксо-dA), определенные сахара (например,

арабиноцитидин) или их комбинации могут демонстрировать повышенную эффективность редактирования.

[001402] Пример 11. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001403] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие модифицированные основания (например, 8-оксо-dA), различные типы сахаров, включая модифицированные сахара (например, 2'-F, 2'-OMe и т. д.) и/или модифицированные межнуклеотидные связи (например, не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи, такие как n001, фосфотиоатные межнуклеотидные связи и т. д.). Определенные олигонуклеотиды могут нацеливаться на сайт-мишень PIZ. Олигонуклеотиды вводили в первичные гепатоциты мыши, экспрессирующие SERPINA1-PIZ человека, посредством гимнотического поглощения. В некоторых вариантах осуществления WV-42680 и WV-42028 показали более высокие уровни редактирования по сравнению с WV-42679 и WV-42027. В некоторых вариантах осуществления, как показано на фигуре 8, сдвиг последовательности-мишени на 1 нуклеотид может повышать эффективность редактирования. В некоторых вариантах осуществления включение модифицированного основания (например, 8-оксо-dA) может повышать эффективность редактирования.

[001404] Пример 12. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001405] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие модифицированные основания (например, 8-оксо-dA), различные типы сахаров, включая модифицированные сахара (например, 2'-F, 2'-OMe и т. д.) и/или модифицированные межнуклеотидные связи (например, не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи, такие как n001, фосфотиоатные межнуклеотидные связи и т. д.). Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на сайт-мишень PIZ. Олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах мыши, экспрессирующих SERPINA1-PIZ человека, посредством гимнотического поглощения. В некоторых вариантах осуществления WV-43112, WV-431113 и WV-43114 показали более высокие уровни редактирования по сравнению с WV-42680. См. фигуру 9. В некоторых вариантах осуществления добавление 2'-F-модифицированных сахаров в олигонуклеотид, например в домен 2 (3'), может повышать активность редактирования. В некоторых вариантах осуществления добавление 2'-OMe-модифицированных сахаров на 5'-конце может улучшать эффективность редактирования.

[001406] Пример 13. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут

обеспечивать редактирование

[001407] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие модифицированные основания, различные типы сахаров, включая модифицированные сахара (например, 2'-F, 2'-OMe и т. д.) и/или модифицированные межнуклеотидные связи (например, не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи, такие как n001, фосфотиоатные межнуклеотидные связи и т. д.). Определенные олигонуклеотиды могут нацеливаться на сайт-мишень PIZ. Олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах мыши, экспрессирующих SERPINA1-PIZ человека, посредством гимнотического поглощения. Как показано на фигуре 10, в некоторых вариантах осуществления различные олигонуклеотиды, содержащие модифицированные межнуклеотидные связи в различных положениях, могут обеспечивать формы активности редактирования. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды с не являющимися отрицательно заряженными межнуклеотидными связями, такими как n001, в определенных положениях обеспечивают более высокие формы активности по сравнению с другими.

[001408] Пример 14. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001409] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей и стереохимические особенности и их паттерны. Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на сайт-мишень PIZ. Олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах мыши, экспрессирующих SERPINA1-PIZ человека, посредством гимнотического поглощения. Как показано на фигуре 11, в некоторых вариантах осуществления Rp-фосфотиоатные межнуклеотидные связи можно включать в различных местоположениях с обеспечением получения олигонуклеотидов с формами активности редактирования, и в определенных сайтах это может повышать уровни редактирования.

[001410] Пример 15. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001411] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей и стереохимические особенности и их паттерны. Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на сайт-мишень PIZ. Олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах мыши, экспрессирующих SERPINA1-PIZ человека, посредством гимнотического поглощения. Как показано на фигуре 12, в некоторых вариантах осуществления добавление 2'-F-модифицированных сахаров в определенных сайтах, например в домене, содержащем

несколько 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, 2'-OMe-модифицированных сахаров), таком как домен 2 (3') в определенных олигонуклеотидах, может повышать или сохранять уровни редактирования.

[001412] Пример 16. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001413] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей и стереохимические особенности и их паттерны. Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на сайт-мишень PIZ. Олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах мыши, экспрессирующих SERPINA1-PIZ человека, посредством гимнотического поглощения. Как показано на фигуре 13, в некоторых вариантах осуществления добавление 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, 2'-OMe-модифицированных сахаров), в определенных сайтах, например в домене, содержащем несколько 2'-F-модифицированных сахаров, таком как домен 1 (5') в определенных олигонуклеотидах, может повышать или сохранять уровни редактирования. В некоторых вариантах осуществления 2'-OR-модифицированные сахара, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, 2'-OMe-модифицированные сахара), используются на 5'- и/или 3'-концах олигонуклеотидов.

[001414] Пример 17. Композиции на основе олигонуклеотидов различной длины могут обеспечивать редактирование

[001415] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные модификации и последовательности оснований и характеризующиеся разной длиной (например, 28 нуклеотидов, 29 нуклеотидов, 30 нуклеотидов, 31 нуклеотид, 32 нуклеотида). Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на сайт-мишень PIZ. Олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах мыши, экспрессирующих SERPINA1-PIZ человека, посредством гимнотического поглощения. Как показано на фигуре 14, олигонуклеотиды различной длины, включая олигонуклеотиды, в значительной степени более короткие, чем описанные другими авторами, могут обеспечивать формы активности редактирования. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды из 31 нуклеотида и 32 нуклеотидов могут обеспечивать улучшенные уровни редактирования.

[001416] Пример 18. Композиции на основе олигонуклеотидов, содержащие различные типы межнуклеотидных связей, могут обеспечивать редактирование

[001417] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей и стереохимические особенности и их паттерны. Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на сайт-мишень PIZ. Олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах мыши, экспрессирующих SERPINA1-PIZ человека, посредством гимнотического поглощения. Как показано на фигуре 15, в некоторых вариантах осуществления в различных положениях можно использовать природные фосфатные связи, не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи, такие как n001, и фосфотиоатные межнуклеотидные связи с обеспечением редактирования. В некоторых вариантах осуществления природные фосфатные связи в определенных сайтах, например определенных положениях домена 2 (3'), могут повышать уровни редактирования. В некоторых вариантах осуществления определенные комбинации различных межнуклеотидных связей и/или стереохимических особенностей в определенных сайтах могут повышать уровни редактирования.

[001418] **Пример 19. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование**

[001419] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей и стереохимические особенности и их паттерны. Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на сайт-мишень PIZ. Олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах мыши, экспрессирующих SERPINA1-PIZ человека,посредством опосредованного GalNAc поглощения. Как показано на фигуре 16, различные олигонуклеотиды могут обеспечивать формы активности редактирования. В некоторых вариантах осуществления добавление 2'-OR-модифицированных сахаров, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, 2'-OMe-модифицированных сахаров), на 5'- и/или 3'-концах олигонуклеотидов может повышать уровни редактирования.

[001420] **Пример 20. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование**

[001421] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей и стереохимические особенности и их паттерны. Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на сайт-мишень PIZ. Конъюгированные с GalNAc олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах мыши, экспрессирующих SERPINA1-PIZ человека. Как показано на фигуре 17, различные олигонуклеотиды могут обеспечивать формы активности редактирования. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, содержащие повышенные

уровни 2-’F-модифицированных сахаров и/или определенных оснований/нуклеиновых оснований (например, 8-оксо-dA, b001A, b008U, I и т. д.) в определенных положениях, могут обеспечивать повышенные уровни редактирования.

[001422] Пример 21. Представленные обеспечивающие редактирование участки могут улучшать редактирование

[001423] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей, и стереохимические особенности и их паттерны, и различные обеспечивающие редактирование участки, включающие различные последовательности около нуклеозида, противоположного аденозину-мишени. Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на сайт-мишень PIZ. Олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах мыши, экспрессирующих SERPINA1-PIZ человека, посредством опосредованного гимнозисом поглощения. Как показано на фигуре 18 (a) – (c), различные олигонуклеотиды могут обеспечивать формы активности редактирования. В некоторых вариантах осуществления определенные ошибочные спаривания оснований или неоднозначные пары оснований в ближайших с 5’- и/или 3’-стороны положениях к сайту редактирования могут снижать уровни редактирования по сравнению с полностью комплементарными обеспечивающими редактирование участками. В некоторых вариантах осуществления определенные ошибочные спаривания оснований или неоднозначные пары оснований в ближайших с 5’- и/или 3’-стороны положениях к сайту редактирования сохраняют или повышают уровни редактирования.

[001424] Пример 22. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001425] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей и стереохимические особенности и их паттерны. Олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах мыши, экспрессирующих SERPINA1-PIZ человека, посредством опосредованного гимнозисом поглощения. Как показано на фигуре 19, различные олигонуклеотиды могут обеспечивать формы активности редактирования. В некоторых вариантах осуществления введение нуклеозида 2’-ДНК (например, T вместо 2’-F-U), смежного с сайтом редактирования (например, в качестве N_1), может повышать уровни редактирования.

[001426] Пример 23. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001427] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей и стереохимические

особенности и их паттерны. Олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах мыши, экспрессирующих SERPINA1-PIZ человека, посредством опосредованного гимнозисом поглощения. Такие различные олигонуклеотиды могут обеспечивать формы активности редактирования. Как показано на фигуре 20, в некоторых вариантах осуществления повышение уровней 2'-F-модифицированных сахаров может повышать уровни редактирования.

[001428] Пример 24. Олигонуклеотиды с различными представленными вариантами конструкции могут обеспечивать редактирование

[001429] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей и стереохимические особенности и их паттерны. Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на сайт-мишень PIZ. Как показано на фигуре 21, олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров (например, сахара ДНК, 2'-F-модифицированные сахара, 2'-OR-модифицированные сахара, где R не представляет собой водород, и их паттерны), нуклеиновых оснований (модифицированные и немодифицированные основания и их паттерны), межнуклеотидных связей (например, природные фосфатные связи, не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи, фосфотиоатные межнуклеотидные связи и их паттерны) и стереохимические особенности (например, *R*p, *S*p и их паттерны) и их паттерны, могут обеспечивать формы активности редактирования. Олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах мыши, экспрессирующих SERPINA1-PIZ человека, посредством гимнотического поглощения. В некоторых вариантах осуществления определенные олигонуклеотиды обеспечивают более высокие уровни редактирования по сравнению с другими.

[001430] Пример 25. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001431] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей и стереохимические особенности и их паттерны. Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на сайт-мишень PIZ. Как показано на фигуре 22, олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров (например, сахара ДНК, 2'-F-модифицированные сахара, 2'-OR-модифицированные сахара, где R не представляет собой водород, и их паттерны), нуклеиновых оснований (модифицированные и немодифицированные основания и их паттерны), межнуклеотидных связей (например, природные фосфатные связи, не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи, фосфотиоатные межнуклеотидные связи и их паттерны) и стереохимические особенности (например, *R*p,

*S*p и их паттерны) и их паттерны, могут обеспечивать формы активности редактирования. Олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах мыши, экспрессирующих SERPINA1-PIZ человека, посредством гимнотического поглощения. В некоторых вариантах осуществления определенные олигонуклеотиды обеспечивают более высокие уровни редактирования по сравнению с другими.

[001432] Пример 26. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001433] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей и стереохимические особенности и их паттерны. Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на сайт-мишень PIZ. Как показано на фигуре 23, олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров (например, сахара ДНК, 2'-F-модифицированные сахара, 2'-OR-модифицированные сахара, где R не представляет собой водород, и их паттерны), нуклеиновых оснований (модифицированные и немодифицированные основания и их паттерны), межнуклеотидных связей (например, природные фосфатные связи, не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи, фосфотиоатные межнуклеотидные связи и их паттерны) и стереохимические особенности (например, *R*p, *S*p и их паттерны) и их паттерны, могут обеспечивать формы активности редактирования. Олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах мыши, экспрессирующих SERPINA1-PIZ человека, посредством гимнотического поглощения. В некоторых вариантах осуществления определенные олигонуклеотиды обеспечивают более высокие уровни редактирования по сравнению с другими. В некоторых вариантах осуществления на 5'- и/или 3'-концах присутствует 2'-OR-модифицированный сахар, где R не представляет собой водород (например, когда R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу), такой как 2'-OMe-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды как на 5'-, так и на 3'-конце содержат не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи (например, фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи, такие как n001). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды на 5'-конце содержат не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи (например, фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи, такие как n001). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды на 3'-конце содержат не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи (например, фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи, такие как n001).

[001434] Пример 27. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут

обеспечивать редактирование

[001435] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей и стереохимические особенности и их паттерны. Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на сайт-мишень PIZ. Как показано на фигуре 24, олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров (например, сахара ДНК, 2'-F-модифицированные сахара, 2'-OR-модифицированные сахара, где R не представляет собой водород, и их паттерны), нуклеиновых оснований (модифицированные и немодифицированные основания и их паттерны), межнуклеотидных связей (например, природные фосфатные связи, не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи, фосфотиоатные межнуклеотидные связи и их паттерны) и стереохимические особенности (например, *R*p, *S*p и их паттерны) и их паттерны, могут обеспечивать формы активности редактирования. Олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах мыши, экспрессирующих SERPINA1-PIZ человека, посредством гимнотического поглощения. В некоторых вариантах осуществления определенные олигонуклеотиды обеспечивают более высокие уровни редактирования по сравнению с другими. В некоторых вариантах осуществления на 5'- и/или 3'-концах присутствует 2'-OR-модифицированный сахар, где R не представляет собой водород (например, когда R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу), такой как 2'-OMe- или 2'-MOE-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды на 5'- и/или на 3'-концах содержат не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи (например, фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи, такие как n001). В некоторых вариантах осуществления в концевом участке (например, 5'-концевом участке, как показано на фигуре 24) можно использовать сахара природной ДНК с модифицированными межнуклеотидными связями, такими как не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи (например, фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи, такие как n001), фосфотиоатные межнуклеотидные связи и т. д.

[001436] Пример 28. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001437] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей и стереохимические особенности и их паттерны. Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на сайт-мишень PIZ. Олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах мыши, экспрессирующих SERPINA1-PIZ человека, посредством гимнотического поглощения. Как показано на фигуре 25, различные олигонуклеотиды, содержащие различные типы

сахаров, нуклеиновых оснований и межнуклеотидных связей, включая различные нуклеиновые основания, сахара, нуклеозиды при нуклеозиде, противоположном аденозину-мишени, и/или около него (например, b001A, b001rA, Csm15, I и т. д.), могут обеспечивать формы активности редактирования. В некоторых вариантах осуществления определенные олигонуклеотиды обеспечивают более высокие уровни редактирования.

[001438] Пример 29. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001439] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат ошибочные спаривания оснований и/или неоднозначные пары оснований при выравнивании с нуклеиновыми кислотами-мишенями. Как продемонстрировано в данном документе, такие различные олигонуклеотиды могут обеспечивать формы активности редактирования. В некоторых вариантах осуществления для нацеливания на сайт-мишень PIZ конструировали олигонуклеотиды, содержащие неоднозначные пары оснований G-U в определенных положениях. Олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах мыши, экспрессирующих SERPINA1-PIZ человека, посредством гимнотического поглощения. Как показано на фигуре 26, в различных вариантах осуществления олигонуклеотиды, содержащие неоднозначные пары оснований G-U, обеспечивают формы активности редактирования.

[001440] Пример 30. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001441] Олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров (например, сахара ДНК, 2’-F-модифицированные сахара, 2’-OR-модифицированные сахара, где R не представляет собой водород, и их паттерны), нуклеиновых оснований (модифицированные и немодифицированные основания и их паттерны), межнуклеотидных связей (например, природные фосфатные связи, не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи, фосфотиоатные межнуклеотидные связи и их паттерны) и стереохимические особенности (например, *R*p, *S*p и их паттерны) и их паттерны, включая различные структурные признаки в обеспечивающих редактирование участках (например, различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, нуклеозидов, связей и т. д., такие как 5MRm5dC, 5MSm5dC, 5MSm5fC, fC, dC, m5dC, dA, 5MSdT, 5MRdT и т. д. для N_1, N_0, N_{-1}, N_{-2} и т. д.), могут обеспечивать формы активности редактирования. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, содержащие 5’-(R)-Me- или 5’-(S)-Me-модифицированные сахара, обеспечивают формы активности редактирования. Определенные данные представлены на фигуре 27. Олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах человека посредством опосредованного GalNAc

поглощения при различных концентрациях.

[001442] Пример 31. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001443] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей и стереохимические особенности и их паттерны. Определенный олигонуклеотид нацеливается на сайт-мишень ACTB. Олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах человека посредством опосредованного GalNAc поглощения при различных концентрациях. Как показано на фигуре 28, различные олигонуклеотиды, в том числе олигонуклеотиды, содержащие не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи, такие как *n001, и/или сахара UNA (разомкнутых нуклеиновых кислот), могут обеспечивать формы активности редактирования.

[001444] Пример 32. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001445] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат 5’-кэпы. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат 5’-кэпы с удаленными азотистыми основаниями. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат дополнительные химические фрагменты, например, присоединенные к 5’-концам олигонуклеотидов. Получали и оценивали такие различные олигонуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах человека посредством опосредованного GalNAc поглощения. Как показано на фигуре 29, такие олигонуклеотиды могут обеспечивать формы активности редактирования.

[001446] Пример 33. Определенные обеспечивающие редактирование участки обеспечивают высокие уровни редактирования

[001447] Среди прочего, в настоящем изобретении представлены обеспечивающие редактирование участки, которые являются особенно применимыми для редактирования. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены элементы 5’-$N_1N_0N_{-1}$–3’, которые являются особенно применимыми для редактирования. В некоторых вариантах осуществления они полностью комплементарны аденозинам-мишеням и нуклеозидам, расположенным непосредственно с 5’- и 3’-стороны от них. В некоторых вариантах осуществления они содержат одно или несколько ошибочных спариваний оснований и/или неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, содержащие ошибочные спаривания оснований и/или неоднозначные пары оснований, в том числе в N_{-1} и/или N_1, обеспечивают сопоставимые

или более высокие уровни редактирования по сравнению с отсутствием таких ошибочных спариваний оснований и/или неоднозначных пар оснований. В некоторых вариантах осуществления конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные нуклеозиды, расположенные непосредственно с 5'- и 3'-стороны от сайтов редактирования и в качестве них, в качестве примера нацеливающиеся на мишень АСТВ. В некоторых вариантах осуществления конструировали и тестировали плазмидные репортеры, экспрессирующие полноразмерную кДНК АСТВ с различными комбинациями нуклеозидов, расположенных непосредственно с 5'- и 3'-стороны от аденозина-мишени, с соответствующими олигонуклеотидами, каждый из которых характеризовался уникальной комбинацией оснований и/или сахаров, расположенных непосредственно с 5'- и 3'-стороны от сайта редактирования. Плазмиды и олигонуклеотиды тестировали в клетках 293Т посредством трансфекции. Как показано ниже, в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, содержащие определенные ошибочные спаривания оснований и/или неоднозначные пары оснований непосредственно с 5'- и/или 3'-стороны от сайта редактирования, могут сохранять или повышать уровни редактирования. Комбинации ближайших соседних элементов для каждой мишени обозначены горизонтально в верхней части расчетной таблицы (ориентация от 5' до 3'), а ближайших соседних элементов для сайта редактирования в олигонуклеотидах обозначены вертикально в левой части расчетной таблицы (от 3' до 5'). Эндогенный транскрипт АСТВ обозначен с помощью "*". Противоположным аденозину-мишени в олигонуклеотидах является dC. На графике изображены средние значения редактирования для каждой репортерной комбинации олигонуклеотидов. В направлении сверху вниз олигонуклеотиды представляют собой WV-42331 – WV-42335, WV-37317, WV-42337 – WV-42349.

	A_A	A_U	A_G	A_C	U_A	U_U	U_G	U_C	G_A	G_U	G_G	G_C	C_A	C_U	C_G	C_C	U_G*
T_U	51,8	22,3	58,9	17,1	29,0	0,9	28,2	2,7	29,5	2,1	22,6	0,9	5,9	2,1	4,4	1,6	8,0
T_A	20,2	51,3	28,4	35,9	3,0	27,0	3,5	2,9	4,7	23,4	4,1	1,8	1,8	8,8	3,1	2,5	1,4
T_C	50,5	25,5	58,4	12,3	11,9	2,5	60,2	1,0	30,5	3,0	40,7	2,4	1,6	1,7	22,3	1,2	37,0
T_G	32,6	46,1	36,7	51,2	3,4	11,4	5,4	45,2	20,6	7,8	14,5	27,3	4,2	4,3	4,6	12,5	1,9
A_U	36,4	4,7	42,1	4,8	65,4	51,6	70,3	55,6	37,4	3,8	28,0	2,6	12,6	1,7	12,9	1,8	75,1
A_A	4,4	43,7	6,3	8,7	52,4	63,5	54,0	61,0	6,7	29,3	5,4	3,3	7,4	12,8	2,3	4,3	42,3
A_C	23,0	3,3	52,7	2,2	69,0	57,7	75,2	57,1	38,7	5,2	48,3	4,0	6,5	0,4	36,2	3,8	78,7
A_G	5,4	16,6	17,4	43,2	56,9	60,9	67,2	71,3	21,1	13,5	16,7	40,5	2,2	4,9	4,0	20,0	61,5
C_U	38,2	10,8	41,6	13,6	30,6	20,6	37,6	29,2	36,0	6,8	37,1	9,6	13,9	10,2	25,3	12,3	17,6
C_A	4,4	44,9	7,3	9,8	3,4	31,6	3,2	5,3	15,3	19,1	19,9	9,7	1,2	7,5	1,7	0,0	2,8
C_C	24,9	3,3	52,7	3,2	9,9	1,5	54,3	1,3	50,8	9,9	41,2	3,8	3,4	1,3	21,7	2,4	27,0
C_G	4,8	17,0	15,5	48,3	3,7	6,2	9,2	43,7	16,5	16,1	20,2	24,6	0,7	0,6	2,2	7,9	3,5
I_U	56,2	16,7	60,2	9,5	57,9	15,0	66,3	12,0	46,7	6,0	38,3	2,4	52,2	45,0	56,6	36,4	47,0
I_A	6,6	55,9	13,1	19,0	8,2	56,0	17,2	19,0	8,3	38,6	8,4	4,1	35,3	54,8	45,0	44,5	4,3
I_C	45,7	12,6	60,7	5,2	49,5	14,5	64,6	11,2	46,3	6,2	48,8	4,7	48,8	42,9	58,3	32,3	69,2
I_G	18,9	42,9	39,4	53,0	16,2	43,7	39,5	70,0	33,3	22,5	27,6	49,3	39,0	54,0	54,3	52,3	18,0
G_U	48,6	8,5	47,7	4,6	34,2	7,3	37,9	3,9	53,4	7,3	45,8	3,1	42,9	25,9	58,5	21,0	12,4
G_A	5,1	47,8	8,1	9,9	3,7	32,2	5,8	7,9	11,1	42,4	12,0	7,2	24,7	48,1	38,6	30,1	1,4
G_C	36,9	7,5	62,7	4,3	37,3	5,3	57,2	2,6	52,1	10,7	49,9	4,1	49,8	29,8	57,6	20,3	35,0
G_G	10,2	29,3	24,8	53,5	7,0	18,6	16,9	49,6	32,2	31,3	29,9	49,7	33,6	37,3	49,8	46,6	7,5

[001448] Пример 34. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001449] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат 5’-кэпы. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат 5’-кэпы с удаленными азотистыми основаниями. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат дополнительные химические фрагменты, например, присоединенные к 5’-концам олигонуклеотидов. Получали и оценивали такие различные олигонуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления затем олигонуклеотиды тестировали в первичных гепатоцитах мыши, экспрессирующих ADAR-p110 человека. Как показано на фигуре 30, такие олигонуклеотиды могут обеспечивать формы активности редактирования.

[001450] Пример 35. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование in vivo

[001451] Среди прочего, в настоящем изобретении продемонстрировано, что представленные олигонуклеотиды могут обеспечивать редактирование in vivo. В примере отличным от человека приматам (NHP) вводили дозу путем подкожного (SC) введения одной дозы WV-37317 при 50 мг/кг (3X Macaca fascicularis) или PBS в качестве контроля (1X Macaca fascicularis). Подробности касательно введения доз показаны ниже. Животных умерщвляли в день 8 (введение дозы в день 1, сбор в день 8) и все ткани собирали для анализа PK/PD. Как показано на фигуре 31, (a), в нескольких тканях (почка, печень, легкое, сердце, поджелудочная железа, легочная вена и артерия, двенадцатиперстная кишка, подвздошная кишка, тощая киска, PBMC) было показано редактирование ACTB, и WV-37317 определяли на высоких уровнях во всех тканях (см. фигуру 31, (b)). Среди прочего, олигонуклеотиды по настоящему изобретению можно доставлять, например, путем SC-введения в организм NHP, что обеспечивает широкое распределение в тканях и эффективное опосредованное эндогенным ADAR редактирование в нескольких типах тканей.

Группа	TA	Описание	Линия	Пол	Доза	Схема введения доз	Объем дозы	NHP №	Вскрытие
1	PBS	Н. д.	Яванский макак, не подвергнутый воздействию, азиатский, естественный	1M	Н. д.	S.c. (день 1)	1 мл/кг	1	День 8
2	WV-37317	ACTB		2 М, 1 Ж	50 мг/кг	S.c. (день 1)	1 мл/кг	3	День 8

[001452] Пример 36. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование in vivo.

[001453] Среди прочего, в настоящем изобретении продемонстрировано, что представленные олигонуклеотиды могут обеспечивать редактирование in vivo. В примере отличным от человека приматам (NHP) вводили дозу путем интратекального (IT) введения одной дозы WV-37317 при либо 10 мг, либо 5 мг (6X Macaca fascicularis), или PBS в качестве контроля (1X Macaca fascicularis). Подробности касательно введения доз показаны ниже. Животных умерщвляли либо в день 8, либо в 29 (введение дозы в день 1, процедуры сбора в дни 8 и 29) и ткани собирали для анализа PK/PD. Как показано на фигуре 32, (a), в нескольких тканях (например, спинной мозг, кора головного мозга, гиппокамп, средний мозг, мозжечок, мозолистое тело и зрительный нерв и т. д.) было показано редактирование ACTB. Как показано на фигуре 32, (b), WV-37317 определяли в различных тканях ЦНС. Среди прочего, олигонуклеотиды по настоящему изобретению можно доставлять, например, путем IT-введения в организм NHP, и обеспечивается их широкое распределение и эффективное опосредованное эндогенным ADAR редактирование в различных тканях, включая ткани ЦНС.

Группа	Исследуемый препарат	Описание	Доза (мг)	Схема введения доз	Общее количество на группу	Пол	Момент времени вскрытия
1	PBS	Контроль	Н. д.	IT x 1	1	М	День 8
2	WV-37317	SP-PN	5		2	М/Ж	День 8
3	WV-37317	SP-PN	10		2	М/Ж	День 8
4	WV-37317	SP-PN	10		2	М/Ж	День 29

[001454] Пример 37. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001455] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат образующие дуплекс и нацеливающие олигонуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления такие олигонуклеотиды могут образовывать дуплексы, например, с образующими дуплекс нуклеиновыми кислотами и олигонуклеотидами. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды и соответствующие образующие дуплекс олигонуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды конструировали для нацеливания на репортерную люциферазу-мишень и оценивали. В некоторых вариантах осуществления в конструкциях объединяются две части

олигонуклеотидов, имеющие общую комплементарную последовательность из 16 п. о. или 18 п. о., что обеспечивает ассоциацию двух частей внутри клеток. Определенные олигонуклеотиды тестировали в комбинации путем трансфекции в клетках 293T. Эффективность редактирования рассчитывали путем определения соотношений cLUC/gLUC. Как показано на фигуре 33, в некоторых вариантах осуществления определенные комбинации частей олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование. Определенные дуплексные варианты конструкции представлены в качестве примеров на фигуре 35. Как понятно специалистам в данной области, различные подходящие значения длины можно использовать для частей, участков, олигонуклеотидов и т. д. в соответствии с настоящим изобретением.

[001456] Пример 38. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование

[001457] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит "стебель-петлю", а также двух- и однонитевые участки. В некоторых вариантах осуществления такой олигонуклеотид можно использовать в качестве образующего дуплекс олигонуклеотида для образования комплексов с олигонуклеотидом, содержащим образующий дуплекс и нацеливающий участки. Иллюстративная конструкция показана на фигуре 35. Как понятно специалистам в данной области, различные подходящие значения длины можно использовать для частей, участков, олигонуклеотидов и т. д. в соответствии с настоящим изобретением. В качестве примера конструировали определенные олигонуклеотиды для нацеливания на сайт в люциферазной репортерной конструкции. В конструкциях объединяются два олигонуклеотида, имеющие комплементарную последовательность (например, из 15 п. о.), что обеспечивает ассоциацию двух частей и образование комплекса "стебель-петля" внутри клеток. Олигонуклеотиды тестировали в комбинации путем трансфекции в клетках 293T. Эффективность редактирования рассчитывали путем определения соотношений cLUC/gLUC. Как показано на фигуре 34, различные комбинации обеспечивают формы активности редактирования.

[001458] Пример 39. Различные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать редактирование *in vivo*

[001459] Среди прочего, представленные технологии могут обеспечивать редактирование *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления было показано подтверждение редактирование аллеля SERPINA1-Z у трансгенных мышей с ADAR человека (huADAR), описанных в данном документе, олигонуклеотидами (например, WV-43120, WV-44464, WV-44465) *in vivo*. Использовали тридцать двух самцов мышей линии

мышей JAX huADAR x SA1, все из которых гетерозиготные по SA1-PiZ. Среди них двадцать мышей также были гетерозиготными по huADAR-p110, и двенадцать мышей характеризовались диким типом ADAR мыши (без экспрессии huADAR-p110). UGP2 применяли в качестве контроля активности huADAR. Мышам вводили подкожно (s.c.) дозу, представляющую собой 10 мг/кг выбранного олигонуклеотида или контроля в виде PBS, через день в течение трех дней (дни 0, 2, 4). Сыворотку крови собирали у мышей до введения доз и в день 7 после обработки, а также в день 7 собирали биоптаты печени. Образцы подвергали PK- и PD-анализам и гибридицации ELISA. Определенная информация представлена ниже.

TA	Описание	Линия	Пол	Доза	Схема введения доз	Количество мышей
PBS	Н. д.	- Гет. по SA1-PiZ - Гет. по huADAR-p110	M	Н. д.	s.c. (день 0, 2, 4)	4
WV-43120	SA1-PiZ		M	10 мг/кг	s.c. (день 0, 2, 4)	4
WV-44464	SA1-PiZ		M	10 мг/кг	s.c. (день 0, 2, 4)	4
WV-44465	SA1-PiZ		M	10 мг/кг	s.c. (день 0, 2, 4)	4
WV-38702	UGP2		M	10 мг/кг	s.c. (день 0, 2, 4)	4
PBS	Н. д.	- Гет. по SA1-PiZ - WT по ADAR мыши (без экспрессии huADAR-p110)	M	10 мг/кг	s.c. (день 0, 2, 4)	4
WV-44464	SA1-PiZ		M	10 мг/кг	s.c. (день 0, 2, 4)	4
WV-44465	SA1-PiZ		M	10 мг/кг	s.c. (день 0, 2, 4)	4

[001460] В некоторых вариантах осуществления первичные гепатоциты мыши, полученные от трансгенной модели (экспрессирующей ADARp110 человека и аллель SERPINA1-Z человека), обрабатывали различными конъюгированными с GalNAc олигонуклеотидами в течение 48 ч. Редактирование РНК измеряли с помощью секвенирования по Сенгеру. В некоторых вариантах осуществления, как показано на фигуре 36, различные олигонуклеотиды обеспечивали редактирование аллеля SERPINA1-Z *in vitro*.

[001461] Биоптаты печени, собранные в день 7 у трансгенных мышей с huADAR/SA1, подвергали секвенированию по Сенгеру с измерением процента редактирования. В некоторых вариантах осуществления, как подтверждено на фигуре 37, различные композиции на основе олигонуклеотидов обеспечивали активность редактирования *in vivo* на уровне не более приблизительно 20%, не более приблизительно 30% или не более приблизительно 40% в отношении аллеля SERPINA1-Z.

[001462] В образцах сыворотки крови, собранных у мышей перед введением доз и в день 7 после обработки, концентрацию общего AAT человека в сыворотке крови определяли с помощью коммерчески доступного набора ELISA (AbCam). В некоторых вариантах осуществления, как показано на фигуре 38, редактирование *in vivo* вследствие введения доз различных олигонуклеотидов повышало концентрацию общего AAT человека в сыворотке крови.

[001463] В образцах сыворотки крови, собранных у мышей перед введением доз и в день 7 после обработки, относительное содержание Z (мутантой) и M (дикого типа) изоформ AAT определяли с помощью масс-спектрометрии. Затем рассчитывали абсолютные количества каждой изоформы путем приложения значений относительного содержания к абсолютным концентрациям, полученным с помощью ELISA (см. фигуру 38). В некоторых вариантах осуществления, как подтверждено на фигуре 39, редактирование вследствие обработки с помощью WV-44464 приводило к секреции белка AAT дикого типа и значительному понижению количества мутантного белка Z-AAT в сыворотке крови. Как подтверждено в данном документе, в некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут обеспечивать повышение уровней белка SERPINA1 дикого типа в крови. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут обеспечивать понижение уровней мутантного белка SERPINA1 в крови. В некоторых вариантах осуществления, как показано на фигуре 38, приблизительно 75% от общего AAT в крови принадлежат к дикому типу.

[001464] Ниже в качестве примеров представлены определенные данные.

Редактирование аллеля SERPINA1-Z *in vivo* у мышей с huADAR (например, фигура 37):

ID	PBS				WV-43120				WV-44464			
Редактирование	1,4	0	1,38	0	15	16	18,7	17,6	39,8	38,8	36,4	37,2
ID	WV-44465				WV-38702 (контроль с UGP2)							
Редактир	29,8	33,2	26	28,4	0	0,12	0	0				

ование												

Концентрация AAT человека в сыворотке крови (ELISA) (например, фигура 38):

ID	Перед введением дозы				День 7			
PBS	256,527	266,166	239,436	235,305	127,656	177,39	182,655	193,914
WV-38702	280,017	252,153	298,485	217,242	194,643	247,293	217,242	177,633
WV-43120	208,656	239,274	269,73	189,783	241,38	365,472	387,666	255,636
WV-44464	296,703	303,507	325,296	247,941	527,229	493,695	572,508	463,077
WV-44465	280,26	193,104	195,615	187,353	417,96	410,67	372,762	356,643

Изоформы AAI в сыворотке крови (масс-спектрометрия; PBS и WV-44464) (например, фигура 39):

	PiM (WT)				PiZ (E342K-мутантный)			
Перед введением дозы	0,21	0,24	0,24	0,21	256,32	265,93	239,2	235,09
День 7	0,13	0,16	0,14	0,16	127,53	177,23	182,52	193,75
Перед введением дозы	0,31	0,13	0,28	0,17	296,39	303,37	325,02	247,77
День 7	385,89	346,79	392,73	316,84	141,34	146,91	179,77	146,24

Ингибирующая эластазу активность в сыворотке крови (например, фигура 40):

ID	Перед введением дозы				День 7			
PBS	19,52	23,94	34,47	23,75	18,28	30,92	46,04	30,03
WV-43120	17,89	15,23	21,31	15,16	35,29	36,63	36,9	21,82
WV-44464	33,11	27,94	26,44	23,85	64,01	73,62	79,2	67,21
WV-44465	36,58	29,43	23,4	25,86	58,68	57,7	43,65	50,53
WV-38702	33,78	25,74	35,88	35,71	23,57	28,97	32,29	26,03

[001465] Было подтверждено, что представленные технологии могут обеспечивать редактирование и получение функциональных белков. В образцах сыворотки крови, собранных у мышей перед введением доз и в день 7 после обработки, относительную ингибирующую эластазу активность определяли с применением коммерчески доступного набора (набора для анализа эластазы EnzChek® (E-12056)). Разбавленную сыворотку крови инкубировали с использованием рекомбинантного фермента – эластазы и флуоресцентно меченного субстрата – эластина. Активность фермента эластазы можно определять по флуоресцентному сигналу, определяемому при расщеплении эластина.

Относительное значение ингибирования рассчитывали на основе контрольной реакции в отсутствие сыворотки крови (100% активность эластазы). Каждый образец прогоняли в технической повторности. Среди прочего, данные, показанные на фигуре 40, подтверждают, что белок AAT дикого типа, продуцированный и секретированный в результате редактирования представленными технологиями, был функциональным, например, для ингибирования эластазы.

[001466] Среди прочего, данные, представленные в данном документе, подтверждают, что трансгенные мышиные модели, экспрессирующие ADAR человека, применимы для оценивания средств редактирования на основе ADAR, например, олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, как подтверждено в данном документе, обеспечивалось редактирование мРНК аллеля SERPINA1-Z на уровне до 40% или больше (например, в печени в определенные моменты времени). В некоторых вариантах осуществления обеспечиваемые уровни редактирования приближаются к коррекции до гетерозитот (MZ). В некоторых вариантах осуществления, как подтверждено в данном документе, представленные технологии обеспечивают значительное повышение циркулирующего функционального белка M-AAT дикого типа *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают снижение уровней мутантного белка Z-AAT, например, в печени, сыворотке крови и т. д.

[001467] Пример 40. Представленные технологии могут обеспечивать модулирование белок-белковых взаимодействий

[001468] Как подтверждено в данном документе, представленные технологии, среди прочего, могут обеспечивать модулирование белок-белковых взаимодействий, например, посредством редактирования аденозина в мРНК и изменения значений идентичности аминокислотных остатков в полипептидах, ею кодируемых. В некоторых вариантах осуществления представленные технологии обеспечивают модулирование белок-белковых взаимодействий, форм активности и/или функций, например, путем редактирования одного или нескольких аминокислотных остатков одного или нескольких белков. Как продемонстрировано в данном документе, редактирование различных остатков в Keap1 или Nrf2 может обеспечивать модулирование их взаимодействий, форм активности и/или функций. Например, в некоторых вариантах осуществления редактирование остатков в Keap1 или Nrf2 обеспечивает повышение уровней Nrf2, транскрипции нуклеиновых кислот, которые могут активироваться Nrf2, и/или экспрессии Nrf2-регулируемых генов. Keap1 находится под управлением NRF2 и опосредует протеасомное разрушение NRF2. В некоторых вариантах осуществления нарушение взаимодействий между Keap1 и NRF2 обеспечивает посттранскрипционную

положительную регуляцию NRF2 и транслокацию NRF2 в ядро, где он может активировать транскрипцию NRF2-регулируемых генов. Как продемонстрировано в данном документе, различные олигонуклеотиды конструировали для нацеливания на конкретные сайты редактирования либо в транскрипте Keap1, либо в транскрипте Nrf2. Как показано на фигуре 41 (a), различные олигонуклеотиды могут обеспечивать редактирование по нескольким сайтам в транскриптах Keap1 или NRF2. В некоторых вариантах осуществления редактирование транскриптов Keap1 и/или Nrf2 может обеспечивать изменение уровней экспрессии последующих генов, регулируемых NRF2 (например, SRGN, HMOX1, SLC7a11, NQO1 и т. д., как показано на фигуре 41 (b)). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды обеспечивают редактирование транскриптов Keap1 или NRF2, что изменяет аминокислотные остатки, что может препятствовать образованию и стабильности комплекса Keap1/NRF2, и обеспечивает модуляцию уровней NRF2, транслокацию и/или экспрессию нуклеиновых кислот, регулируемых NRF2. В некоторых вариантах осуществления определенные олигонуклеотиды обеспечивают более высокие уровни редактирования по сравнению с другими. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды на 5'- и/или 3'-концах содержат не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи (например, фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи, такие как n001). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды на 5'- и/или 3'-концах содержат 2'-OR-модифицированные сахара, где R не представляет собой водород (например, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу), такие как 2'-OMe-модифицированные сахара. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды на 5'- и/или 3'-концах содержат 2'-F-модифицированные сахара. Специалисты в данной области понимают, что для модулирования взаимодействий между полипептидами можно применять различные варианты конструкции олигонуклеотидов, описанные в данном документе.

[001469] Пример 41. Представленные технологии могут обеспечивать надежное, долговременное редактирование *in vivo*

[001470] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены композиции на основе олигонуклеотидов, которые могут, среди прочего, обеспечивать формы активности редактирования в различных системах, например, в различных клетках, тканях и/или органах *in vivo*. На фигуре 42 представлены определенные данные, подтверждающие, что представленные технологии могут обеспечивать долговременное редактирование в различных тканях *in vivo*, в том числе в ЦНС. Трансгенных мышей с ADAR человека (hADAR), описанных в данном документе,

обрабатывали одной дозой композиции на основе олигонуклеотида WV-40590, составляющей 100 мкг, с помощью интрацеребровентрикулярной (ICV) инъекции. Мышей умерщвляли через 1 неделю, 2 недели, 4 недели, 8 недель, 12 недель и 16 недель после введения дозы и собирали и анализировали несколько тканей ЦНС. Как показано на фигуре 42, редактирование мРНК UGP2 достигали во всех проанализированных тканях. В некоторых вариантах осуществления уровни редактирования UGP2 были сопоставимы в различные проанализированные моменты времени. Среди прочего, эти данные демонстрируют, что представленные технологии могут обеспечивать эффективное редактирование в различных тканях *in vivo* в течение по меньшей мере 16 недель.

[001471] Пример 42. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование

[001472] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей, а также стереохимические особенности и их паттерны. Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на конкретные сайты редактирования в транскриптах UGP2. Как показано на фигуре 43 и фигуре 44, олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров (например, сахара ДНК, 2'-F-модифицированные сахара, 2'-OR-модифицированные сахара, где R не представляет собой водород, и их паттерны), нуклеиновых оснований (модифицированные и немодифицированные основания и их паттерны), межнуклеотидных связей (например, природные фосфатные связи, не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи, фосфотиоатные межнуклеотидные связи и их паттерны) и стереохимические особенности (например, Rp, Sp и их паттерны) и их паттерны, могут обеспечивать формы активности редактирования. В некоторых вариантах осуществления 2'-F во вторых доменах (например, в участках с 3'-стороны от N_0; в некоторых вариантах осуществления от N_{-2} до 3'-конца олигонуклеотида) и/или природные фосфатные связи и/или 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу (например, 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.) в первых доменах (например, в участках с 5'-стороны от N_0; в некоторых вариантах осуществления от 5'-конца олигонуклеотида до N_2) и/или во вторых доменах обеспечивают улучшенную эффективность редактирования. Олигонуклеотиды тестировали в гепатоцитах человека посредством гимнотического поглощения (фигура 43) и в нейронах, полученных из IPSC (фигура 44). В некоторых вариантах осуществления определенные олигонуклеотиды при конкретных концентрациях обеспечивают лучшее редактирование по сравнению с другими.

[001473] Пример 43. Представленные технологии могут обеспечивать

редактирование in vivo.

[001474] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей, стереохимические особенности, дополнительные химические фрагменты и т. д. и их паттерны. Определенные олигонуклеотиды нацеливаются на конкретные сайты редактирования в транскриптах UGP2. Как показано на фигуре 45, представленные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать формы активности редактирования в различных тканях *in vivo*, в том числе в печени. Олигонуклеотиды тестировали на мышах дикого типа (Wt) и трансгенных мышах с hADAR путем подкожного введения 3 доз, составляющих 10 мг/кг (дни 0, 2 и 4 соответственно). В некоторых вариантах осуществления определенные композиции на основе олигонуклеотидов обеспечивают лучшее редактирование по сравнению с другими. В некоторых вариантах осуществления определенные композиции на основе олигонуклеотидов обеспечивают намного лучшее редактирование у мышей с hADAR по сравнению с wt-мышами. В некоторых вариантах осуществления определенные композиции на основе олигонуклеотидов обеспечивают высокие уровни редактирования как у wt-мышей, так и у мышей с hADAR.

[001475] Пример 44. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование в различных популяциях клеток

[001476] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены композиции на основе олигонуклеотидов, которые могут, среди прочего, обеспечивать формы активности редактирования в различных системах, например, в различных клетках, тканях и/или органах. На фигуре 46 предоставлены определенные данные, подтверждающие, что представленные технологии могут обеспечивать редактирование в различных популяциях иммунных клеток, в том числе в PBMC. Среди прочего, представленная технология может обеспечивать редактирование в популяциях клеток, таких как CD4+, CD8+, CD14+, CD19+, NK-, Treg-клетки и т. д. Клетки обрабатывали с помощью 10 мкМ WV-37317 в условиях с активацией (добавление PHA) или без активации. РНК выделяли через 4 дня после обработки с помощью стандартных лабораторных протоколов с использованием антител/гранул. Как показано на фигуре 46, редактирования мРНК ACTB достигали в нескольких популяциях иммунных клеток. В некоторых вариантах осуществления уровни редактирования ACTB были сопоставимыми в случае популяций активированных и неактивированных клеток. В некоторых вариантах осуществления уровни редактирования ACTB были повышенными в случае популяций активированных клеток.

[001477] Пример 45. Представленные технологии могут обеспечивать

редактирование in vivo.

[001478] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены композиции на основе олигонуклеотидов, которые могут, среди прочего, обеспечивать формы активности редактирования в различных системах, например, в различных клетках, тканях и/или органах *in vivo*. На фигуре 47 предоставлены определенные данные, подтверждающие, что представленные технологии могут обеспечивать редактирование *in vivo*, в том числе в глазах. В задний отдел глаза трансгенных мышей с hADAR вводили одну 10-мкг или 50-мкг ICV-инъекцию композиции на основе олигонуклеотидов WV-40590. РНК выделяли через 1 неделю и через 4 недели после обработки. Как показано на фигуре 47, при обеих дозах в глазах достигали надежное редактирование мРНК UGP2.

[001479] Пример 46. Представленные технологии могут обеспечивать долговременное редактирование in vivo

[001480] Среди прочего, представленные технологии могут обеспечивать долговременное редактирование *in vivo*. На фигуре 48 представлены определенные данные, подтверждающие, что представленные технологии могут обеспечивать долговременное редактирование в мышиной модели. Мышей дикого типа и трансгенных мышей с hADAR обрабатывали с помощью PBS или 10 мг/кг композиции на основе олигонуклеотидов WV-44464 в дни 0, 2 и 4. Сыворотку крови собирали посредством еженедельных заборов крови и уровни общего белка AAT человека (общий, дикого типа (M-AAT) и мутантный (Z-AAT)) количественно определяли с помощью ELISA и масс-спектрометрии. Как показано на фигуре 48, представленные технологии могут обеспечивать повышение концентрации общего AAT человека в сыворотке крови и могут обеспечивать создание или повышение количества белка AAT дикого типа (M-AAT). В некоторых вариантах осуществления наблюдалось, что концентрации AAT в сыворотке крови были ≥3-кратно более высокими в течение 30 дней после последней дозы (фигура 48 (a)). В некоторых вариантах осуществления в течение 30 дней после последней дозы выявляли восстановленный M-AAT дикого типа (фигура 48 (b)).

[001481] Пример 47. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование

[001482] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей и стереохимические особенности и их паттерны, подтверждая, что олигонуклеотиды с различными вариантами конструкции могут обеспечивать эффективное редактирование, в том числе олигонуклеотиды, содержащие чередующиеся блоки, содержащие 2'-F, и блоки,

содержащие 2’-OR, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу (2’-OMe- и/или 2’-MOE-блоки), природные фосфатные связи, межнуклеотидные связи, представляющие собой фосфотиоатные межнуклеотидные связи, не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи (например, фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи, такие как n001s), контролируемые стереохимические особенности, их паттерны и т. д., описанные в данном документе. Как показано на фигуре 49 и фигуре 51, олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров (например, сахара ДНК, 2’-F-модифицированные сахара, 2’-OR-модифицированные сахара, где R не представляет собой водород, и их паттерны), нуклеиновых оснований (модифицированные и немодифицированные основания и их паттерны), межнуклеотидных связей (например, природные фосфатные связи, не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи, фосфотиоатные межнуклеотидные связи и их паттерны) и стереохимические особенности (например, Rp, Sp и их паттерны) и их паттерны, могут обеспечивать надежные формы активности редактирования. Первичные гепатоциты мыши, трансгенные по hADAR p110 и аллелю SERPINA1-Z, обрабатывали конъюированными с GalNAc олигонуклеотидами посредством гимнотического поглощения. РНК собирали через 48 часов после обработки и редактирование РНК измеряли с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 2 биологические повторности). Определенные данные об EC50 (нМ) представлены ниже (фигура 49 и фигура 51):

ID	EC50	95% ДИ (нМ)	ID	EC50	95% ДИ (нМ)
WV-44464	13,67	8,574-21,50	WV-46323	4,951	2,790-8,281
WV-46312	5,139	3,347-7,647	WV-46312	3,52	2,98-4,04
WV-46313	4,304	2,59-6,778	WV-47606	3,38	2,78-3,96
WV-46314	6,179	2,798-12,54	WV-47608	2,44	1,91-2,96
WV-46315	7,121	3,471-13,75	WV-49085	2,70	2,13-3,26
WV-46316	6,957	4,929-9,661	WV-49086	2,81	2,28-3,34
WV-46317	5,34	3,743-7,471	WV-49087	4,53	3,61-5,43
WV-46318	9,433	6,306-13,89	WV-49088	4,03	3,23-4,83
WV-46319	6,068	2,971-11,57	WV-49089	6,14	5,06-7,21
WV-46320	7,058	3,923-12,17	WV-49090	2,46	2,14-2,76
WV-46321	9,851	5,987-15,84	WV-49092	3,47	2,97-3,96
WV-46322	6,574	4,944-8,657			

[001483] Пример 48. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование in vivo.

[001484] Конструировали и оценивали олигонуклеотиды, содержащие различные типы сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеотидных связей и стереохимические особенности и их паттерны, в том числе олигонуклеотиды, содержащие чередующиеся блоки, содержащие 2'-F, и блоки, содержащие 2'-OR, где R представляет собой C_{1-6}алифатическую группу (2'-OMe- и/или 2'-MOE-блоки), природные фосфатные связи, межнуклеотидные связи, представляющие собой фосфотиоатные межнуклеотидные связи, не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи (например, фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи, такие как n001s), контролируемые стереохимические особенности, их паттерны и т. д., описанные в данном документе. На фигуре 50 представлены определенные данные, подтверждающие, что представленные технологии могут обеспечивать надежное редактирование в мышиной модели. Самцов и самок трансгенных мышей с hADAR обрабатывали указанными олигонуклеотидами при 5 мг/кг путем их подкожного введения в дни 0, 2 и 4. Биоптаты печени собирали в день 7 после обработки и редактирование РНК измеряли с помощью секвенирования по Сенгеру (n = 3 животных на пол). Как показано на фигуре 50, представленные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать высокие уровни редактирования. В некоторых вариантах осуществления определенные композиции на основе олигонуклеотидов могут обеспечивать более высокие уровни редактирования у самцов мышей по сравнению с самками мышей.

[001485] Пример 49. Представленные технологии могут обеспечивать получение редактированных полипептидов с требуемыми свойствам и функциями in vivo

[001486] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены композиции на основе олигонуклеотидов, которые могут, среди прочего, обеспечивать формы активности редактирования в различных системах, например, в различных клетках, тканях и/или органах *in vivo*, и создание полипептидов с требуемыми свойствами и формами активности, например в некоторых вариантах осуществления белков дикого типа. На фигуре 52 предоставлены определенные данные, подтверждающие, что в некоторых вариантах осуществления представленные технологии могут обеспечивать редактирование в мышиной модели и/или могут обеспечивать повышенные уровни циркулирующих в сыворотке крови белков, в том числе белков дикого типа. Мышей дикого типа и трансгенных мышей с hADAR обрабатывали с помощью PBS или 10 мг/кг композиции на основе олигонуклеотидов WV-46312 в дни 0, 2 и 4. Сыворотку крови собирали посредством еженедельных заборов крови и уровни

общего белка AAT человека (дикого типа (PiM) и мутантного (PiZ)) количественно определяли с помощью ELISA и масс-спектрометрии. Как показано на фигуре 52, представленные технологии могут обеспечивать повышение концентрации AAT в сыворотке крови в приблизительно 4 раза или больше и могут обеспечивать получение высоких уровней AAT дикого типа в сыворотке крови относительно эталона (например, уровней перед введением доз).

[001487] Пример 50. Представленные технологии могут обеспечивать редактирование *in vitro* и *in vivo*

[001488] Среди прочего, в данном примере предоставлены данные, дополнительно подтверждающие, что представленные технологии могут обеспечивать редактирование.

[001489] Например, на фигуре 53 подтверждается, что олигонуклеотиды, содержащие различные модификации, включая различные модификации оснований, описанные в данном документе (например, s b001A, b001rA, CSM15, b008U и т. д.), могут обеспечивать редактирование аденозинов-мишеней. Первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру.

[001490] На фигуре 54 подтверждается, что для обеспечения редактирования в олигонуклеотидах в соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные модификации. Первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Было оценено и подтверждено, что олигонуклеотиды, содержащие модифицированное нуклеиновое основание, такое как b008U, в положении в пределах сайта редактирования аденозина-мишени, различные типы связей (например, межнуклеотидные связи PS (фосфотиоат), PO (природная фосфатная связь) и/или PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001)) и различные типы сахаров (например, 2’-OMe-модифицированные сахара, 2’-F-модифицированные сахара, сахара природной ДНК и т. д.), обеспечивают редактирование аденозинов-мишеней. Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру.

[001491] На фигуре 55 подтверждается, что для обеспечения редактирования в олигонуклеотидах в соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные модификации. Первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Было оценено и подтверждено, что

олигонуклеотиды, содержащие модифицированное нуклеиновое основание, такое как b001A, в положении в пределах сайта редактирования аденозина-мишени, различные типы связей (например, межнуклеотидные связи PS (фосфотиоат), PO (природная фосфатная связь) и/или PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001)) и различные типы сахаров (например, 2'-OMe-модифицированные сахара, 2'-F-модифицированные сахара, сахара природной ДНК и т. д.), обеспечивают редактирование аденозинов-мишеней. Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру. Как было подтверждено, в различных положениях можно использовать не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи, такие как фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи, как n001; также можно использовать *R*p-фосфотиоатные межнуклеотидные связи и природную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления первые домены содержат одну или несколько *R*p-фосфотиоатных межнуклеотидных связей, одну или несколько не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей, таких как фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи, как n001 (каждая из которых необязательно и независимо находится в конфигурации Rp), и одну или несколько природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления, как показано на различных фигурах, вместо G используется гипоксантин, если он расположен близко к N_0, например в положении N_{-1}.

[001492] На фигуре 56 подтверждается, что для обеспечения редактирования в олигонуклеотидах в соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные модификации. Первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Было оценено и подтверждено, что олигонуклеотиды, содержащие модифицированное нуклеиновое основание, такое как b001A, b008U, b010U, b001C, b008C, b011U, b002G, b012U и т. д., в положении в пределах сайта редактирования аденозина-мишени, различные типы модифицированных связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.) и различные типы сахаров (например, 2'-OMe-модифицированные сахара, 2'-F-модифицированные сахара, сахара природной ДНК и т. д.), способны обеспечивать редактирование аденозинов-мишеней. Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру. Наблюдалось, что в тестируемых условиях определенные модификации оснований могут обеспечивать более высокие уровни редактирования.

[001493] На фигуре 57 подтверждается, что для обеспечения редактирования в олигонуклеотидах в соответствии с настоящим изобретением можно использовать

различные модификации. Первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Было оценено и подтверждено, что олигонуклеотиды, содержащие модифицированное нуклеиновое основание, такое как b008U, b010U, b001C, b008C, b011U и b012U (например, в N_1, N_0 и т. д.), различные типы модифицированных связей (например, PS (фосфотиоат), PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) и т. д.) и различные типы сахаров (например, 2'-OMe-модифицированные сахара, 2'-F-модифицированные сахара, сахара природной ДНК и т. д.), способны обеспечивать редактирование аденозинов-мишеней. Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру. Наблюдалось, что в тестируемых условиях определенные модификации оснований могут обеспечивать более высокие уровни редактирования.

[001494] На фигуре 58 подтверждается, что для обеспечения редактирования в олигонуклеотидах в соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные модификации. Первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Было оценено и подтверждено, что в некоторых случаях олигонуклеотиды, содержащие модифицированные нуклеозиды, такие как Usm04, Csm04 и rCsm13, в N_0 и/или N_1, обеспечивают редактирование аденозинов-мишеней. В некоторых вариантах осуществления наблюдалось, что в тестируемых условиях определенные модификации (например, модификации, включающие сахара UNA, такие как sm04) в N_0 и/или N_1 обеспечивали более низкие уровни редактирования по сравнению с другими модификациями. Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру.

[001495] На фигуре 59 подтверждается, что для обеспечения редактирования в олигонуклеотидах в соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные модификации. Первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Было оценено и подтверждено, что олигонуклеотиды, содержащие различные модификации, такие как Csm11, Csm12, b009Csm11, b009Csm12, Gsm11, Gsm12, Tsm11, Tsm12, L010 и т. д. (например, в одном или нескольких из положений N_1, N_0 и N_{-1}), обеспечивают редактирование аденозинов-мишеней. Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, содержащие сахара природной ДНК в N_{-1} и/или N_0, обеспечивают более высокие уровни редактирования по

сравнению с олигонуклеотидами, содержащими ациклические сахара. В некоторых вариантах осуществления в N_1 можно использовать ациклические сахара, такие как sm11, sm12 и т. д.

[001496] На фигуре 60 подтверждается, что для обеспечения редактирования в олигонуклеотидах в соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные модификации. Первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Олигонуклеотиды, содержащие различные модификации и их паттерны, описанные в данном документе, могут обеспечивать надежное редактирование. Например, в некоторых вариантах осуществления сахара N_0, 2'-группы в которых независимо выбраны из −H и −OH, могут обеспечивать надежное редактирование (например, сахар природной ДНК, sm15, и т. д.). В некоторых вариантах осуществления сахар N_1 представляет собой сахар природной ДНК или 2'-F-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, содержащие 2'-F-модифицированный сахар или сахар природной ДНК в положении N_1 и сахара природной ДНК в положениях N_0 и N_{-1}, могут обеспечивать высокие уровни редактирования. Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру.

[001497] На фигуре 61 подтверждается, что для обеспечения редактирования в олигонуклеотидах в соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные модификации. Первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Было оценено и подтверждено, что олигонуклеотиды, содержащие различные типы связей (например, межнуклеотидные связи PS (фосфотиоат), PO (природная фосфатная связь) и/или PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001)) и различные типы сахаров (например, 2'-OMe-модифицированные сахара, 2'-F-модифицированные сахара, сахара природной ДНК и т. д.), обеспечивают редактирование аденозинов-мишеней. В некоторых вариантах осуществления при определенных концентрациях олигонуклеотиды, содержащие повышенные уровни 2'-OMe-модифицированных сахаров и PO-связей, могут обеспечивать сопоставимую или повышенную активность редактирования по сравнению с эталоном. Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру. Как продемонстрировано, в различных положениях, включая первые и последние несколько нуклеозидов, первые домены, первые субдомены, третие субдомены и т. д., можно использовать 2'-OR-модифицированные сахара, где R не представляет

собой −H (например, 2’-OMe-модифицированные сахара). В некоторых вариантах осуществления каждый из приблизительно 30% - 80% (например, приблизительно 30% - 75%, 30% - 70%, 30% - 65%, 30% - 60%, 30% - 50%, 40% - 70%, 40% - 65%, 40% - 60%, 40% - 50% или приблизительно 30%, 40%, 50%, 60%, 65% или 70%) всех сахаров в олигонуклеотиде независимо представляет собой 2’-OR-модифицированный сахар, где R не представляет собой −H (например, 2’-OMe-, 2’-MOE-, 2’−O−L^B−4’-модифицированные сахара). В некоторых вариантах осуществления каждый из приблизительно 30% - 80% (например, приблизительно 30% - 75%, 30% - 70%, 30% - 65%, 30% - 60%, 30% - 50%, 40% - 70%, 40% - 65%, 40% - 60%, 40% - 50% или приблизительно 30%, 40%, 50%, 60%, 65% или 70%) всех сахаров в олигонуклеотиде независимо представляет собой 2’-OMe- или 2’-MOE-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления каждый из приблизительно 30% – 80% (например, приблизительно 30% – 75%, 30% – 70%, 30% – 65%, 30% – 60%, 30% – 50%, 40% – 70%, 40% – 65%, 40% – 60%, 40% – 50% или приблизительно 30%, 40%, 50%, 60%, 65% или 70%) всех сахаров в олигонуклеотиде независимо представляет собой 2’-OMe-модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одну или несколько (например, 1-10, 2-10, 3-9, 3-8, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) природных фосфатных связей. В некоторых вариантах осуществления природные фосфатные связи используются во внутренних частях (например, они не связаны с первыми и последними 1, 2 или 3 нуклеозидами). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере каждая из приблизительно 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90% природных фосфатных связей независимо связана с по меньшей мере одним сахаром, содержащим 2’-OR-модификацию, где R не представляет собой −H (например, 2’-OMe, 2’-MOE и т. д.). В некоторых вариантах осуществления каждая из природных фосфатных связей независимо связана с по меньшей мере одним сахаром, содержащим 2’-OR-модификацию, где R не представляет собой −H (например, 2’-OMe, 2’-MOE и т. д.).

[001498] На фигуре 62 подтверждается, что для обеспечения редактирования в олигонуклеотидах в соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные модификации. Первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Было оценено и подтверждено, что олигонуклеотиды, содержащие различный типы нуклеиновых оснований, связей (например, межнуклеотидные связи PS (фосфотиоат), PO (природная фосфатная связь) и/или PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001)) и сахаров (например, 2’-OMe-модифицированные сахара, 2’-F-модифицированные сахара, сахара природной

ДНК и т. д.), обеспечивают редактирование аденозинов-мишеней. Как показано в данном документе, в различных положениях в первых доменах, первых субдоменах и/или третьих субдоменах можно использовать 2'-OR-модификации, где R не представляет собой −H (например, 2'-OMe). Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру.

[001499] Также см., например, фигуру 63, фигуру 64, фигуру 65, фигуру 66, фигуру 67, фигуру 68, фигуру 69 и фигуру 70 для дополнительных данных, подтверждающих, что для обеспечения редактирования можно использовать модификации сахаров, например модификации 2-OR, где R не представляет собой −H (такой как 2'-OMe, 2'-MOE и т. д.), 2'-F и т. д., с различными другими структурными элементами в соответствии с настоящим изобретением. Первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Было оценено и подтверждено, что олигонуклеотиды, содержащие различные типы связей (например, межнуклеотидные связи PS (фосфотиоат), PO (природная фосфатная связь) и/или PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001)) и различные типы сахаров (например, 2'-OMe-модифицированные сахара, 2'-MOE-модифицированные сахара, 2'-F-модифицированные сахара, сахара природной ДНК и т. д.), обеспечивают редактирование аденозинов-мишеней. В некоторых вариантах осуществления при определенных условиях олигонуклеотиды, содержащие повышенные уровни 2'-OMe- и/или 2'-MOE-модифицированных сахаров и связей PO, обеспечивают сопоставимое или повышенное редактирование аденозинов-мишеней по сравнению с эталоном. Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру.

[001500] На фигуре 71 дополнительно подтверждается, что для обеспечения редактирования в олигонуклеотидах в соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные модификации. Первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Было оценено и подтверждено, что олигонуклеотиды, содержащие различные типы связей (например, межнуклеотидные связи PS (фосфотиоат), PO (природная фосфатная связь) и/или PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001)) и различные типы сахаров (например, 2'-OMe-модифицированные сахара, 2'-F-модифицированные сахара, сахара природной ДНК, sm15 и т. д.), обеспечивают редактирование аденозинов-мишеней. В некоторых вариантах осуществления при определенных условиях олигонуклеотиды, содержащие sm15 или сахар природной РНК в N_{-2}, могут обеспечивать надежное редактирование.

Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру.

[001501] Как описано в данном документе, в соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные модифицированные заряженные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой межнуклеотидную связь, не являющуюся отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидная связь, не являющаяся отрицательно заряженной, представляет собой нейтральную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфорилгуанидиновую межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой n001. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представлена структурой $-OP(O)(-N(R')SO_2R'')O-$ или ее солью, где каждый из R' и R'' независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой R, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой −H или необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представлена структурой $-OP(O)(-NHSO_2R'')O-$ или ее солью, где R'' является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R'' представляет собой R, описанный в данном документе, где R не представляет собой −H. В некоторых вариантах осуществления R'' представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6}алифатической группы и фенила. В некоторых вариантах осуществления R'' представляет собой необязательно замещенный фенил. Например, в некоторых вариантах осуществления R'' представляет собой 4-метилфенил. В некоторых вариантах осуществления R'' представляет собой $4-(CH_3C(O)NH)C_6H_4$. В некоторых вариантах осуществления R'' представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R'' представляет собой необязательно замещенный C_{1-6}алкил. В некоторых вариантах осуществления R'' представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R'' представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R'' представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах осуществления R'' представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления R'' представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой n002. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой n006. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой n020. В некоторых вариантах осуществления, как подтверждено на

фигуре 72, такие межнуклеотидные связи можно использовать вместо фосфорилгуанидиновых межнуклеотидных связей, таких как n001. Например, в некоторых вариантах осуществления такие межнуклеотидные связи используются на 5'-конце и/или 3'-конце. В некоторых вариантах осуществления такие связи используются во внутренней части. Например, в некоторых вариантах осуществления такие межнуклеотидные связи можно использовать между нуклеозидами N_{-1} и N_{-2}. В случае фигуры 72 первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру.

[001502] В некоторых вариантах осуществления вместо природных сахаров можно использовать морфолиновые звенья. На фигуре 73 подтверждается, что для обеспечения редактирования в олигонуклеотидах в соответствии с настоящим изобретением можно использовать такие модификации. Первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Было оценено и подтверждено, что олигонуклеотиды, содержащие различные типы связей (например, межнуклеотидные связи PS (фосфотиоат), PO (природная фосфатная связь) и/или PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001)) и различные типы сахаров (например, 2'-OMe-модифицированные сахара, 2'-F-модифицированные сахара, сахара природной ДНК, морфолинсахара и т. д.), обеспечивают редактирование аденозинов-мишеней. В некоторых вариантах осуществления при определенных концентрациях олигонуклеотиды, содержащие морфолинсахара и различные модификации (например, Gsm01, Tsm01, Tsm01n013, Gsm01n013, Tsm18), обеспечивают сопоставимое или сниженное редактирование аденозинов-мишеней по сравнению с эталоном. Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру.

[001503] На фигуре 74 подтверждается, что для обеспечения редактирования в олигонуклеотидах в соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные модификации. Первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Было оценено и подтверждено, что олигонуклеотиды, содержащие различные модификации оснований (например, b001A, b008U и т. д.), типы связей (например, межнуклеотидные связи PS (фосфотиоат), PO (природная фосфатная связь) и/или PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001)) и различные типы сахаров (например, 2'-OMe-модифицированные сахара, 2'-F-

модифицированные сахара, сахара природной ДНК, морфолинсахара и т. д.), обеспечивают редактирование аденозинов-мишеней. В некоторых вариантах осуществления при определенных концентрациях олигонуклеотиды, содержащие морфолинсахара и различные модификации (например, Gsm01, Tsm01, Csm01, Csm01n013, Tsm01n013, Gsm01n013, Tsm18), обеспечивают сопоставимое или сниженное редактирование аденозинов-мишеней по сравнению с эталоном. Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру.

[001504] Оценивали дозозависимый эффект различных композиций на основе олигонуклеотидов. Ниже в качестве примеров представлены определенные результаты для определенных композиций. Первичные гепатоциты мыши (трансгенные по ADARp110 человека и аллелю SERPINA1-Z) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру. Было оценено и подтверждено, что олигонуклеотиды, содержащие различные модификации, обеспечивают редактирование аденозинов-мишеней. Концентрации в последовательном разведении предусматривают от приблизительно 1000 нМ до приблизительно 0,5 нМ. При наиболее низкой концентрации наблюдалось приблизительно 15-40% редактирование, а при наиболее высоких концентрациях наблюдалось приблизительно 85% редактирование.

ID	Абсолютная EC50 (нМ)	95% ДИ (нМ)
WV-46312	7,74	1,09-14,39
WV-46313	4,19	1,88-6,51
WV-47597	6,74	4,45-9,03
WV-47598	7,02	3,53-10,52
WV-47599	6,73	4,44-9,02
WV-47600	8,24	6,18-10,29
WV-47601	5,03	3,61-6,45
WV-47602	3,76	1,32-6,2
WV-47603	6,93	5,21-8,66
WV-47604	8,01	6,17-9,85
WV-47605	6,98	4,01-9,95
WV-47606	4,32	3,19-5,46
WV-47607	4,89	1,3-8,48

WV-47608	3,26	0,41-6,11
WV-47609	10,71	7,38-14,04
WV-44464	10,70	6,11-15,29

[001505] Среди прочего, в настоящем изобретении представлено, что различные пары ближайших соседних элементов, которые не являются идеальными соответствиями, как в положении N_1, так и в положении N_{-1}, все еще могут обеспечивать надежное, в некоторых вариантах осуществления, сопоставимое или лучшее редактирование, чем таковое в случае идеальных соответствий. На фигуре 75 показан пример. Первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру.

[001506] На фигуре 76 подтверждается, что для обеспечения редактирования в олигонуклеотидах в соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные модификации. Первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Было оценено и подтверждено, что олигонуклеотиды, содержащие различные модификации (например, в b008U, b012U, b013U, b001A, b002A, b003A, b004I, b002G, b009U и т. д.), обеспечивают редактирование аденозинов-мишеней. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, содержащие модифицированное основание (например, b008U, b012U, b013U, b001A, b002A, b003A, b004I, b002G, b009U и т. д.) в пределах сайта редактирования (положение N_0), обеспечивали сопоставимую или повышенную активность редактирования по сравнению с эталоном. Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру.

[001507] Как описано в данном документе, в положениях, в том числе в N_1, можно использовать различные сахара и нуклеиновые основания. На фигуре 77 подтверждается, что для обеспечения редактирования в олигонуклеотидах в соответствии с настоящим изобретением можно использовать такие различные сахара и/или нуклеиновые основания, включая модифицированные сахара и/или нуклеиновые основания. Первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Было оценено и подтверждено, что олигонуклеотиды, содержащие различные нуклеиновые основания и сахара в N_1, например в dT, b002A, b003A, b008U, b001C, Tsm11, Tsm12, b004C, b007C и т. д., обеспечивают редактирование аденозинов-мишеней. В некоторых вариантах осуществления при определенных условиях олигонуклеотиды,

содержащие такие сахара и/или нуклеиновые основания в положении N_1, обеспечивали надежную активность редактирования. Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру. На фигуре 78 представлены дополнительные данные, подтверждающие, что для обеспечения редактирования в N_1 можно использовать различные сахара и нуклеиновые основания в комбинации с другими структурными элементами (например, различными сахарами, нуклеиновыми основаниями, межнуклеотидными связями, стереохимическими особенностями и т. д.) в соответствии с настоящим изобретением. В случае фигуры 78 первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Было оценено и подтверждено, что олигонуклеотиды, содержащие различные сахара и нуклеиновые основания в N_1, например, в dT, b003A, b008U, b001C, b008C, Tsm11, Tsm12, b004C, Csm17 и т. д., обеспечивают редактирование аденозинов-мишеней. В некоторых вариантах осуществления при определенных условиях олигонуклеотиды, содержащие такие сахара и/или нуклеиновые основания в положении N_1, обеспечивали надежную активность редактирования. Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру. Как показано на различных фигурах, во многих вариантах осуществления в N_0 используются природные и/или модифицированные нуклеиновые основания (например, C, b008U и т. д.) и/или сахар природной ДНК, и/или в N_{-1}используются природные и/или модифицированные нуклеиновые основания (например, гипоксантин) и/или сахар природной ДНК.

[001508] Аналогично в настоящем изобретении описаны различные применимые сахара и нуклеиновые основания для использования в N_{-1} и применимые межнуклеотидные связи, которые можно использовать для соединения N_{-1} с ближайшими к нему нуклеозидами. Например, на фигуре 79 подтверждается, что для обеспечения редактирования можно использовать различные сахара, нуклеозиды, межнуклеотидные связи и т. д. Первичные гепатоциты обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч. Было оценено и подтверждено, что олигонуклеотиды, содержащие различные сахара и нуклеиновые основания в N_{-1} (например, в dI, b001A, b003A, b008U, b001C, b008C, Tsm11, Tsm12, b004C, Csm17 и т. д.), различные связи (например, связь PS (фосфотиоат) или PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001) между N_{-1} и N_{-2} (например, *R*p, *S*p или стерически неупорядоченную), связь PS между N_0 и N_{-1} и т. д.) и т. д., обеспечивают редактирование аденозинов-мишеней. В некоторых вариантах осуществления определенные нуклеиновые основания, сахара и/или межнуклеотидные

связи обеспечивают более высокие уровни редактирования по сравнению с другими. Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру. Дополнительные данные представлены на фигуре 80 (например, олигонуклеотиды, содержащие dI, b001A, b002A, b003A, b008U, b008C, Tsm11, Tsm12, b004C, Csm17 и т. д. в N_{-1}) и на фигуре 81 (например, олигонуклеотиды, содержащие dI, Csm11, Csm12, b009Csm11, b009Csm12 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления определенные сахара (например, сахар природной ДНК) и/или нуклеиновые основания (например, гипоксантин, b001A, b003A и т. д.) в N_{-1} обеспечивают более высокие уровни редактирования по сравнению с другими. В некоторых вариантах осуществления определенные сахара (например, сахар ДНК) и/или нуклеиновые основания (например, b008U) в N_0 обеспечивают более высокие уровни редактирования по сравнению с другими.

[001509] Среди прочего, в настоящем изобретении для обеспечения получения олигонуклеотидов и композиций на их основе представлены различные межнуклеотидные связи для использования с другими структурными элементами. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидные связи представляют собой не являющиеся отрицательно заряженными межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидные связи представляют собой фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи. Как показано на фигуре 82, для обеспечения редактирования в олигонуклеотидах в соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные межнуклеотидные связи, например межнуклеотидные связи PN, такие как n001, n004, n008, n025, n026 и т. д. Первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Было оценено и подтверждено, что олигонуклеотиды, содержащие различные нуклеиновые основания (например, b008U, гипоксантин, b014I и т. д.), связи (например, межнуклеотидные связи PS (фосфотиоатн), PO (природная фосфатная связь) и/или PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001, n004, n008, n025, n026 и т. д.)) и сахара (например, 2'-OMe-модифицированные сахара, 2'-F-модифицированные сахара, сахара природной ДНК, 2'-MOE-модифицированные сахара и т. д.), обеспечивают редактирование аденозинов-мишеней. Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, содержащие различные фосфорилгуанидиновые межнуклеотидные связи, такие как n001, n004, n008, n025, n026 и т. д., связанные с N_{-1} и N_{-2}, обеспечивают надежное редактирование. В некоторых вариантах осуществления такие межнуклеотидные связи характеризуются

контролируемой хиральностью и представляют собой *S*p. В некоторых вариантах осуществления независимо вместо одной или нескольких n001 (и/или одного или нескольких других типов связей) можно использовать одну или несколько не являющихся n001 фосфорилгуанидиновых межнуклеотидных связей.

[001510] Как описано в данном документе, олигонуклеотиды могут содержать дуплексные участки или могут быть использованы в виде дуплексов. В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс олигонуклеотид образует дуплекс с олигонуклеотидом, который может нацеливаться на аденозин-мишень и обеспечивать его редактирование. Ниже в качестве примеров представлены определенные примеры. Концентрации в последовательном разведении предусматривают от приблизительно 1000 нМ до приблизительно 0,5 нМ. При наиболее низкой концентрации наблюдалось приблизительно 5-20% редактирование, а при наиболее высоких концентрациях наблюдалось приблизительно 70-90% редактирование. Первичные гепатоциты мыши (huADAR/SA1-Tg) обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на аллель SERPINA1-Z, в течение 48 ч (гимнозис). Олигонуклеотиды, содержащие различные типы нуклеиновых оснований, связей (например, межнуклеотидные связи PS (фосфотиоат), PO (природная фосфатная связь) и/или PN (например, фосфорилгуанидиновые связи, такие как n001)) и сахаров (например, 2'-OMe-модифицированные сахара, 2'-F-модифицированные сахара, сахара природной ДНК, 2'-MOE-модифицированные сахара и т. д.), могут образовывать дуплексы с соответствующими образующими дуплекс олигонуклеотидами. Было оценено и подтверждено, что в качестве примеров определенные дуплексы обеспечивают редактирование аденозинов-мишеней. Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру. В некоторых вариантах осуществления определенные дуплексы обеспечивали сопоставимую или повышенную активность редактирования по сравнению с эталоном. В некоторых вариантах осуществления образующий дуплекс олигонуклеотид на обоих концах содержит 2'-OR-модифицированные сахара (где R не представляет собой −H, например 2'-OMe-модифицированные сахара, 2'-MOE-модифицированные сахара и т. д.) и/или модифицированные межнуклеотидные связи (например, фосфотиоатную межнуклеотидную связь). В некоторых вариантах осуществления образующие дуплекс олигонуклеотиды содержат 2'-F-модифицированные сахара, 2'-OR-модифицированные сахара (где R не представляет собой −H, например 2'-OMe-модифицированные сахара, 2'-MOE-модифицированные сахара и т. д.) и/или сахара природной РНК. В некоторых вариантах осуществления наблюдалось, что образующий дуплекс олигонуклеотид,

содержащий внутренние сахара природной РНК, может обеспечивать более высокую эффективность редактирования при образовании дуплекса с нацеливающими олигонуклеотидами (например, WV-46312).

Олигонуклеотиды (WV-)	Абсолютная EC50 (нМ)	95% ДИ (нМ)
46312	3,90	2,25-5,54
46312/48444	8,92	7,72-10,1
46312/48445	5,71	4,89-6,52
46312/48446	2,91	2,32-3,50
46312/48447	9,68	8,36-10,9
46312/48448	6,58	5,83-7,33
46312/48449	3,08	2,47-3,68
46312/48450	16,66	14,4-18,8
46312/48451	8,83	7,92-9,73
46312/48452	3,09	2,64-3,53

[001511] Как описано в данном документе, представленные технологии можно использовать для редактирования аденозинов-мишеней в различных нуклеиновых кислотах. Например, как показано на фигуре 83, различные олигонуклеотиды, содержащие различные модификации и их паттерны, могут обеспечивать редактирование аденозина-мишени в транскриптах UGP2. Первичные гепатоциты человека обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру. В качестве примеров на фигуре 84 представлены дополнительный данные. Первичные гепатоциты человека обрабатывали указанными композициями на основе олигонуклеотидов, нацеливающимися на UGP2, при указанных концентрациях в течение 48 ч. Количественно определяли редактирование РНК с помощью секвенирования по Сенгеру. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, содержащие определенные структурные элементы, например 2’-OR-модифицированные сахара на концевых участках, несколько 2’-F-блоков, разделенных несколькими разделяющими блоками (например, один или несколько 2’-OR-блоков или каждый из которых независимо является им), и/или 2’-F-модифицированный сахар в N_{-3} и т. д., могут обеспечивать улучшенную эффективность редактирования.

[001512] Как описано в данном документе, представленные технологии

обеспечивают редактирование *in vivo* и могут обеспечивать получение продуктов, например полипептидов, кодируемых отредактированными нуклеиновыми кислотами. Например, на фигуре 85 подтверждается редактирование SERPINA1 *in vivo* и повышение уровней AAT в сыворотке крови. Мышам, трансгенным по ADAR человека и аллелю SERPINA1-Z, подкожно вводили дозу PBS или 10 мг/кг олигонуклеотида в дни 0, 2 и 4. Биоптаты печени собирали в день 7 и AAT в сыворотке крове получали перед введением доз и в день 7. Как подтверждено на фигуре 85, представленные композиции на основе олигонуклеотидов предоставляли значительную активность редактирования и повышенные уровни AAT в сыворотке крови по сравнению с эталоном (например, контролем с PBS, уровнями перед введением доз). AAT в сыворотке крови количественно определяли с применением ELISA. На фигуре 86 представлены определенные дополнительные результаты, которые подтверждают, что в соответствии с настоящим изобретением для получения олигонуклеотидов, которые являются активными *in vivo*, можно использовать различные модификации. Мышам, трансгенным по ADAR человека и аллелю SERPINA1-Z, подкожно вводили дозу PBS или 10 мг/кг олигонуклеотидов в день 0. Биоптаты печени собирали в день 10. Сыворотку крови забирали перед введением доз в день 7 и день 10. Было оценено и подтверждено, что различные композиции на основе олигонуклеотидов обеспечивают редактирование аденозинов-мишеней и повышенные уровни AAT в сыворотке крови. Редактирование РНК количественно определяли с помощью секвенирования по Сенгеру. AAT в сыворотке крови количественно определяли с применением ELISA.

[001513] Несмотря на то, что в данном документе были описаны и проиллюстрированы различные варианты осуществления, средние специалисты в данной области легко смогут представить себе совокупность других средств и/или структур для осуществления действий и/или получения результатов и/или одного или нескольких преимуществ, описанных в настоящем изобретении, и каждый из таких вариантов и/или модификаций считается как включенный. В более общем смысле специалисты в данной области техники легко поймут, что все параметры, величины, материалы и конфигурации, описанные в данном документе, предназначены для примера, и что фактические параметры, величины, материалы и/или конфигурации могут зависеть от конкретного применения или вариантов применения, для которых используются идеи настоящего изобретения. Посредством проведения не более чем обычных экспериментов специалисты в данной области техники поймут или смогут установить многие эквиваленты вариантов осуществления настоящего изобретения. Следовательно, следует понимать, что вышеупомянутые варианты осуществления представлены только в качестве

примера и что в рамках прилагаемой формулы изобретения и ее эквивалентов заявленные технологии могут осуществляться на практике иным образом, чем конкретно описано и заявлено. В дополнение, любая комбинация двух или более признаков, систем, изделий, материалов, наборов и/или способов, если такие признаки, системы, изделия, материалы, наборы и/или способы не являются взаимно противоречащими, входит в объем настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Олигонуклеотид, содержащий:

первый домен и

второй домен,

где:

первый домен содержит одну или несколько модификаций 2'-F;

второй домен содержит один или несколько сахаров, не имеющих модификации 2'-F;

приблизительно 30-70% (например, приблизительно 30-60%, 30-50% или приблизительно 30%, 40%, 50%, 60% или 70%) сахаров в первом домене независимо содержат модификацию 2'-F; и

30-70% (например, приблизительно 30-60%, 30-50% или приблизительно 30%, 40%, 50%, 60% или 70%) сахаров в первом домене содержат 2'-OR, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

2. Олигонуклеотид по п. 1, где при приведении олигонуклеотида в контакт с нуклеиновой кислотой-мишенью, содержащей аденозин-мишень, в системе аденозин-мишень в нуклеиновой кислоте-мишени модифицируется, и модификация представляет собой или включает превращение аденозина-мишени в инозин.

3. Олигонуклеотид по п. 2, где первый домен содержит один или несколько (например, 1-20, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 2-20, 3-15, 4-15, 5-15, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) 2'-F-блоков и один или несколько (например, 1-20, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 2-20, 3-15, 4-15, 5-15, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т. д.) разделяющих блоков, где каждый сахар в каждом 2'-F-блоке независимо представляет собой 2'-F-модифицированный сахар, и где каждый сахар в каждом разделяющем блоке независимо представляет собой сахар, отличный от 2'-F-модифицированного сахара.

4. Олигонуклеотид по п. 3, где в первом домене имеется 3 или более 2'-F-блоков.

5. Олигонуклеотид по п. 4, где в первом домене имеется 2 или более разделяющих блоков.

6. Олигонуклеотид по п. 5, где каждый сахар в разделяющем блоке независимо представляет собой 2'-OR-модифицированный сахар, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6}алифатическую группу.

7. Олигонуклеотид по п. 5, где каждый блок в первом домене, который связан с 2'-F-блоком в первом домене, представляет собой разделяющий блок.

8. Олигонуклеотид, содержащий:

первый домен и

второй домен,

где:

первый домен содержит одну или несколько модификаций 2'-F;

второй домен содержит один или несколько сахаров, не имеющих модификации 2'-F.

9. Олигонуклеотид, содержащий один или несколько модифицированных сахаров и/или одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей, где олигонуклеотид содержит первый домен и второй домен, каждый из которых независимо содержит одно или несколько нуклеиновых оснований.

10. Олигонуклеотид по п. 8 или п. 9, где при приведении олигонуклеотида в контакт с нуклеиновой кислотой-мишенью, содержащей аденозин-мишень, в системе аденозин-мишень в нуклеиновой кислоте-мишени модифицируется, и модификация представляет собой или включает превращение аденозина-мишени в инозин.

11. Олигонуклеотид по п. 7, где олигонуклеотид имеет длину приблизительно 26-35 нуклеиновых оснований.

12. Олигонуклеотид по п. 7, где каждый из первого и второго доменов независимо имеет длину приблизительно 10-50 нуклеиновых оснований.

13. Олигонуклеотид по п. 12, где приблизительно 50-100% межнуклеотидных связей в первом домене представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

14. Олигонуклеотид по п. 13, где второй домен содержит нуклеозид, противоположный аденозину-мишени при выравнивании олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью для комплементарности.

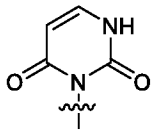
15. Олигонуклеотид по п. 14, где противоположное нуклеиновое основание представляет собой необязательно замещенный или защищенный U, или представляет собой необязательно замещенный или защищенный таутомер U, или представляет собой необязательно замещенный или защищенный C, или представляет собой необязательно замещенный или защищенный таутомер C, или представляет собой необязательно замещенный или защищенный A, или представляет собой необязательно замещенный или защищенный таутомер A, или представляет собой необязательно замещенное или защищенное нуклеиновое основание псевдоизоцитозин, или представляет собой необязательно замещенный или защищенный таутомер нуклеинового основания псевдоизоцитозина, или представляет собой нуклеиновое основание BA, где BA представляет собой или содержит кольцо BA или его таутомер, где кольцо BA представляет собой необязательно замещенное 5-20-членное моноциклическое, бициклическое или

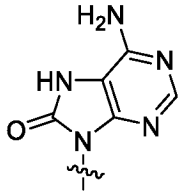
полициклическое кольцо, содержащее 0-10 гетероатомов.

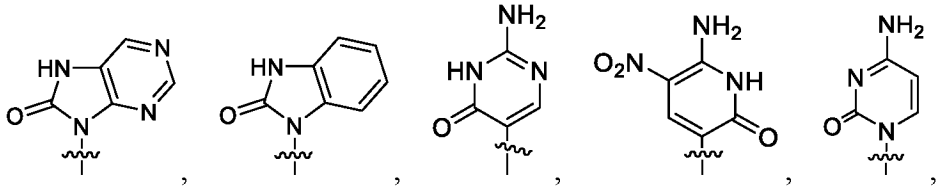
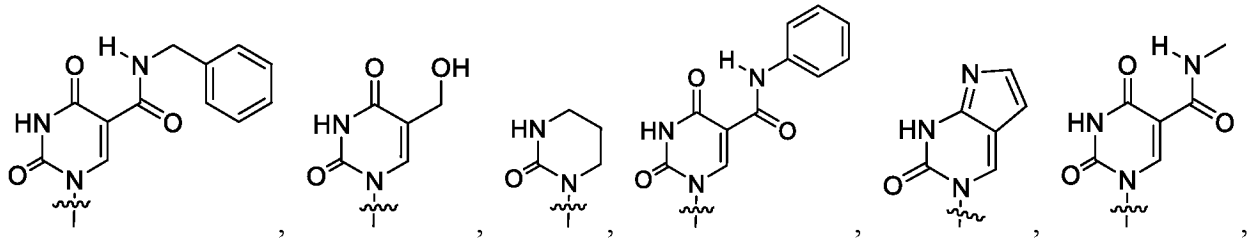
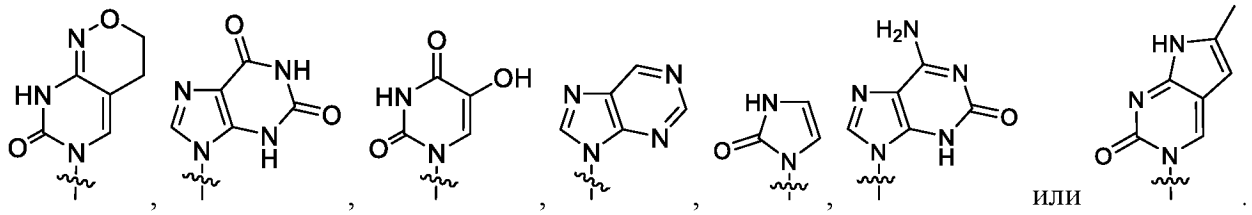
16. Олигонуклеотид по п. 15, где нуклеиновое основание представляет собой BA, где BA представляет собой или содержит кольцо BA или его таутомер, где кольцо BA представляет собой необязательно замещенное 5-20-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее 0-10 гетероатомов.

17. Олигонуклеотид по п. 16, где BA имеет более слабые водородные связи с аденином-мишенью в аденозине по сравнению с U.

18. Олигонуклеотид по п. 16, где кольцо BA содержит $-=X^2-=X^3-=$, $-=X^2-=X^3-=X^4-=$, $-X^1(-=)-=X^2-=X^3-=$, $-X^1(-=)-=X^2-=X^3-=X^4-=$ или имеет структуру формулы BA-I, BA-I-a, BA-I-b, BA-II, BA-II-a, BA-II-b, BA-III, BA-III-a или BA-III-b.

19. Олигонуклеотид по п. 14, где противоположное нуклеиновое основание представляет собой  .

20. Олигонуклеотид по п. 14, где противоположное нуклеиновое основание представляет собой  .

21. Олигонуклеотид по п. 14, где противоположное нуклеиновое основание представляет собой  ,  ,  , или .

22. Олигонуклеотид по п. 14, где приблизительно 50-100% сахаров во втором домене независимо представляют собой модифицированные сахара с модификацией, отличной от

2’-F.

23. Олигонуклеотид по п. 22, где приблизительно 50-100% межнуклеотидных связей во втором домене представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

24. Олигонуклеотид по п. 23, где каждая модифицированная межнуклеотидная связь независимо представляет собой фосфотиоатную межнуклеотидную связь или не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

25. Олигонуклеотид по п. 24, где второй домен содержит одну или несколько фосфотиоатных межнуклеотидных связей.

26. Олигонуклеотид по п. 25, где второй домен содержит 1, 2, 3, 4 или 5 не являющихся отрицательно заряженными межнуклеотидных связей.

27. Олигонуклеотид по п. 26, где межнуклеотидная связь между последним и предпоследним нуклеозидами второго домена представляет собой не являющуюся отрицательно заряженной межнуклеотидную связь.

28. Олигонуклеотид по п. 25, где по меньшей мере 50-100% хиральных межнуклеотидных связей во втором домене характеризуются контролируемой хиральностью.

29. Олигонуклеотид по п. 28, где второй домен содержит от 5’ до 3’ первый субдомен, второй субдомен и третий субдомен или состоит из них.

30. Олигонуклеотид по п. 29, где первый субдомен имеет длину приблизительно 5-50 нуклеиновых оснований.

31. Олигонуклеотид по п. 30, где приблизительно 50-100% сахаров в первом субдомене независимо представляют собой модифицированные сахара с модификацией, отличной от 2’-F.

32. Олигонуклеотид по п. 31, где второй субдомен имеет длину 3 нуклеиновых основания.

33. Олигонуклеотид по п. 32, где второй субдомен содержит нуклеозид, противоположный аденозину-мишени.

34. Олигонуклеотид по п. 33, где второй субдомен содержит один или несколько сахаров природной ДНК.

35. Олигонуклеотид по п. 34, где второй субдомен содержит один или несколько сахаров природной РНК.

36. Олигонуклеотид по п. 34, где второй субдомен содержит приблизительно 2’-F-модифицированные сахара.

37. Олигонуклеотид по п. 34, где сахар противоположного нуклеозида содержит 2’-OH.

38. Олигонуклеотид по п. 34, где сахар противоположного нуклеозида представляет

собой сахар природной ДНК.

39. Олигонуклеотид по п. 34, где сахар нуклеозида, расположенного с 5’-стороны рядом с противоположным нуклеозидом (сахар N_1 в 5’-…N_1N_0…3’, при этом при выравнивании с мишенью N_0 является противоположным аденозину-мишени), представляет собой сахар природной ДНК.

40. Олигонуклеотид по п. 34, где сахар нуклеозида, расположенного с 5’-стороны рядом с противоположным нуклеозидом (сахар N_1 в 5’-…N_1N_0…3’, при этом при выравнивании с мишенью N_0 является противоположным аденозину-мишени), содержит 2’-F.

41. Олигонуклеотид по п. 34, где сахар нуклеозида, расположенного с 3’-стороны рядом с противоположным нуклеозидом (сахар N_{-1} в 5’-…N_0N_{-1}…3’, при этом при выравнивании с мишенью N_0 является противоположным аденозину-мишени), представляет собой сахар природной ДНК.

42. Олигонуклеотид по п. 34, где каждый из сахара противоположного нуклеозида, сахара нуклеозида, расположенного с 5’-стороны рядом с противоположным нуклеозидом (сахар N_1 в 5’-…N_1N_0…3’, при этом при выравнивании с мишенью N_0 является противоположным аденозину-мишени), и сахара нуклеозида, расположенного с 3’-стороны рядом с противоположным нуклеозидом (сахар N_{-1} в 5’-…N_0N_{-1}…3’, при этом при выравнивании с мишенью N_0 является противоположным аденозину-мишени), независимо представляет собой сахар природной ДНК.

43. Олигонуклеотид по п. 34, где сахар противоположного нуклеозида представляет собой сахар природной ДНК, сахар нуклеозида, расположенного с 5’-стороны рядом с противоположным нуклеозидом (сахар N_1 в 5’-…N_1N_0…3’, при этом при выравнивании с мишенью N_0 является противоположным аденозину-мишени), представляет собой 2’-F-модифицированный сахар, и сахар нуклеозида, расположенного с 3’-стороны рядом с противоположным нуклеозидом (сахар N_{-1} в 5’-…N_0N_{-1}…3’, при этом при выравнивании с мишенью N_0 является противоположным аденозину-мишени), представляет собой сахар природной ДНК.

44. Олигонуклеотид по п. 34, где нуклеозид, противоположный нуклеозиду-мишени, соединен с ближайшим к нему с 3’-стороны нуклеозидом с помощью *R*p-фосфотиоатной межнуклеотидной связи.

45. Олигонуклеотид по п. 34, где нуклеозид (положение -1), который является ближайшим с 3’-стороны к нуклеозиду, противоположному нуклеозиду-мишени (положение 0), соединен с ближайшим к нему с 3’-стороны нуклеозидом (положение -2) с помощью не являющейся отрицательно заряженной межнуклеотидной связи.

46. Олигонуклеотид по п. 34, где ближайший с 3’-стороны нуклеозид содержит

основание, которое не представляет собой G.

47. Олигонуклеотид по п. 34, где ближайший с 3'-стороны нуклеозид содержит гипоксантин.

48. Олигонуклеотид по п. 34, где третий субдомен имеет длину приблизительно 1-10 нуклеиновых оснований.

49. Олигонуклеотид по п. 34, где олигонуклеотид содержит фрагмент, который представляет собой или содержит GalNAc или его производное.

50. Олигонуклеотид, содержащий модифицированное нуклеиновое основание или модифицированную связь, описанные в данном документе.

51. Олигонуклеотид, где олигонуклеотид в остальном идентичен олигонуклеотиду по любому из предыдущих пунктов, за исключением того, что в положении модифицированной межнуклеотидной связи находится связь, имеющая структуру $-O^5-P^L(R^{CA})-O^3-$, где:

P^L представляет собой P или P(=W);

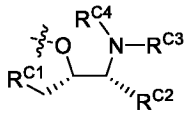
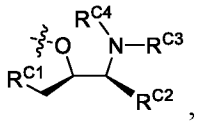
W представляет собой O, S или W^N;

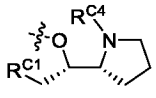
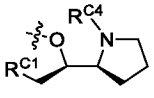
R^{CA} представляет собой или содержит необязательно замещенный или кэппированный хиральный вспомогательный фрагмент,

O^5 представляет собой кислород, связанный с 5'-атомом углерода сахара, и

O^3 представляет собой кислород, связанный с 3'-атомом углерода сахара.

52. Олигонуклеотид по п. 51, где в каждом положении модифицированной межнуклеотидной связи независимо находится связь, имеющая структуру $-O^5-P^L(W)(R^{CA})-O^3-$.

53. Олигонуклеотид по п. 52, где каждый R^{CA} независимо представляет собой  или  , где R^{C1} представляет собой R, $-Si(R)_3$ или $-SO_2R$, R^{C2} и R^{C3} взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного кольца, содержащего в дополнение к атому азота 0-2 гетероатома, R^{C4} представляет собой $-H$ или $-C(O)R'$.

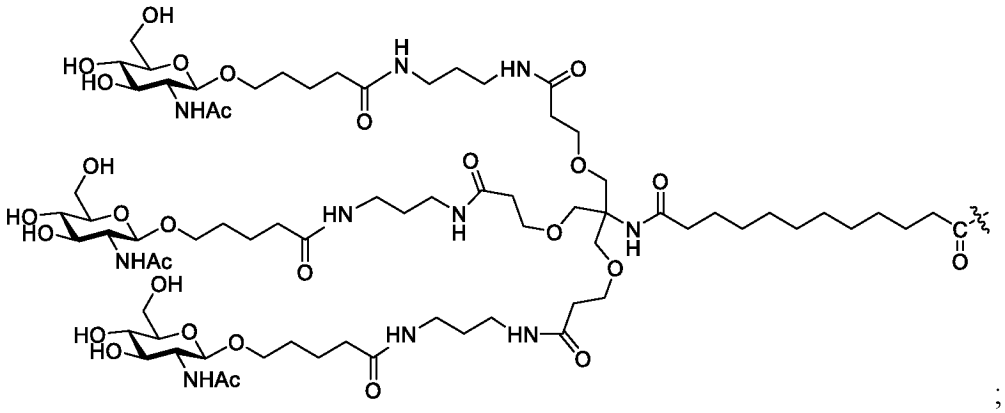
54. Олигонуклеотид по п. 52, где каждый R^{CA} независимо представляет собой  или  .

55. Олигонуклеотид по п. 54, где R^{C1} представляет собой $-SiPh_2Me$, или где R^{C1} представляет собой $-SO_2R$, где R представляет собой необязательно замещенный фенил.

56. Олигонуклеотид по любому из предыдущих пунктов, где последовательность оснований олигонуклеотида представляет собой или содержит последовательность, которая отличается по не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 положениям от UUCAGUCCCUUUCTCIUCGA, CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCGUCGA или CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU, где каждый U может быть независимо заменен на T и наоборот.

57. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU, где:

Mod001 представляет собой


OH
HO
HO
O
NHAc
H
N
HN
O
O
O

RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU, где модификации являются такими, как описано в п. 57 или описании.

59. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SmCfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU, где модификации являются такими, как описано в п. 57 (и/или в описании).

60. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SmCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU, где модификации являются такими, как описано в п. 57 (и/или в описании).

61. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SmCfC*SfUn001RfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU, где модификации являются такими, как описано в п. 57 (и/или в описании).

62. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SfU*SfUn001RfC*SfAfGn001RfUmCmCfC*SfU*SmUmU*SfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU, где модификации являются такими, как описано в п. 57 (и/или в описании).

63. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SfCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SfU*SmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU, где модификации являются такими, как описано в п. 57 (и/или в описании).

64. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU, где модификации являются такими, как описано в п. 57 (и/или в описании).

65. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU, где модификации являются такими, как описано в п. 57 (и/или в описании).

66. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU, где модификации являются такими, как описано в п. 57 (и/или в описании).

67. Олигонуклеотид, имеющий структуру

Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SmGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU, где модификации являются такими, как описано в п. 57 (и/или в описании).

68. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SmCTeo*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUmCmC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU, где модификации являются такими, как описано в п. 57 (и/или в описании).

69. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SmCTeo*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUm5CeomC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU, где модификации являются такими, как описано в п. 57 (и/или в описании).

70. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*Sm5CeoTeo*SmUn001Rm5CeofA*SfGn001RmUm5Ceom5Ceo*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU, где модификации являются такими, как описано в п. 57 (и/или в описании).

71. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU, где модификации являются такими, как описано в п. 57 (и/или в описании).

72. Олигонуклеотид, имеющий структуру Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU, где модификации являются такими, как описано в п. 57 (и/или в описании).

73. Олигонуклеотид по любому из предыдущих пунктов, где олигонуклеотид представлен в солевой форме.

74. Олигонуклеотид по любому из предыдущих пунктов, где олигонуклеотид представлен в фармацевтически приемлемой солевой форме.

75. Олигонуклеотид по любому из предыдущих пунктов, где диастереомерный избыток каждого хирального атома фосфора в составе связи независимо составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

76. Олигонуклеотид по любому из пп. 1-75, где олигонуклеотид характеризуется чистотой, составляющей приблизительно 10-100%.

77. Фармацевтическая композиция, которая содержит или доставляет эффективное количество олигонуклеотида по любому из пп. 1-76 или его фармацевтически приемлемой

соли и фармацевтически приемлемый носитель.

78. Композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды из совокупности имеют:

1) общую последовательность оснований и

2) одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи независимо в одной или нескольких хиральных межнуклеотидных связях (“межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью”);

где каждый олигонуклеотид из совокупности независимо представляет собой олигонуклеотид по любому из пп. 1-76 или его кислотную, основную или солевую форму; или

композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая одну или несколько совокупностей олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды из каждой совокупности независимо имеют:

1) общую последовательность оснований и

2) одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи независимо в одной или нескольких хиральных межнуклеотидных связях (“межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью”);

где каждый олигонуклеотид из совокупности независимо представляет собой олигонуклеотид по любому из пп. 1-76 или его кислотную, основную или солевую форму; или

композиция, содержащая совокупность олигонуклеотидов, которые относятся к конкретному типу олигонуклеотидов, характеризующемуся:

a) общей последовательностью оснований;

b) общим паттерном связей в остове;

c) общим паттерном хиральных центров остова;

d) общим паттерном модификаций по атому фосфора в остове;

при этом композиция характеризуется контролируемой хиральностью в том смысле, что она является обогащенной олигонуклеотидами из конкретного типа олигонуклеотидов по сравнению с по сути рацемическим препаратом на основе олигонуклеотидов, имеющих такие же общие последовательность оснований, паттерн связей в остове и паттерн модификаций по атому фосфора в остове, или неслучайный уровень всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований, составляют олигонуклеотиды из совокупности; и

где каждый олигонуклеотид из совокупности независимо представляет собой олигонуклеотид по любому из пп. 1-76 или его кислотную, основную или солевую форму;

или

композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая совокупность олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды из совокупности имеют:

1) общую последовательность оснований и

2) одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи независимо в одной или нескольких хиральных межнуклеотидных связях (“межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью”);

где общая последовательность оснований комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты, при этом данная часть содержит аденозин-мишень; или

композиция на основе олигонуклеотидов, содержащая одну или несколько совокупностей олигонуклеотидов, где олигонуклеотиды из каждой совокупности независимо имеют:

1) общую последовательность оснований и

2) одинаковые стереохимические особенности атома фосфора в составе связи независимо в одной или нескольких хиральных межнуклеотидных связях (“межнуклеотидных связях с контролируемой хиральностью”);

где общая последовательность оснований в каждой совокупности независимо комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты, при этом данная часть содержит аденозин-мишень; или

композиция, содержащая совокупность олигонуклеотидов, которые относятся к конкретному типу олигонуклеотидов, характеризующемуся:

a) общей последовательностью оснований;

b) общим паттерном связей в остове;

c) общим паттерном хиральных центров остова;

d) общим паттерном модификаций по атому фосфора в остове;

при этом композиция характеризуется контролируемой хиральностью в том смысле, что она является обогащенной олигонуклеотидами из конкретного типа олигонуклеотидов по сравнению с по сути рацемическим препаратом на основе олигонуклеотидов, имеющих такие же общие последовательность оснований, паттерн связей в остове и паттерн модификаций по атому фосфора в остове, или неслучайный уровень всех олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований, составляют олигонуклеотиды из совокупности; и

где общая последовательность оснований комплементарна последовательности оснований части нуклеиновой кислоты, при этом данная часть содержит аденозин-мишень.

79. Композиция по п. 78, где каждый олигонуклеотид из совокупности независимо представляет собой олигонуклеотид по любому из пп. 57-72 или его фармацевтически приемлемую соль.

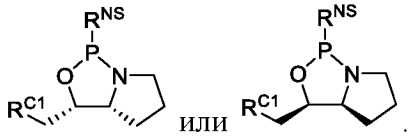
80. Композиция по любому из пп. 78-79, где уровень олигонуклеотидов из совокупности среди олигонуклеотидов в композиции, которые имеют общую последовательность оснований в совокупности, составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно $(DS)^{nc}$, где DS составляет приблизительно 85-100% (например, приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5% или больше), и nc представляет собой количество межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, или где уровень олигонуклеотидов из совокупности среди олигонуклеотидов в композиции, которые характеризуются таким же составом, что и олигонуклеотид из совокупности или его соль, составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно $(DS)^{nc}$, где DS составляет приблизительно 85-100% (например, приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5% или больше), и nc представляет собой количество межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью.

81. Фосфорамидит, где нуклеиновое основание фосфорамидита представляет собой нуклеиновое основание, описанное в данном документе, или его таутомер, где нуклеиновое основание или его таутомер является необязательно замещенным или защищенным, или

фосфорамидит, где нуклеиновое основание представляет собой или содержит кольцо BA, где кольцо BA имеет структуру BA-I, BA-I-a, BA-I-b, BA-II, BA-II-a, BA-II-b, BA-III, BA-III-a, BA-III-b, BA-IV, BA-IV-a, BA-IV-b, BA-V, BA-V-a, BA-V-b или BA-VI, или таутомер кольца BA, где нуклеиновое основание является необязательно замещенным или защищенным.

82. Фосфорамидит по п. 81, где фосфорамидит имеет структуру R^{NS}–$P(OR)N(R)_2$, где R^{NS} представляет собой необязательно защищенный нуклеозидный фрагмент, и каждый R является таким, как описано в данном документе, предпочтительно где фосфорамидит имеет структуру R^{NS}–$P(OCH_2CH_2CN)N(i\text{-}Pr)_2$.

83. Фосфорамидит по п. 81, где фосфорамидит содержит хиральный вспомогательный фрагмент, где атом фосфора связан с атомами кислорода и азота хирального вспомогательного фрагмента, предпочтительно где фосфорамидит имеет структуру



или

.

84. Фосфорамидит по п. 83, где R^{C1} представляет собой $-SiPh_2Me$.

85. Фосфорамидит по п. 83, где R^{C1} представляет собой $-SO_2R$, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-10}алифатическую группу, или где R представляет собой необязательно замещенный фенил.

86. Способ получения олигонуклеотида или композиции, включающий осуществление сочетания 5'-OH олигонуклеотида или нуклеозида с фосфорамидитом по любому из пп. 81-85.

87. Способ определения характеристик олигонуклеотида или композиции, включающий:

введение олигонуклеотида или композиции в клетку или ее популяцию, где содержится или экспрессируется полипептид ADAR1 или его характерная часть или полинуклеотид, кодирующий полипептид ADAR1 или его характерную часть; или

введение олигонуклеотида или композиции отличному от человека животному или его популяции, где содержится или экспрессируется полипептид ADAR1 или его характерная часть или полинуклеотид, кодирующий полипептид ADAR1 или его характерную часть.

88. Способ модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, включающий приведение нуклеиновой кислоты-мишени в контакт с олигонуклеотидом или композицией по любому из предыдущих пунктов; или

способ дезаминирования аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, включающий приведение нуклеиновой кислоты-мишени в контакт с олигонуклеотидом или композицией по любому из предыдущих пунктов; или

способ получения, или восстановления, или повышения уровня продукта конкретной нуклеиновой кислоты, включающий приведение нуклеиновой кислоты-мишени в контакт с олигонуклеотидом или композицией по любому из предыдущих пунктов, где нуклеиновая кислота-мишень содержит аденозин-мишень, и конкретная нуклеиновая кислота отличается от нуклеиновой кислоты-мишени тем, что конкретная нуклеиновая кислота имеет I или G вместо аденозина-мишени; или

способ снижения уровня продукта нуклеиновой кислоты-мишени, включающий приведение нуклеиновой кислоты-мишени в контакт с олигонуклеотидом или композицией по любому из предыдущих пунктов, где нуклеиновая кислота-мишень содержит аденозин-мишень; или

способ, включающий:

приведение олигонуклеотида или композиции по любому из предыдущих пунктов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где:

последовательность оснований олигонуклеотида или олигонуклеотидов в композиции на основе олигонуклеотидов является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

нуклеиновая кислота-мишень содержит аденозин-мишень;

где аденозин-мишень является модифицированным; или

способ, включающий:

1) достижение первого уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении первой композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где первая композиция на основе олигонуклеотидов содержит первую совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

2) достижение эталонного уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении эталонной композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов содержит эталонную совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени;

где:

олигонуклеотиды из первой совокупности содержат больше сахаров с модификацией 2'-F, больше сахаров с модификацией 2'-OR, где R не представляет собой –H, и/или больше хиральных межнуклеотидных связей, чем олигонуклеотиды из эталонной совокупности; и

первая композиция на основе олигонуклеотидов обеспечивает более высокий уровень модификации по сравнению с олигонуклеотидами из эталонной композиции на основе олигонуклеотидов; или

способ, включающий:

достижение первого уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении первой композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где первая композиция на основе олигонуклеотидов содержит первую совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной

последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

где первый уровень модификации аденозина-мишени является более высоким, чем эталонный уровень модификации аденозина-мишени, где эталонный уровень наблюдается при приведении эталонной композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов содержит эталонную совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени;

где:

олигонуклеотиды из первой совокупности содержат больше сахаров с модификацией 2'-F, больше сахаров с модификацией 2'-OR, где R не представляет собой –H, и/или больше хиральных межнуклеотидных связей, чем олигонуклеотиды из эталонной совокупности; или

способ, включающий:

1) достижение первого уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении первой композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где первая композиция на основе олигонуклеотидов содержит первую совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

2) достижение эталонного уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении эталонной композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов содержит эталонную совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени;

где:

олигонуклеотиды из первой совокупности содержат больше сахаров с модификацией 2'-F, больше сахаров с модификацией 2'-OR, где R не представляет собой –H, и/или больше межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, чем олигонуклеотиды из эталонной совокупности; и

первая композиция на основе олигонуклеотидов обеспечивает более высокий уровень модификации по сравнению с олигонуклеотидами из эталонной композиции на

основе олигонуклеотидов; или

способ, включающий:

достижение первого уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении первой композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где первая композиция на основе олигонуклеотидов содержит первую совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

где первый уровень модификации аденозина-мишени является более высоким, чем эталонный уровень модификации аденозина-мишени, где эталонный уровень наблюдается при приведении эталонной композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов содержит эталонную совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени;

где:

олигонуклеотиды из первой совокупности содержат больше сахаров с модификацией 2'-F, больше сахаров с модификацией 2'-OR, где R не представляет собой –H, и/или больше межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью, чем олигонуклеотиды из эталонной совокупности; или

способ, включающий:

1) достижение первого уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении первой композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где первая композиция на основе олигонуклеотидов содержит первую совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

2) достижение эталонного уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении эталонной композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов содержит эталонную совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной

последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени;

где:

олигонуклеотиды из первой совокупности содержат одну или несколько хиральных межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью; и

олигонуклеотиды из эталонной совокупности не содержат межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью (эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой "стерически неупорядоченную композицию"); и

первая композиция на основе олигонуклеотидов обеспечивает более высокий уровень модификации по сравнению с олигонуклеотидами из эталонной композиции на основе олигонуклеотидов; или

способ, включающий:

достижение первого уровня модификации аденозина-мишени в нуклеиновой кислоте-мишени, при этом данный уровень наблюдается при приведении первой композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где первая композиция на основе олигонуклеотидов содержит первую совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени; и

где первый уровень модификации аденозина-мишени является более высоким, чем эталонный уровень модификации аденозина-мишени, где эталонный уровень наблюдается при приведении эталонной композиции на основе олигонуклеотидов в контакт с образцом, содержащим нуклеиновую кислоту-мишень и аденозиндезаминазу, где эталонная композиция на основе олигонуклеотидов содержит эталонную совокупность олигонуклеотидов, имеющих одинаковую последовательность оснований, которая является по сути комплементарной последовательности оснований нуклеиновой кислоты-мишени;

где:

олигонуклеотиды из первой совокупности содержат одну или несколько хиральных межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью; и

олигонуклеотиды из эталонной совокупности не содержат межнуклеотидных связей с контролируемой хиральностью (эталонная композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой "стерически неупорядоченную композицию").

89. Способ по п. 88, где первая композиция на основе олигонуклеотидов представляет собой композицию на основе олигонуклеотидов по любому из предыдущих пунктов.

90. Способ по любому из пп. 86-88, где дезаминаза представляет собой фермент ADAR.

91. Способ по любому из пп. 87-90, где нуклеиновая кислота-мишень в большей степени

ассоциирована с состоянием, нарушением или заболеванием, или ослаблением желаемого свойства или функции, или усилением нежелательного свойства или функции по сравнению с нуклеиновой кислотой, которая отличается от нуклеиновой кислоты-мишени тем, что вместо аденозина-мишени она имеет I или G в положении аденозина-мишени.

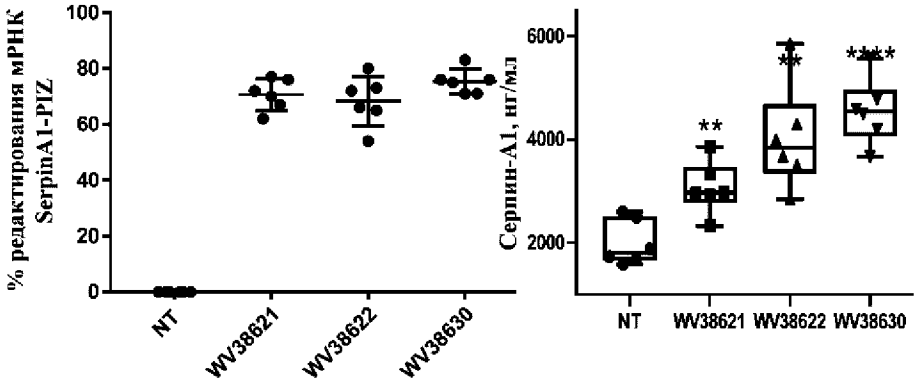
92. Способ по п. 91, где аденозин-мишень является результатом мутации по типу замены G на A.

93. Способ предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, включающий введение или доставку субъекту, предрасположенному к нему или страдающему им, эффективного количества олигонуклеотида или композиции по любому из предыдущих пунктов; или

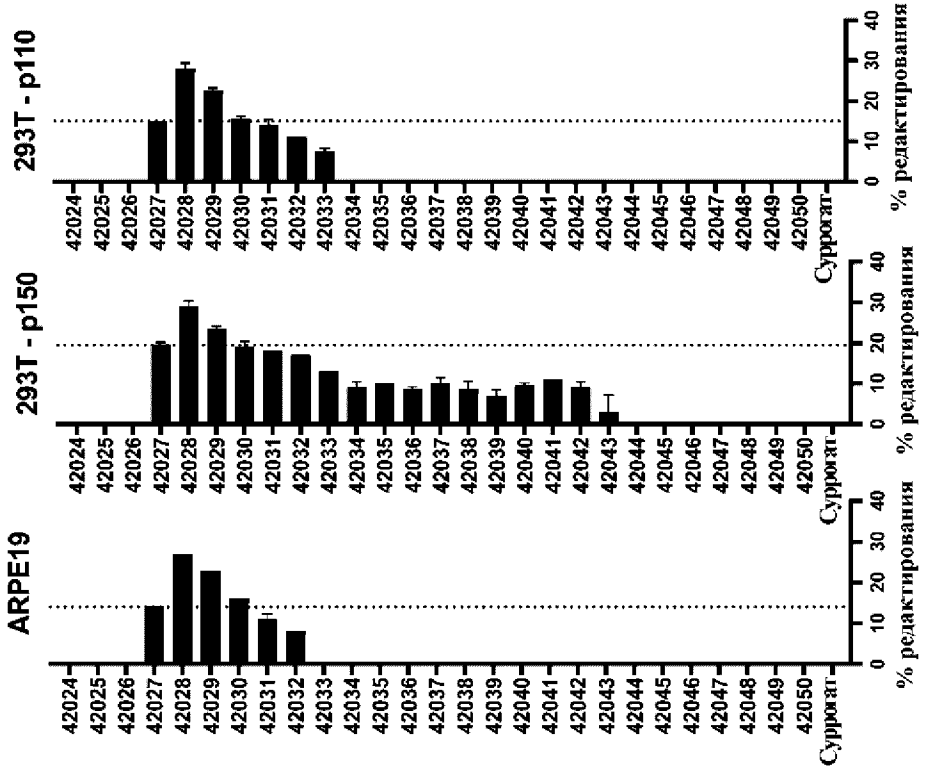
способ предупреждения или лечения состояния, нарушения или заболевания, ассоциированного с мутацией по типу замены G на A, включающий введение или доставку субъекту, предрасположенному к нему или страдающему им, эффективного количества олигонуклеотида или композиции по любому из предыдущих пунктов.

94. Способ по п. 93, где при состоянии, нарушении или заболевании подходящим воздействием является модификация по типу замены A на G или A на I.

95. Соединение, олигонуклеотид, композиция или способ согласно описанию или любому из иллюстративных вариантов осуществления 1-1905.

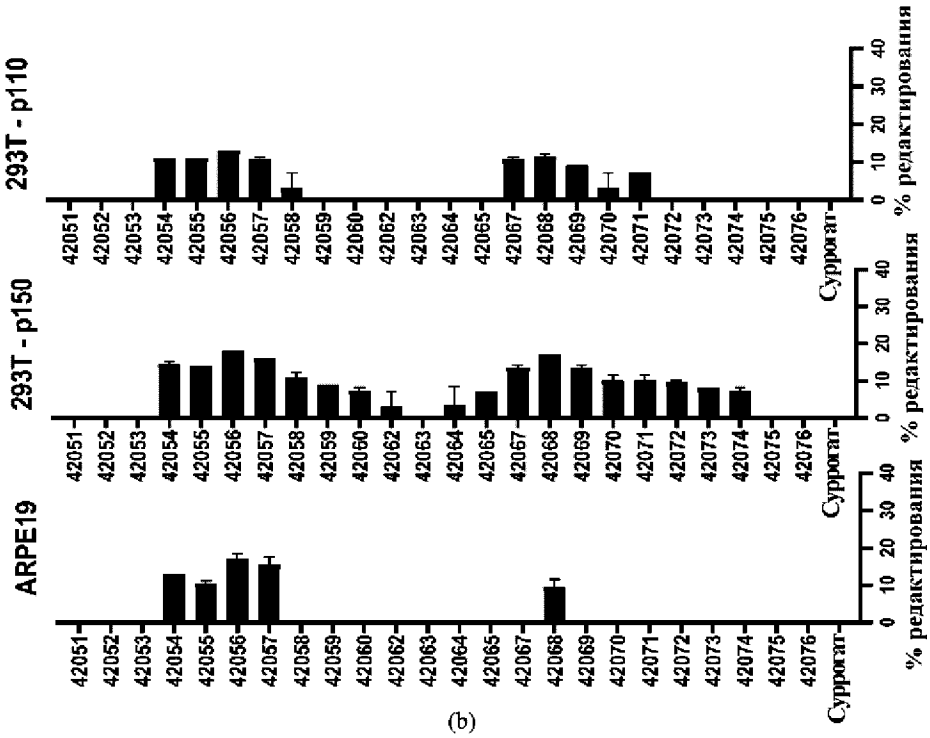

% редактирования мРНК SerpinA1-PIZ
100
80
60
40
20
0
NT
WV38621
WV38622
WV38630
Серпин-А1, нг/мл
6000
4000
2000
**
***
****
NT
WV38621
WV38622
WV38630

ФИГ. 1

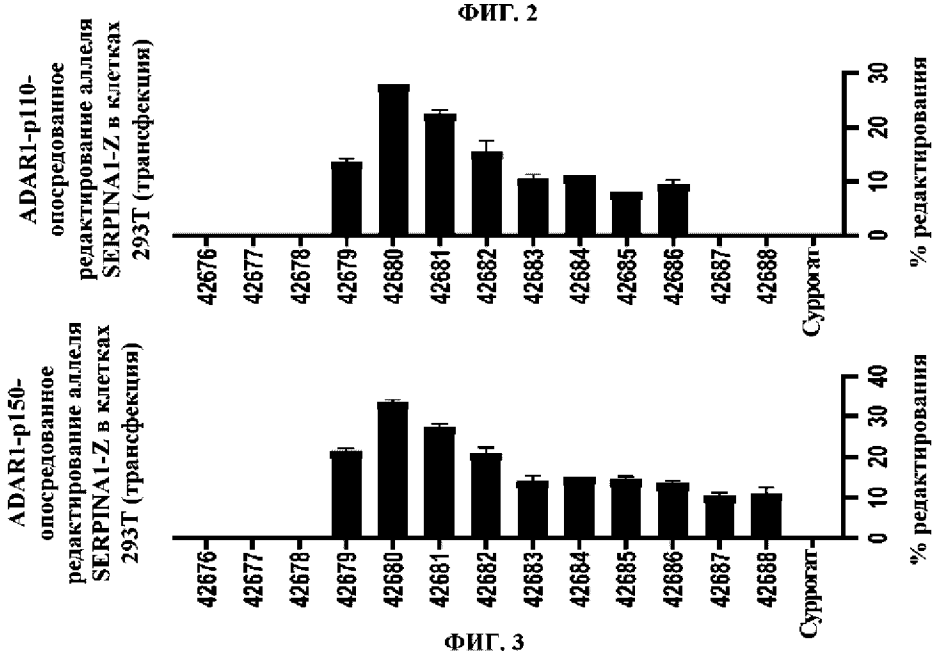

293T - p110
293T - p150
ARPE19
% редактирования
0
10
20
30
40
42024
42025
42026
42027
42028
42029
42030
42031
42032
42033
42034
42035
42036
42037
42038
42039
42040
42041
42042
42043
42044
42045
42046
42047
42048
42049
42050
Сурроат

(a)

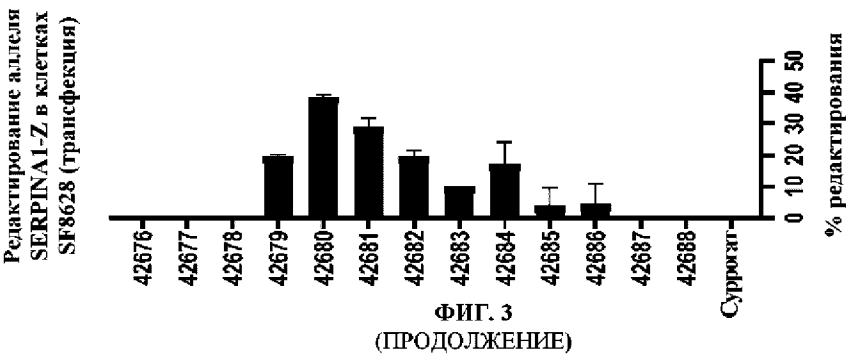
ФИГ. 2


293T - p110
293T - p150
ARPE19
% редактирования
Суррогат
(b)

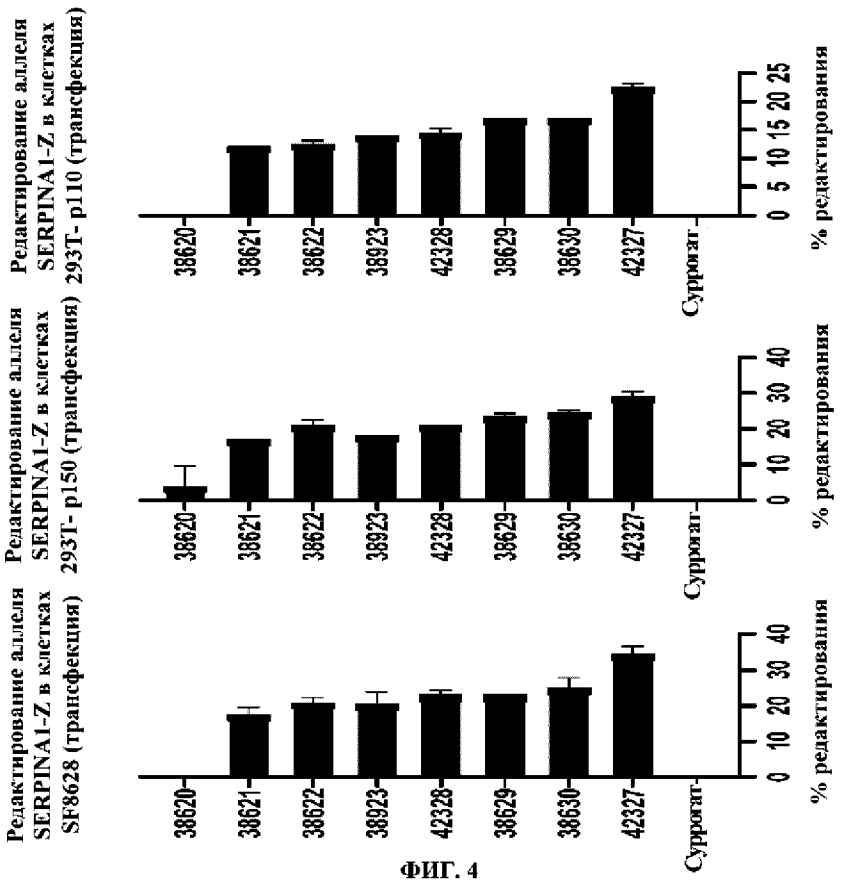
ФИГ. 2


ADAR1-p110-опосредованное редактирование аллеля SERPINA1-Z в клетках 293T (трансфекция)
ADAR1-p150-опосредованное редактирование аллеля SERPINA1-Z в клетках 293T (трансфекция)
% редактирования
Суррогат

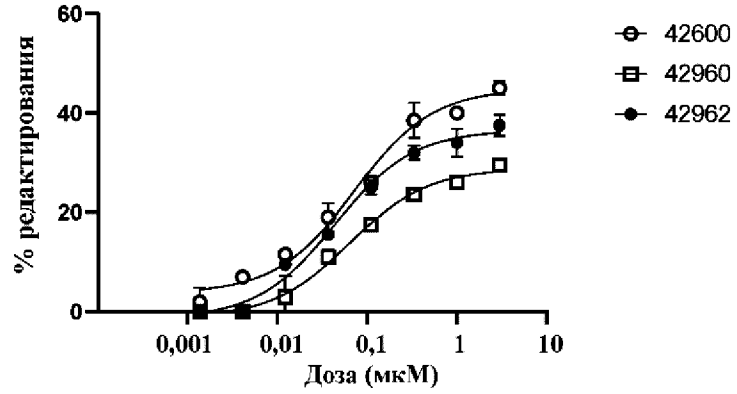
ФИГ. 3



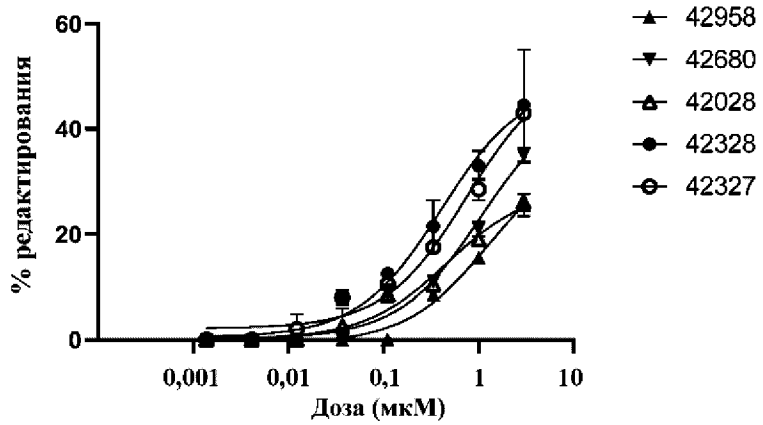
ФИГ. 3
(ПРОДОЛЖЕНИЕ)



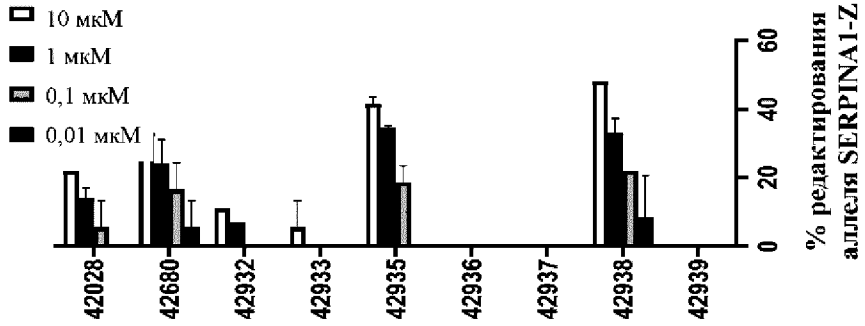
ФИГ. 4



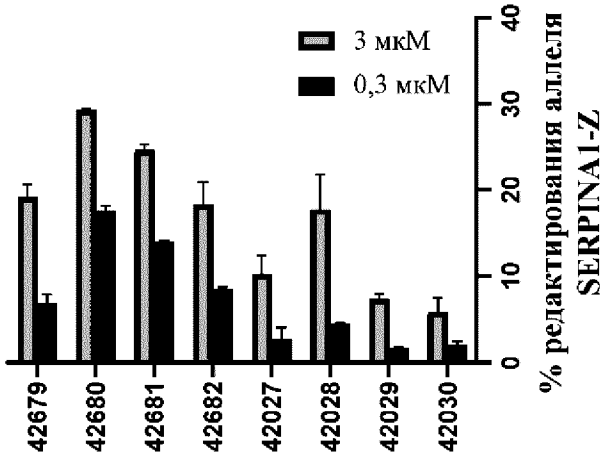
ФИГ. 5



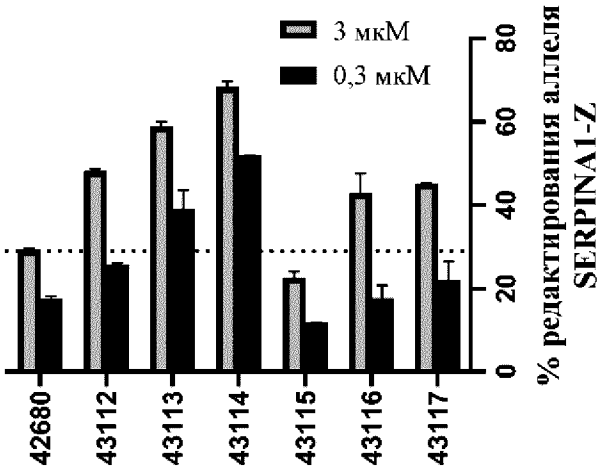
ФИГ. 6



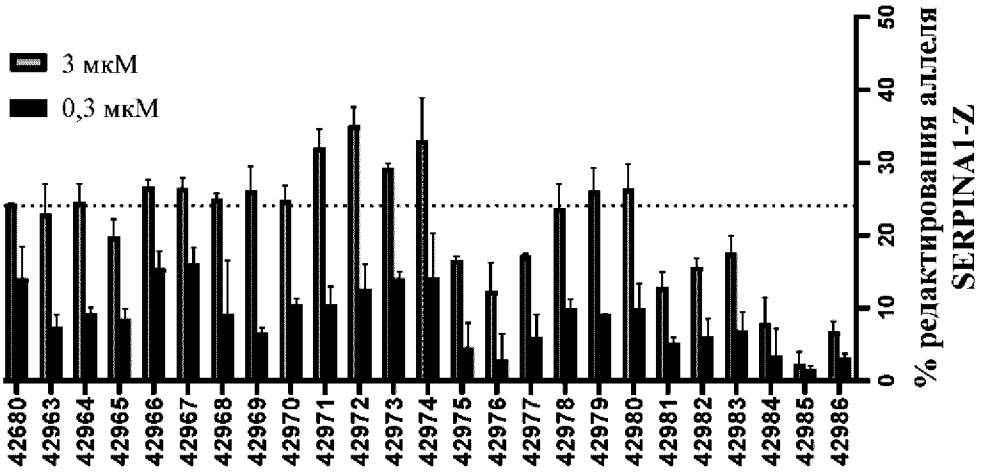
ФИГ. 7


3 мкМ
0,3 мкМ
% редактирования аллеля SERPINA1-Z
0
10
20
30
40
42679
42680
42681
42682
42027
42028
42029
42030

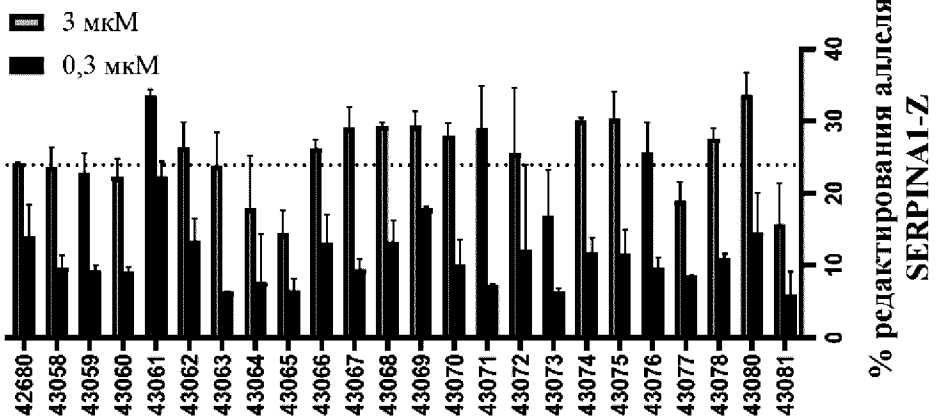
ФИГ. 8


3 мкМ
0,3 мкМ
% редактирования аллеля SERPINA1-Z
0
20
40
60
80
42680
43112
43113
43114
43115
43116
43117

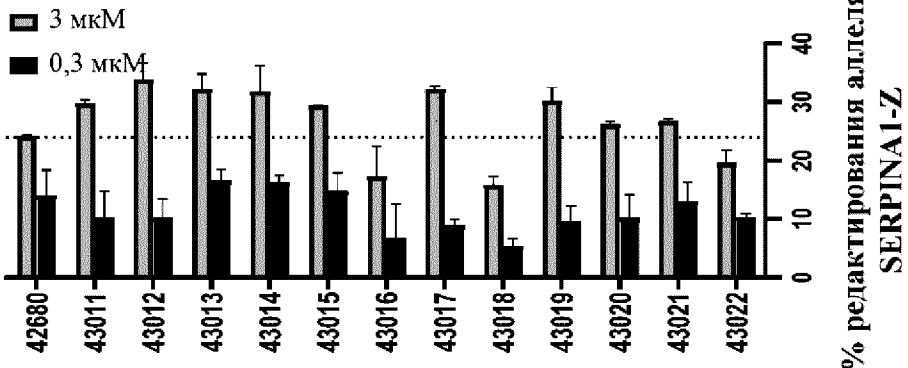
ФИГ. 9



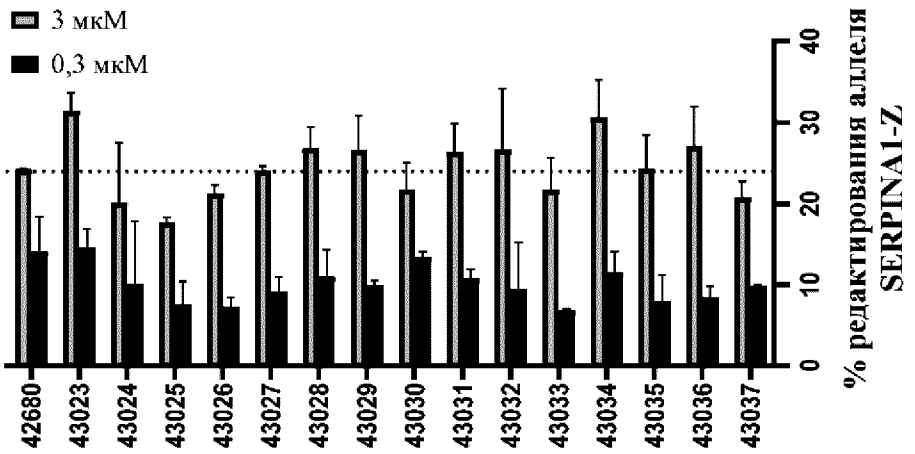
ФИГ. 10



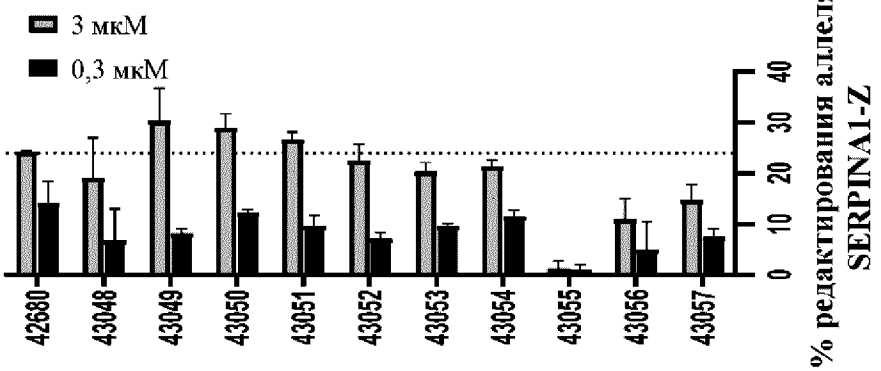
ФИГ. 11



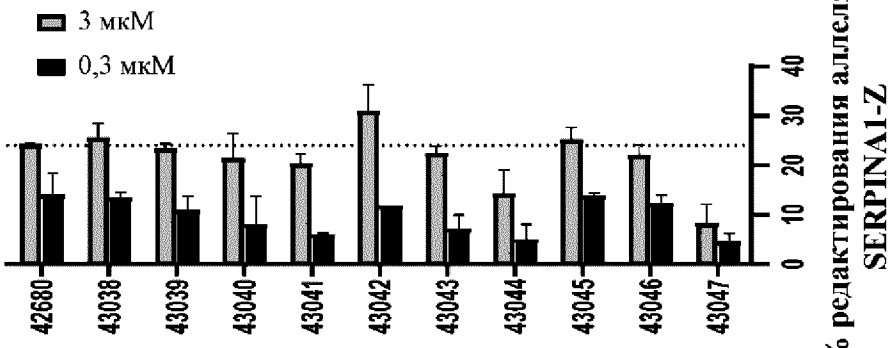
ФИГ. 12



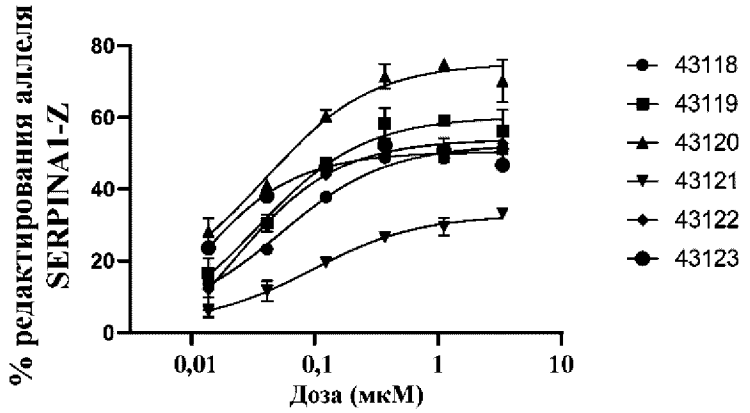
ФИГ. 13



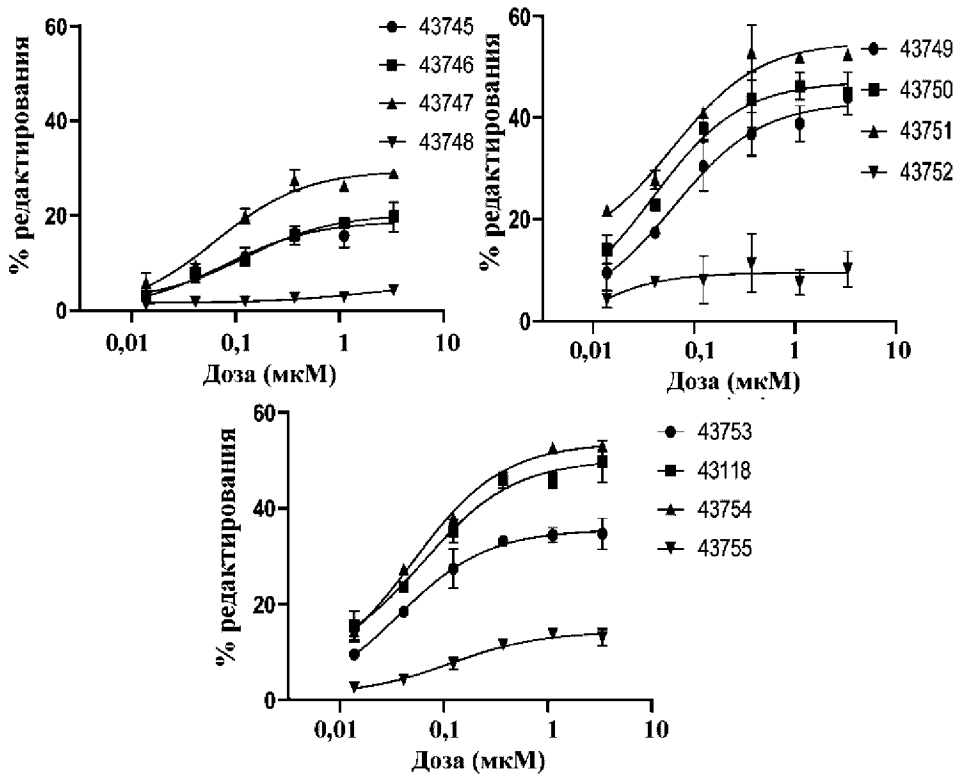
ФИГ. 14



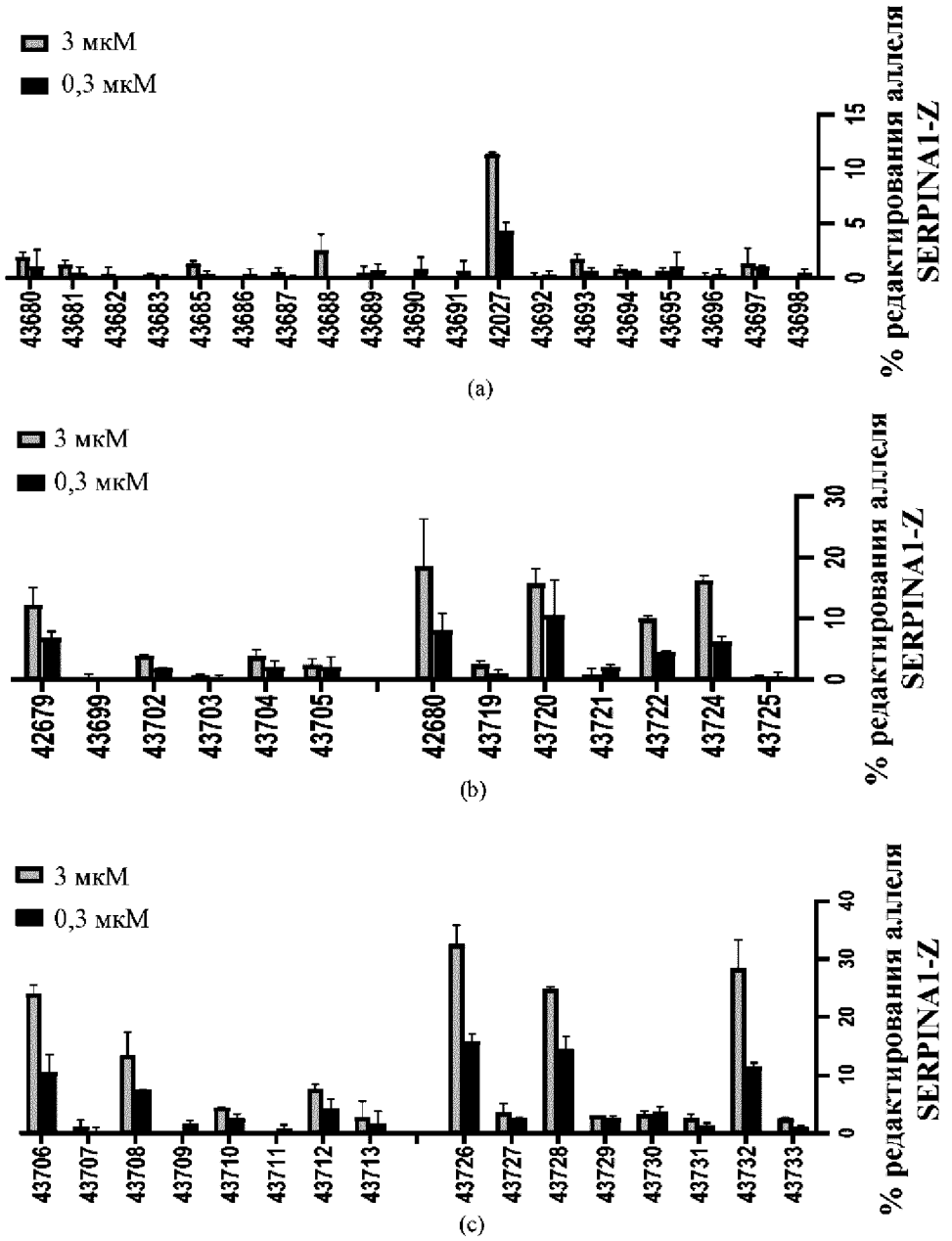
ФИГ. 15


% редактирования аллеля SERPINA1-Z
80
60
40
20
0
0,01
0,1
1
10
Доза (мкМ)
43118
43119
43120
43121
43122
43123

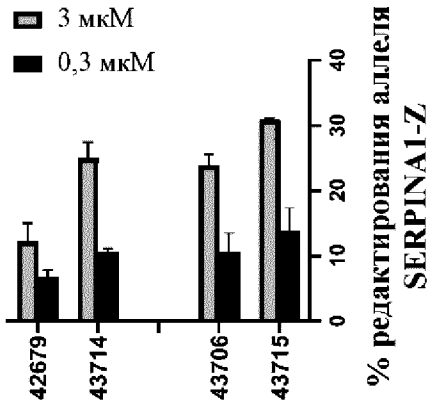
ФИГ. 16


% редактирования
60
40
20
0
0,01
0,1
1
10
Доза (мкМ)
43745
43746
43747
43748
43749
43750
43751
43752
43753
43118
43754
43755

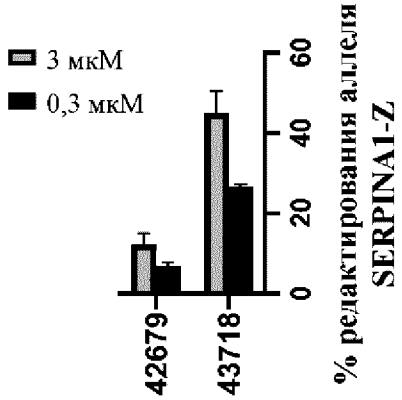
ФИГ. 17


3 мкМ
0,3 мкМ
% редактирования аллеля SERPINA1-Z
0
5
10
15
43680
43681
43682
43683
43685
43686
43687
43688
43689
43690
43691
42027
43692
43693
43694
43695
43696
43697
43698
(a)
3 мкМ
0,3 мкМ
% редактирования аллеля SERPINA1-Z
0
10
20
30
42679
43699
43702
43703
43704
43705
42680
43719
43720
43721
43722
43724
43725
(b)
3 мкМ
0,3 мкМ
% редактирования аллеля SERPINA1-Z
0
10
20
30
40
43706
43707
43708
43709
43710
43711
43712
43713
43726
43727
43728
43729
43730
43731
43732
43733
(c)

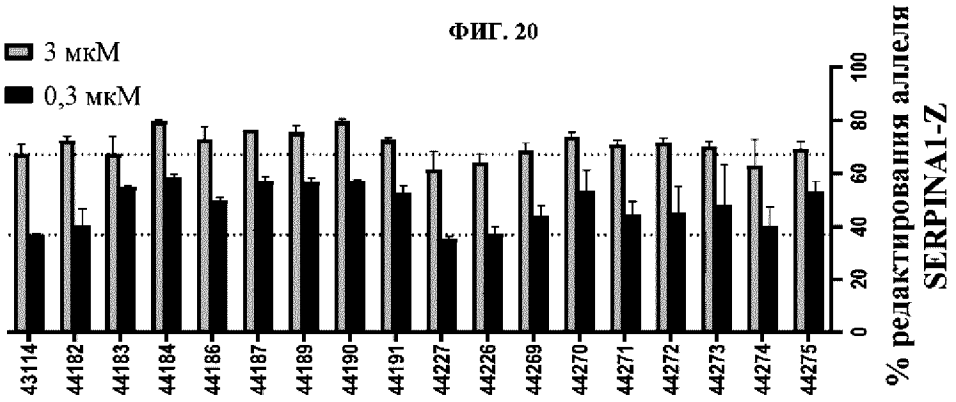
ФИГ. 18



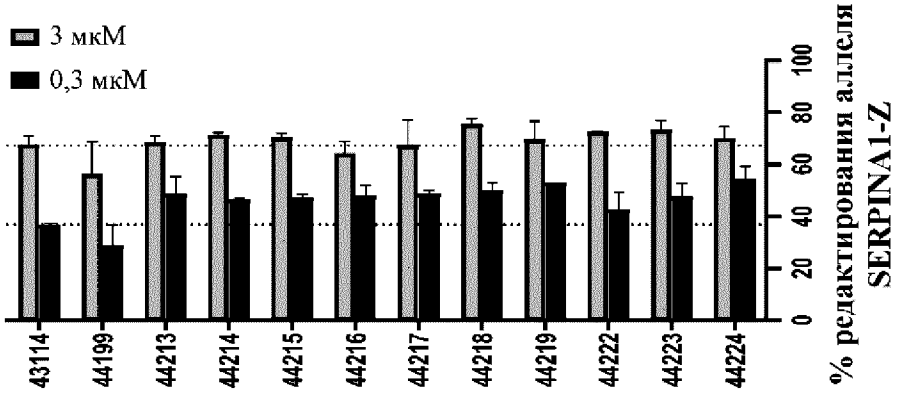
ФИГ. 19



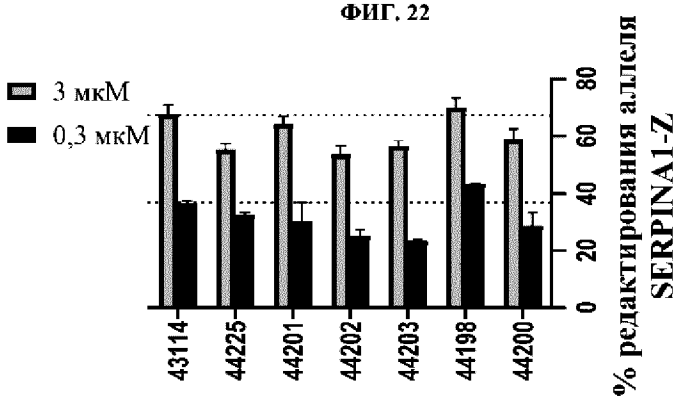
ФИГ. 20



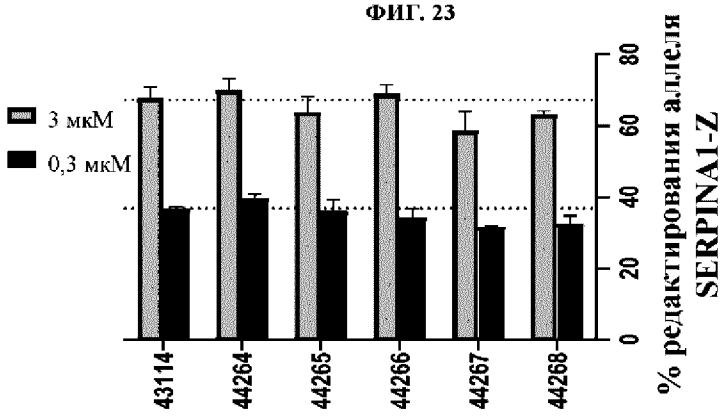
ФИГ. 21



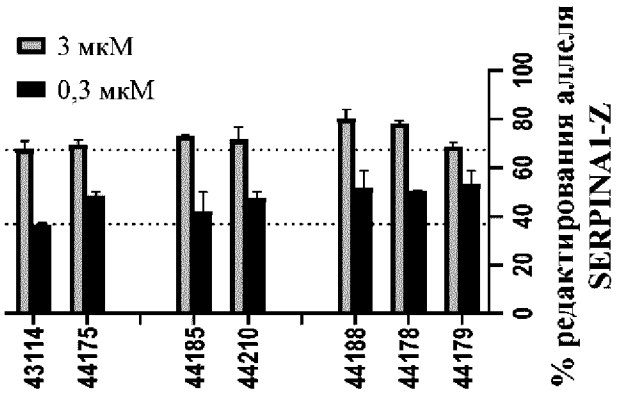
ФИГ. 22



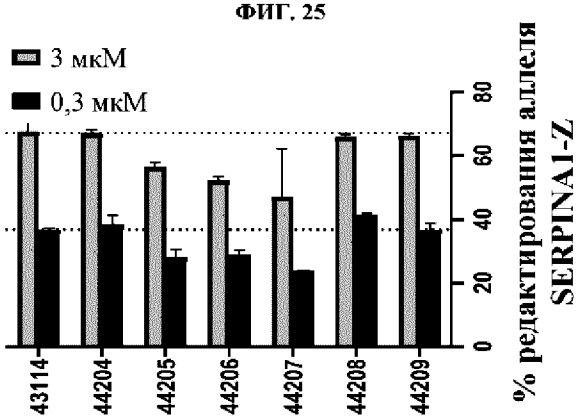
ФИГ. 23



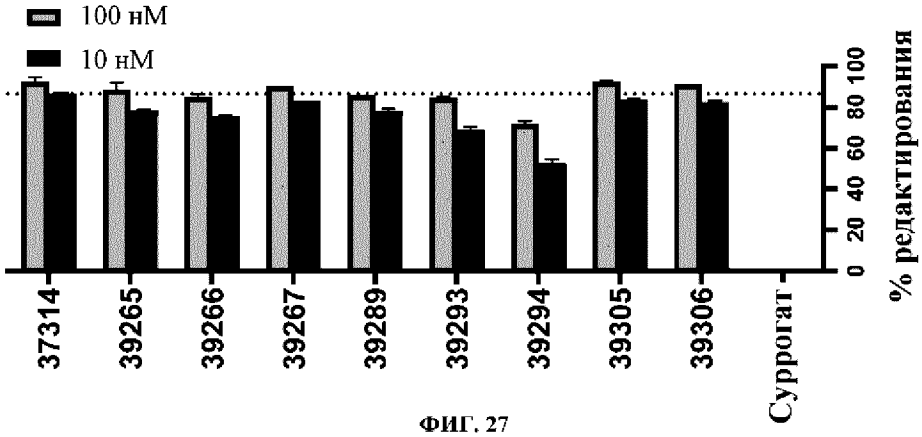
ФИГ. 24



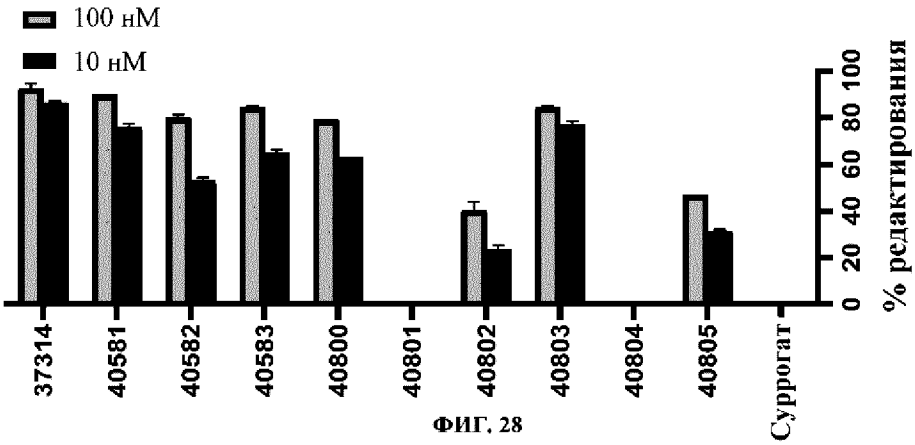
ФИГ. 25



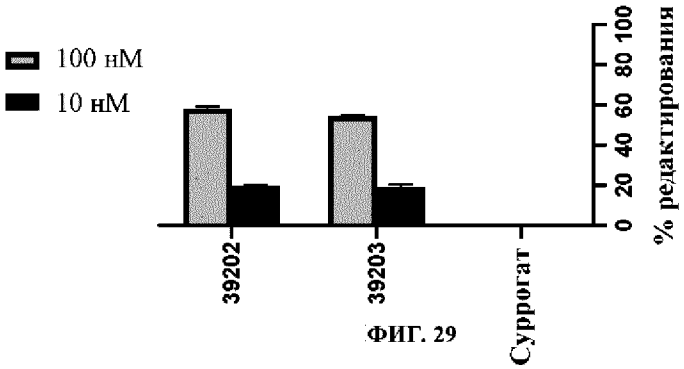
ФИГ. 26



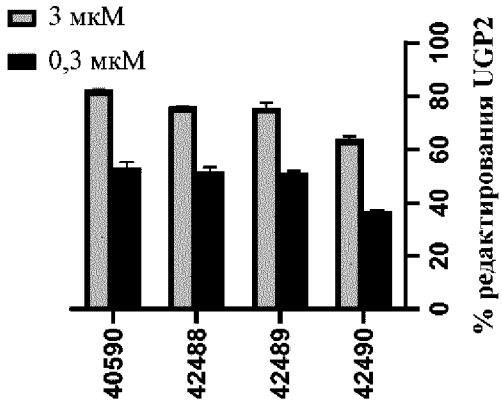
ФИГ. 27



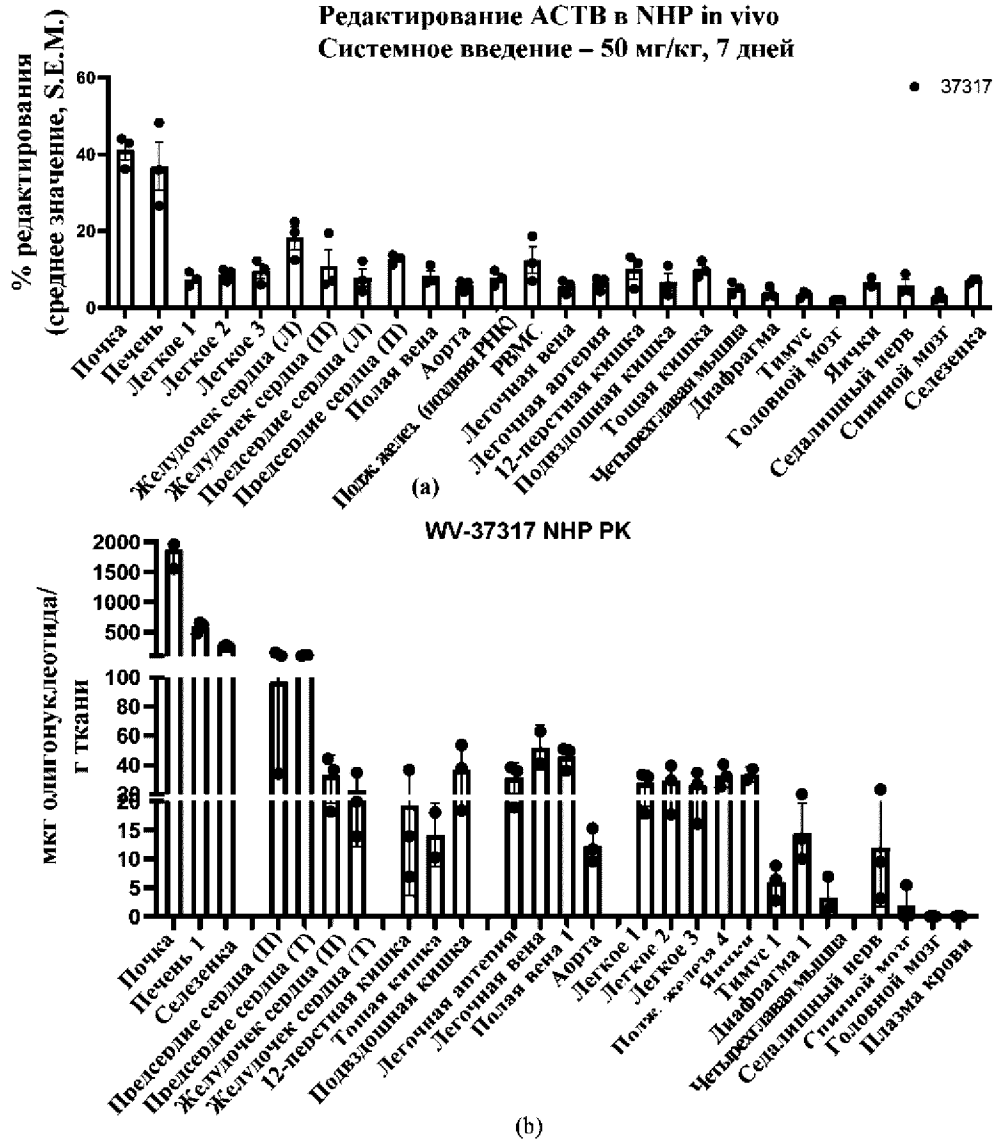
ФИГ. 28



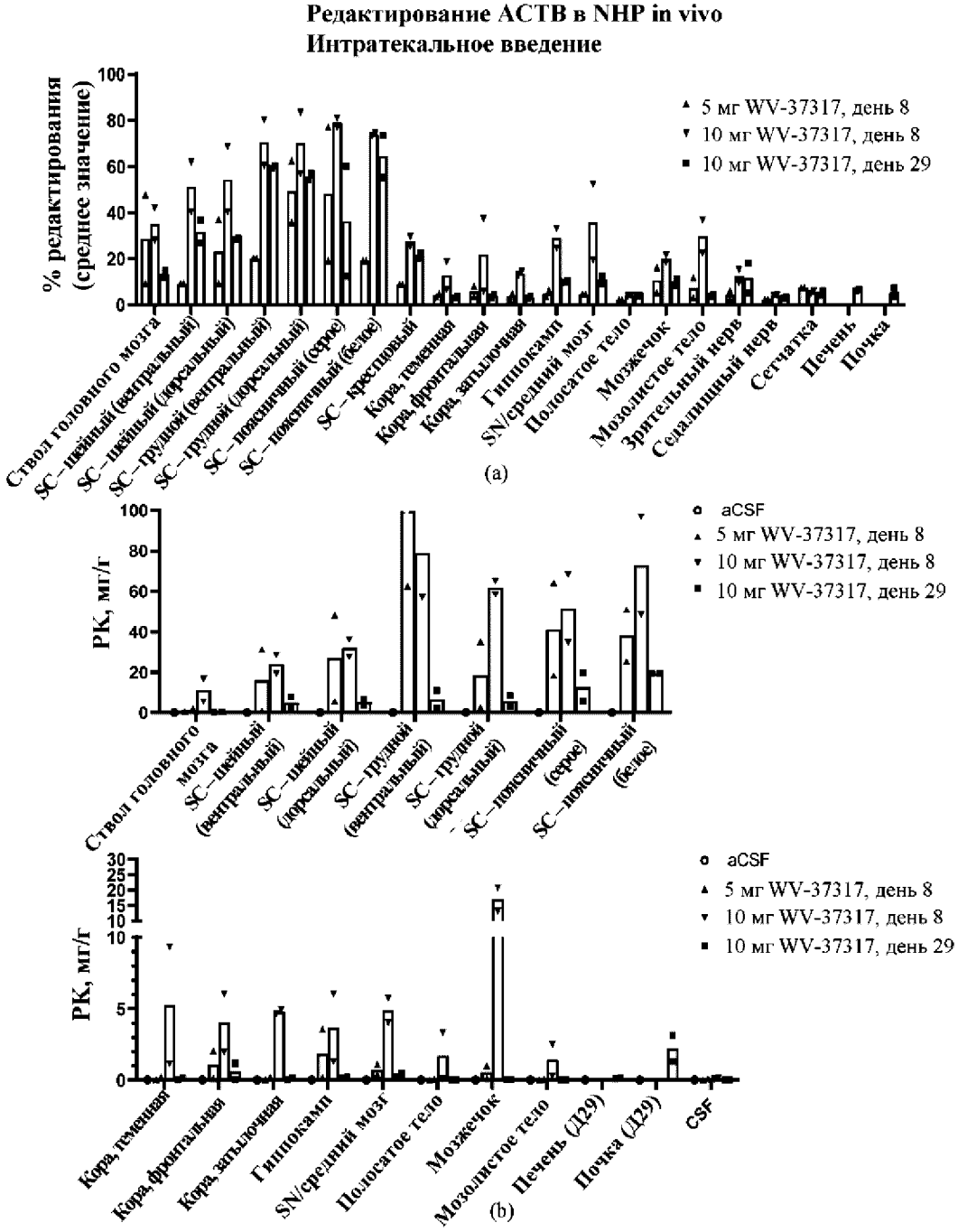
ФИГ. 29



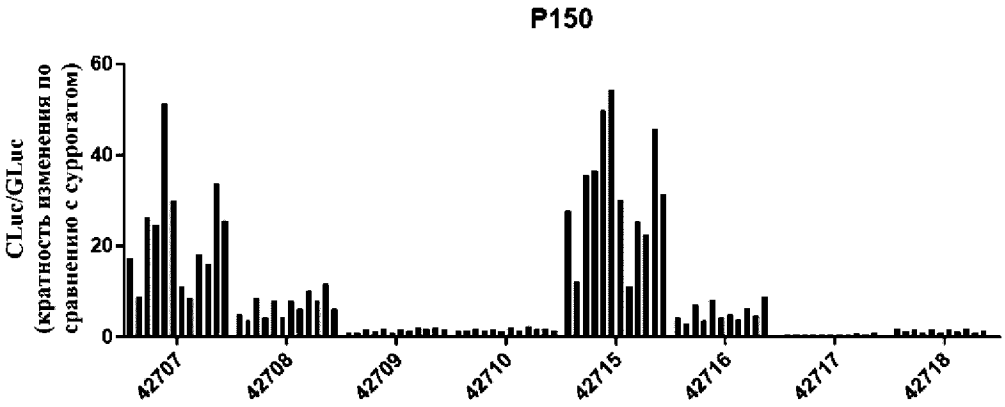
ФИГ. 30


Редактирование ACTB в NHP in vivo
Системное введение – 50 мг/кг, 7 дней
% редактирования
(среднее значение, S.E.M.)
37317
Почка
Печень
Легкое 1
Легкое 2
Легкое 3
Желудочек сердца (Л)
Желудочек сердца (П)
Предсердие сердца (Л)
Предсердие сердца (П)
Полая вена
Аорта
Подж.железа (нидания РНК)
PBMC
Легочная вена
Легочная артерия
12-перстная кишка
Подвздошная кишка
Тощая кишка
Четырехглавая мышца
Диафрагма
Тимус
Головной мозг
Яички
Седалищный нерв
Спинной мозг
Селезенка
(a)
WV-37317 NHP PK
мкг олигонуклеотида/
г ткани
Почка
Печень 1
Селезенка
Предсердие сердца (П)
Предсердие сердца (Т)
Желудочек сердца (П)
Желудочек сердца (Т)
12-перстная кишка
Тощая кишка
Подвздошная кишка
Легочная артерия
Легочная вена
Полая вена 1
Аорта
Легкое 1
Легкое 2
Легкое 3
Подж. железа 4
Яички
Тимус 1
Диафрагма 1
Четырехглавая мышца
Седалищный нерв
Спинной мозг
Головной мозг
Плазма крови
(b)

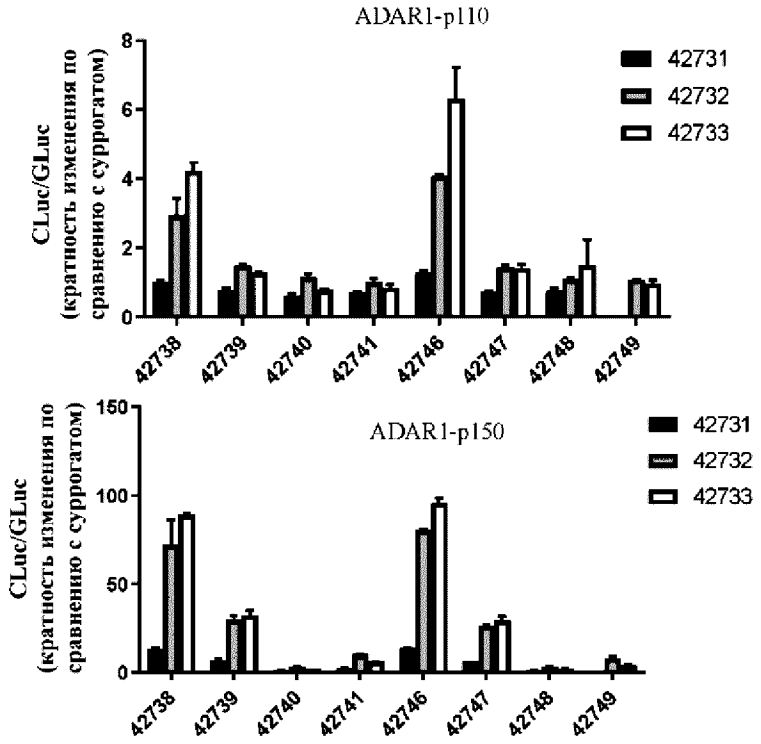
ФИГ. 31


Редактирование ACTB в NHP in vivo
Интратекальное введение
% редактирования (среднее значение)
5 мг WV-37317, день 8
10 мг WV-37317, день 8
10 мг WV-37317, день 29
Ствол головного мозга
SC – шейный (вентральный)
SC – шейный (дорсальный)
SC – грудной (вентральный)
SC – грудной (дорсальный)
SC – поясничный (серое)
SC – поясничный (белое)
SC – крестцовый
Кора, теменная
Кора, фронтальная
Кора, затылочная
Гиппокамп
SN/средний мозг
Полосатое тело
Мозжечок
Мозолистое тело
Зрительный нерв
Седалищный нерв
Сетчатка
Печень
Почка
(a)
РК, мг/г
aCSF
5 мг WV-37317, день 8
10 мг WV-37317, день 8
10 мг WV-37317, день 29
Ствол головного мозга
SC – шейный (вентральный)
SC – шейный (дорсальный)
SC – грудной (вентральный)
SC – грудной (дорсальный)
SC – поясничный (серое)
SC – поясничный (белое)
РК, мг/г
aCSF
5 мг WV-37317, день 8
10 мг WV-37317, день 8
10 мг WV-37317, день 29
Кора, теменная
Кора, фронтальная
Кора, затылочная
Гиппокамп
SN/средний мозг
Полосатое тело
Мозжечок
Мозолистое тело
Печень (Д29)
Почка (Д29)
CSF
(b)

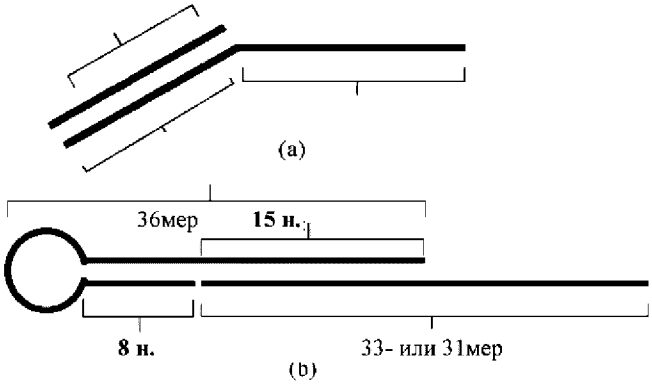
ФИГ. 32


P150
CLuc/GLuc
(кратность изменения по
сравнению с суррогатом)
60
40
20
0
42707
42708
42709
42710
42715
42716
42717
42718

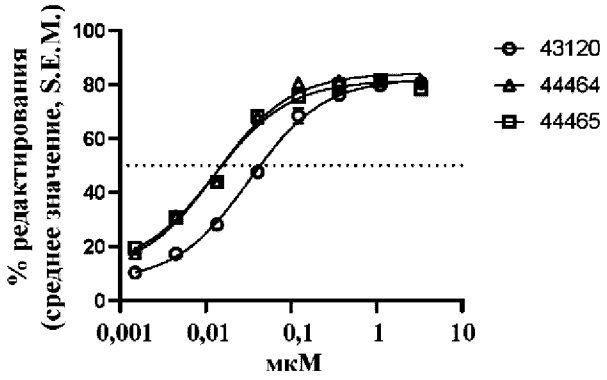
ФИГ. 33


ADAR1-p110
CLuc/GLuc
(кратность изменения по
сравнению с суррогатом)
8
6
4
2
0
42731
42732
42733
42738
42739
42740
42741
42746
42747
42748
42749
ADAR1-p150
CLuc/GLuc
(кратность изменения по
сравнению с суррогатом)
150
100
50
0
42731
42732
42733
42738
42739
42740
42741
42746
42747
42748
42749

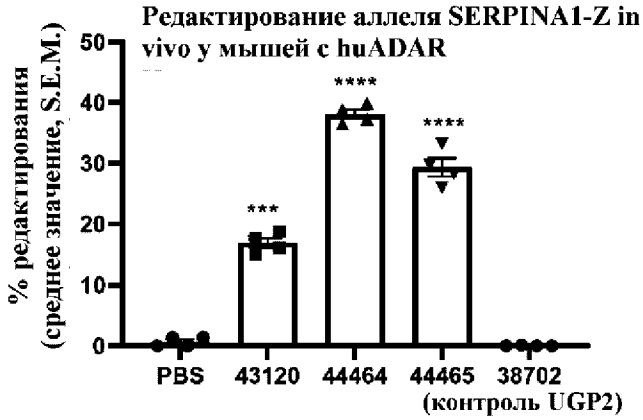
ФИГ. 34



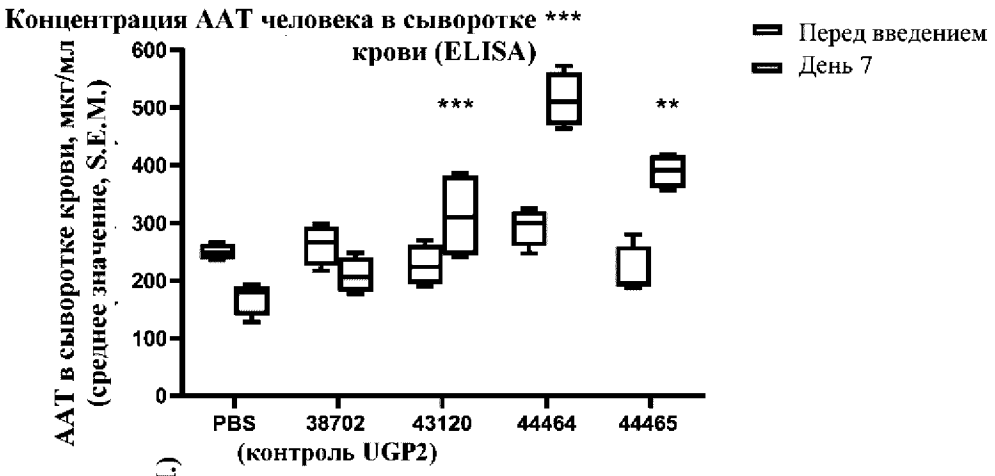
ФИГ. 35



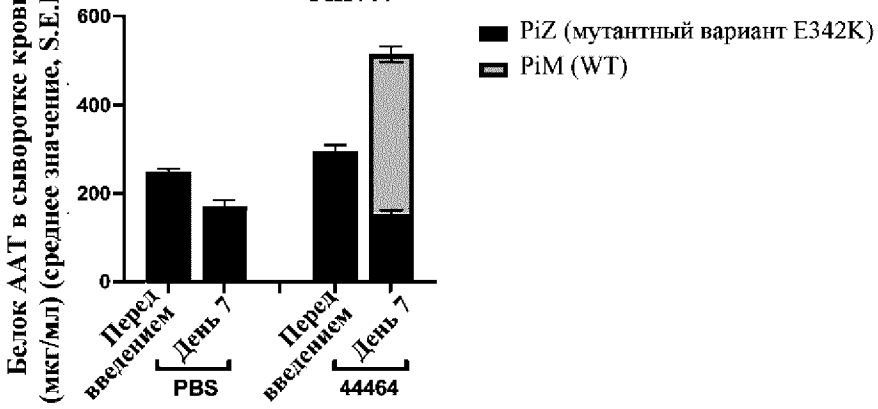
ФИГ. 36



ФИГ. 37



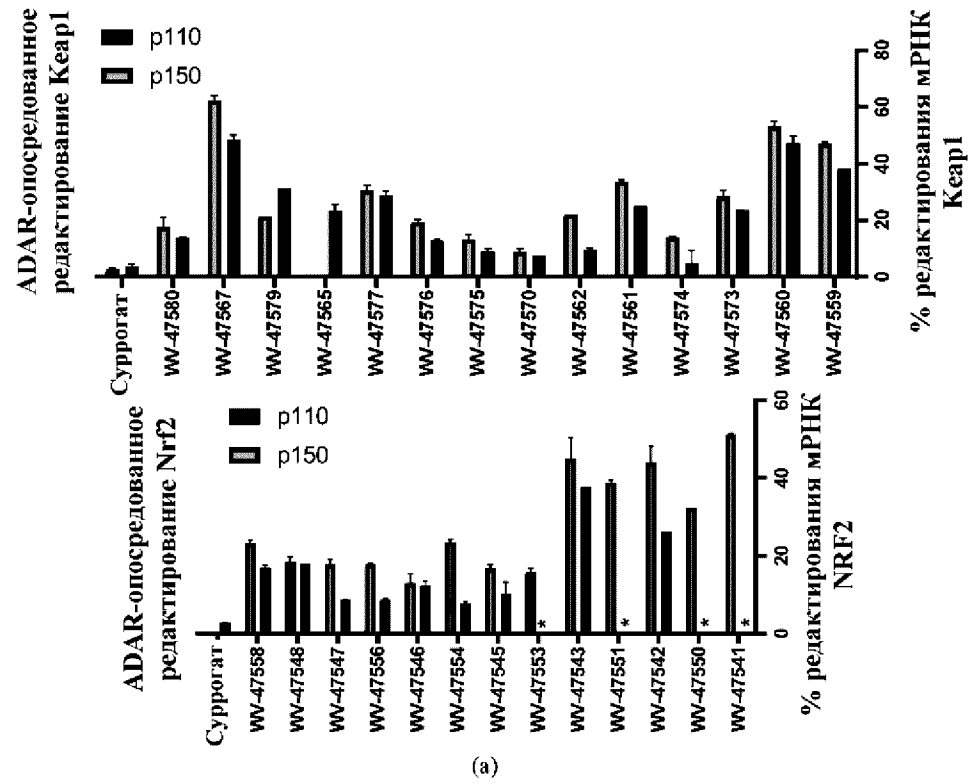
ФИГ. 38



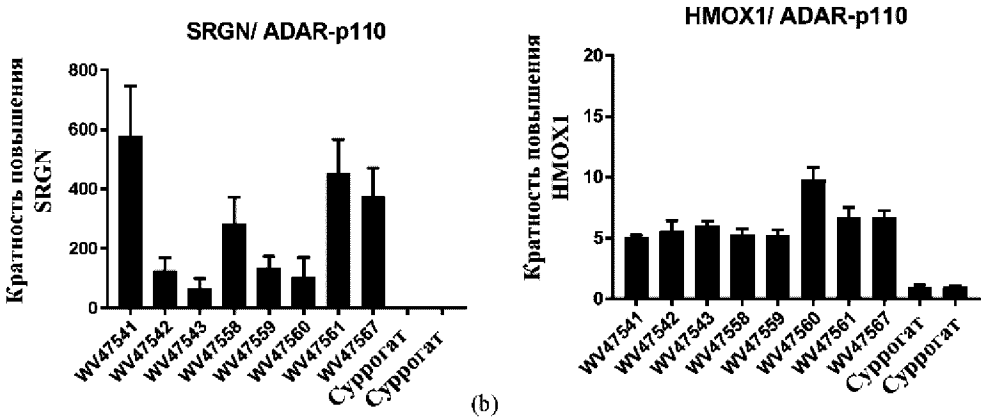
ФИГ. 39



ФИГ. 40

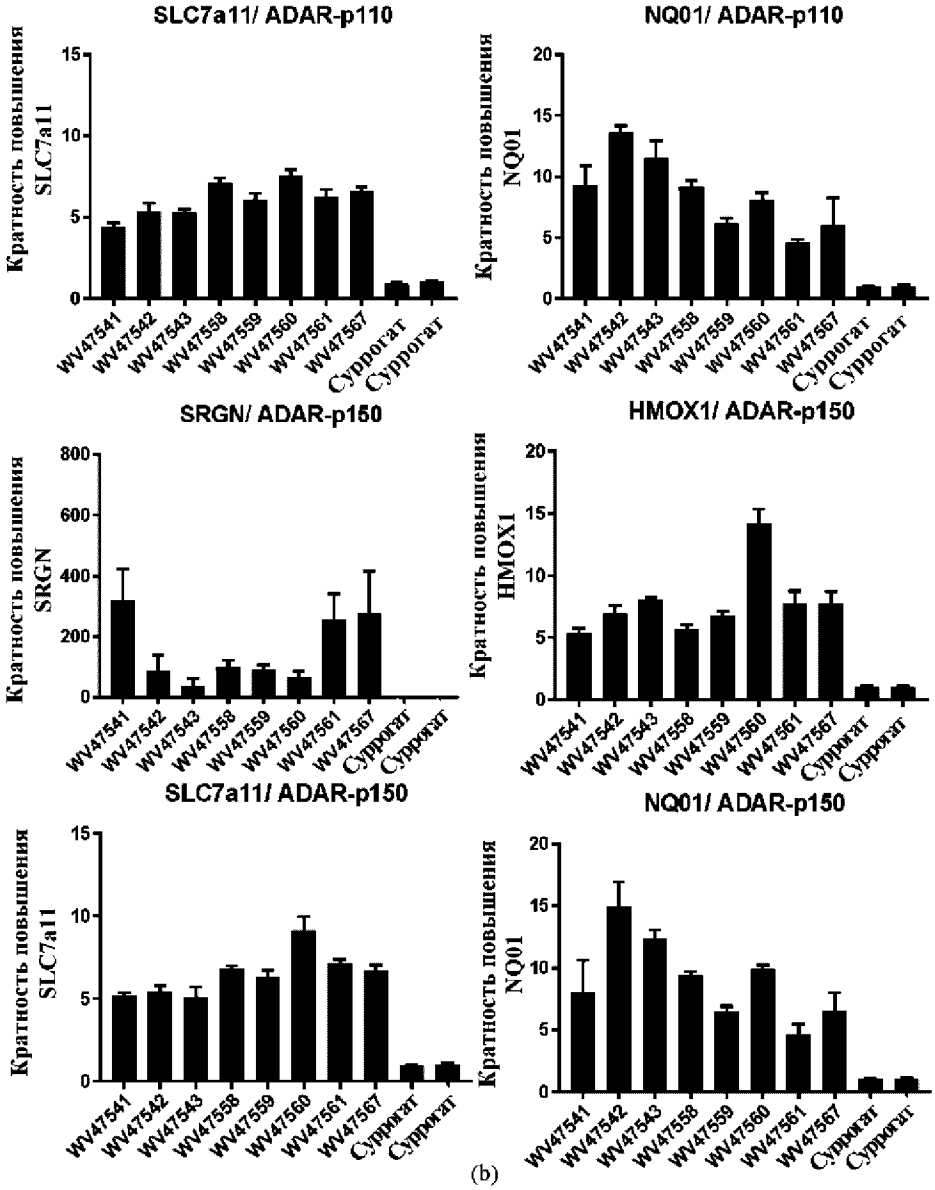

ADAR-опосредованное редактирование Keap1
p110
p150
% редактирования мРНК Keap1
Суррогат
WV-47580
WV-47567
WV-47579
WV-47565
WV-47577
WV-47576
WV-47575
WV-47570
WV-47562
WV-47561
WV-47574
WV-47573
WV-47560
WV-47559
ADAR-опосредованное редактирование Nrf2
% редактирования мРНК NRF2
Суррогат
WV-47558
WV-47548
WV-47547
WV-47556
WV-47546
WV-47554
WV-47545
WV-47553
WV-47543
WV-47551
WV-47542
WV-47550
WV-47541

(a)


SRGN/ ADAR-p110
Кратность повышения SRGN
WV47541
WV47542
WV47543
WV47558
WV47559
WV47560
WV47561
WV47567
Суррогат
Суррогат
HMOX1/ ADAR-p110
Кратность повышения HMOX1
WV47541
WV47542
WV47543
WV47558
WV47559
WV47560
WV47561
WV47567
Суррогат
Суррогат

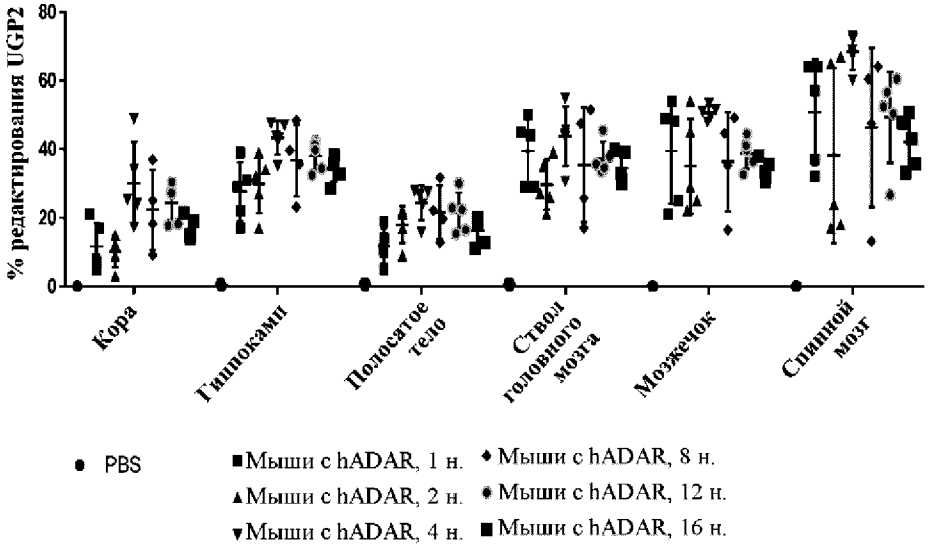
(b)

ФИГ. 41

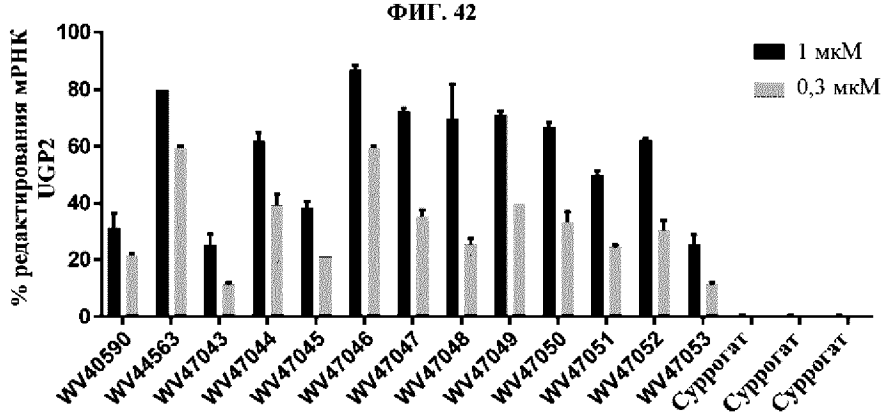


(b)

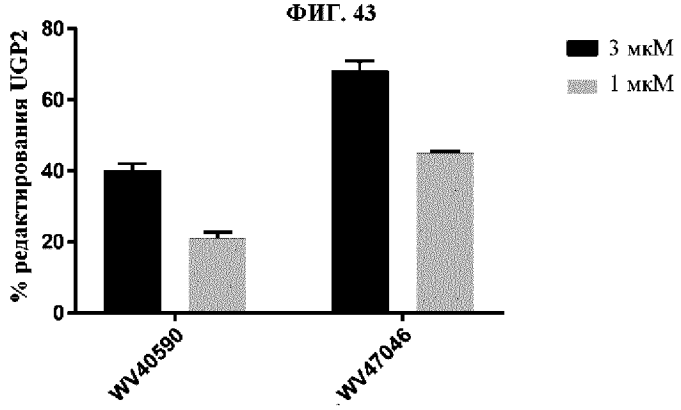
ФИГ. 41
(ПРОДОЛЖЕНИЕ)



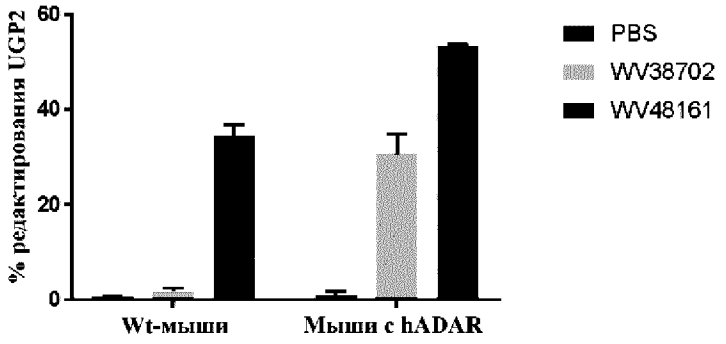
ФИГ. 42



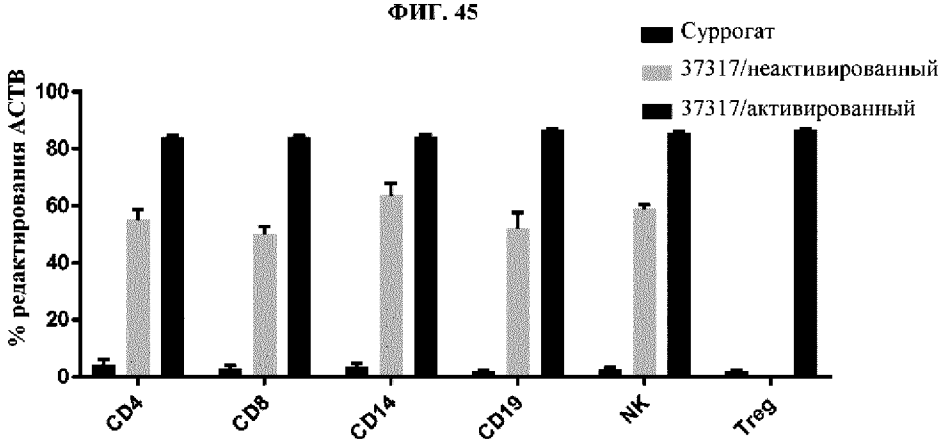
ФИГ. 43



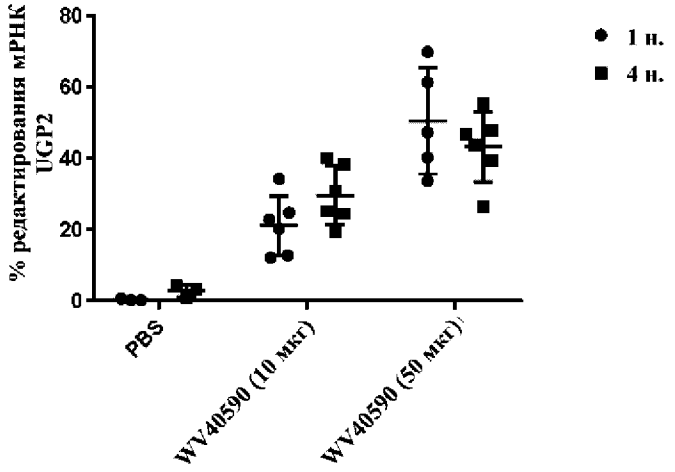
ФИГ. 44



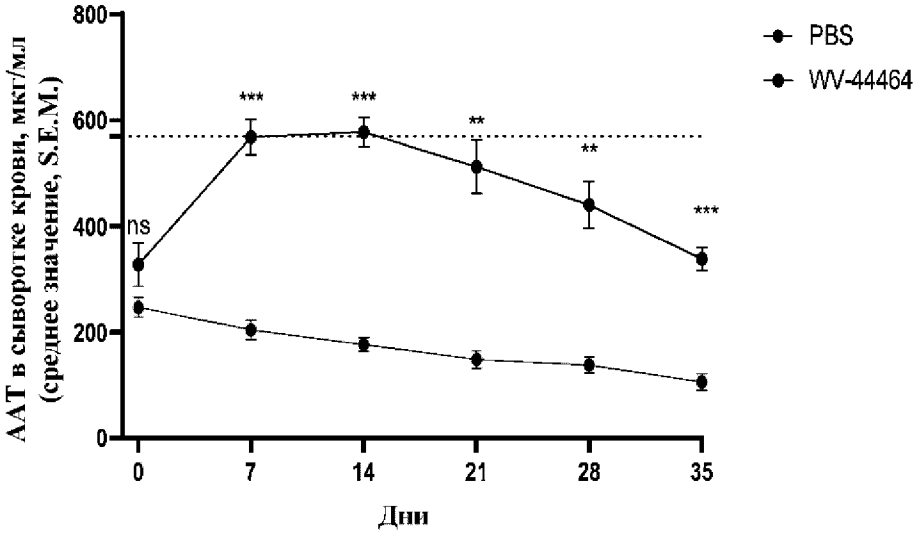
ФИГ. 45



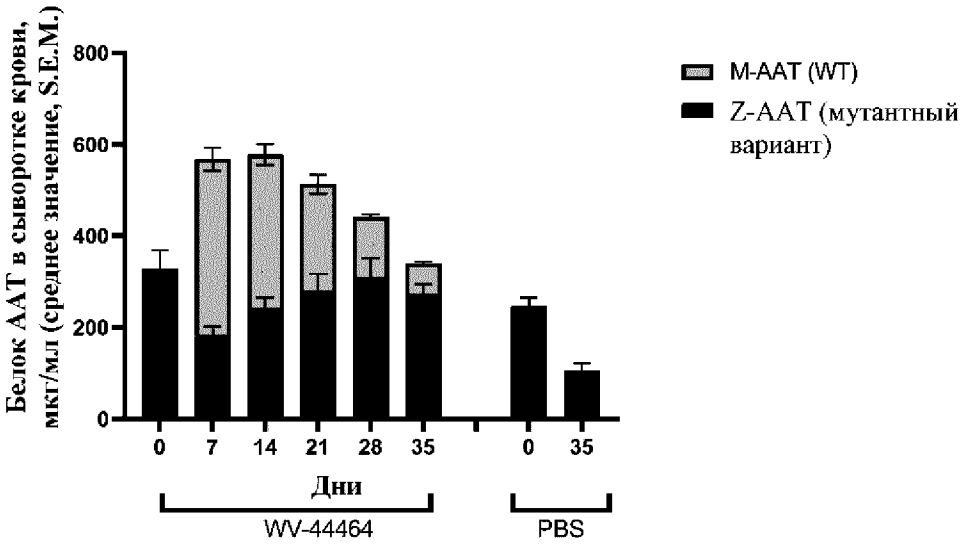
ФИГ. 46



ФИГ. 47

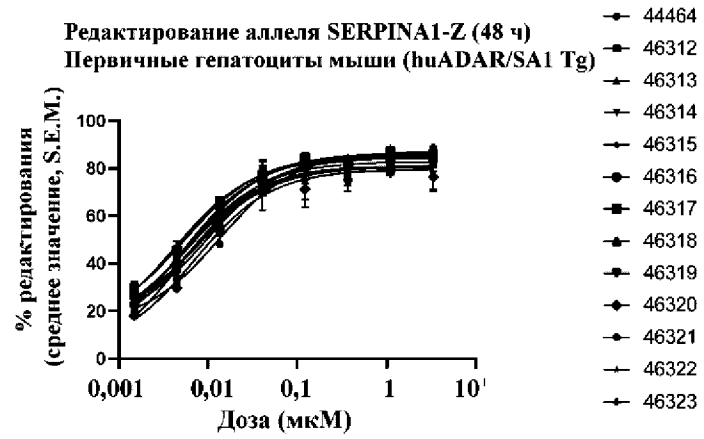

AAT в сыворотке крови, мкг/мл (среднее значение, S.E.M.)
800
600
400
200
0
ns
***
***
**
**
***
0
7
14
21
28
35
Дни
PBS
WV-44464

(a)

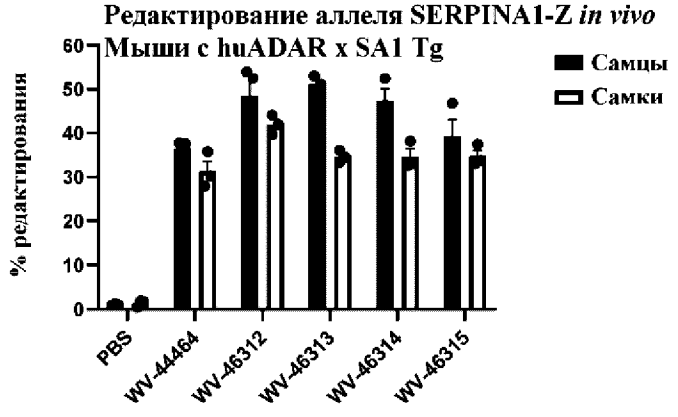

Белок AAT в сыворотке крови, мкг/мл (среднее значение, S.E.M.)
800
600
400
200
0
0
7
14
21
28
35
0
35
Дни
WV-44464
PBS
M-AAT (WT)
Z-AAT (мутантный вариант)

(b)

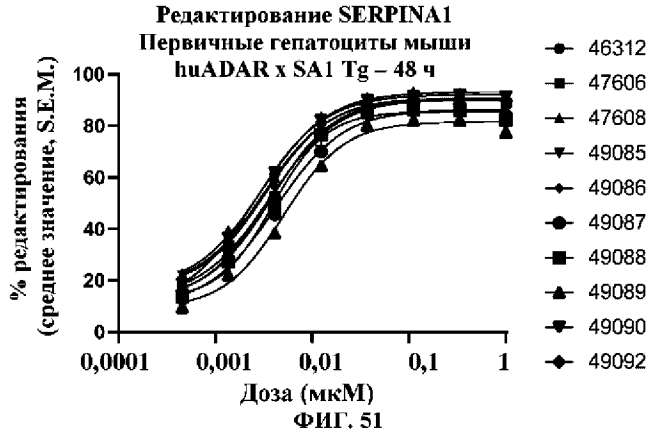
ФИГ. 48



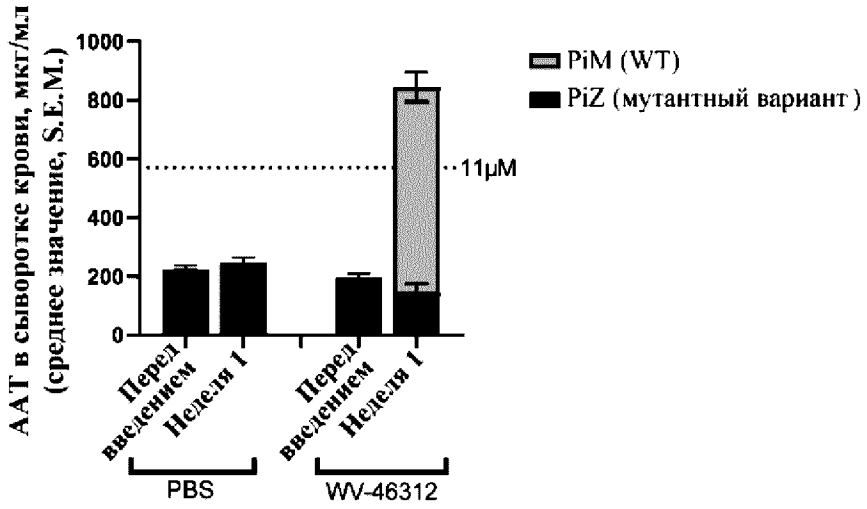
ФИГ. 49



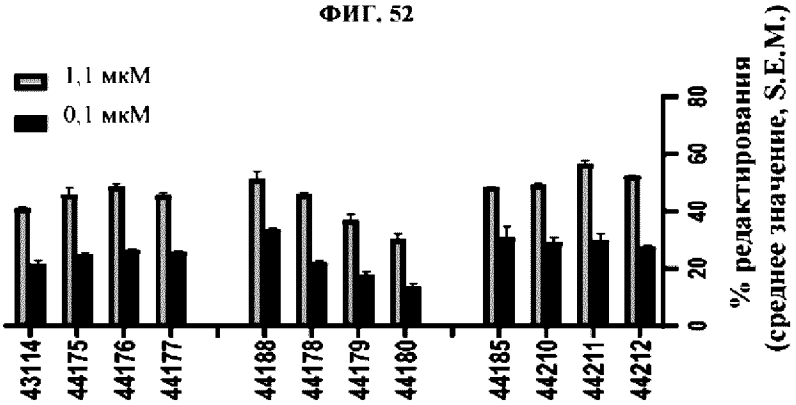
ФИГ. 50



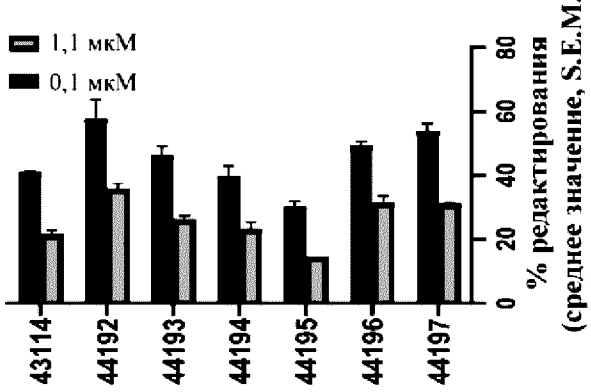
ФИГ. 51



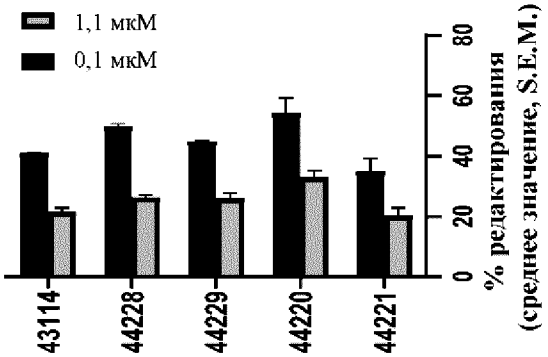
ФИГ. 52



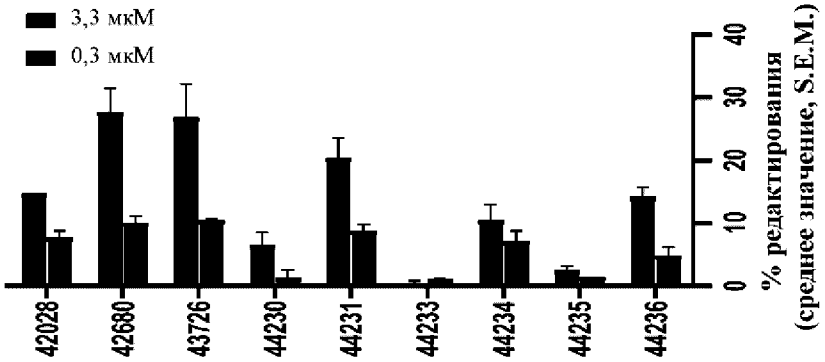
ФИГ. 53



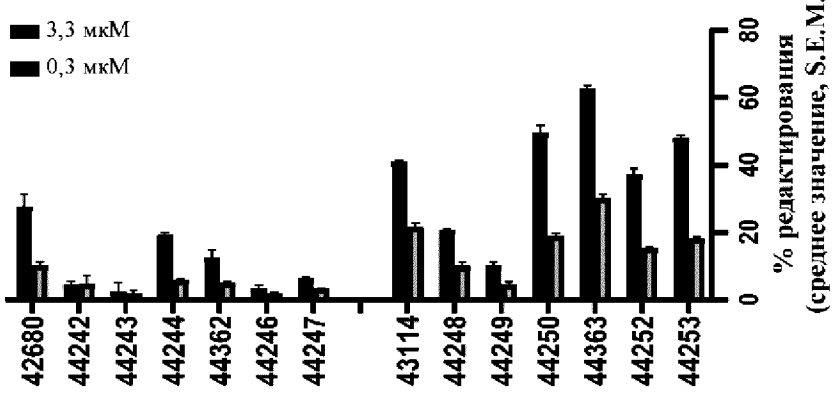
ФИГ. 54



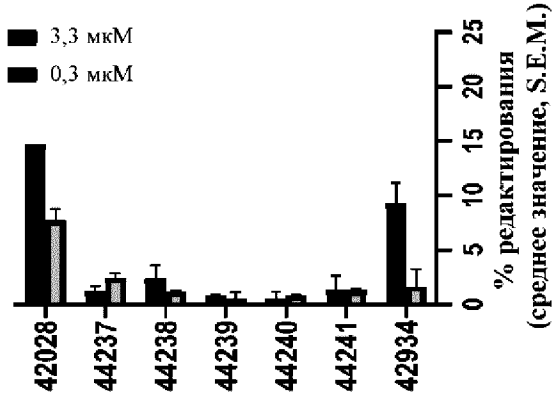
ФИГ. 55



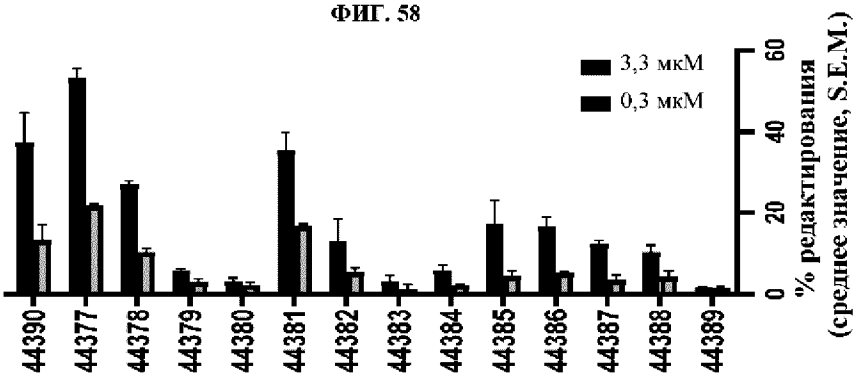
ФИГ. 56



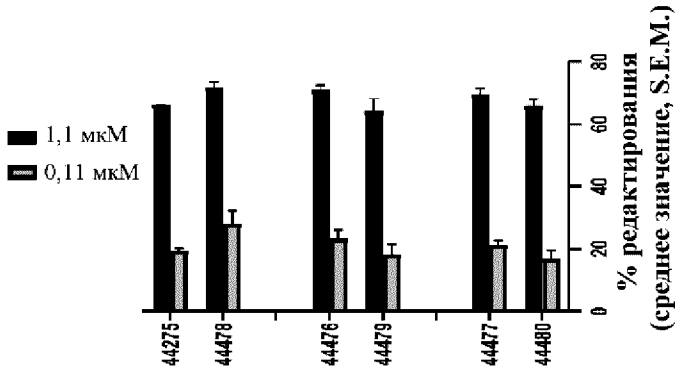
ФИГ. 57



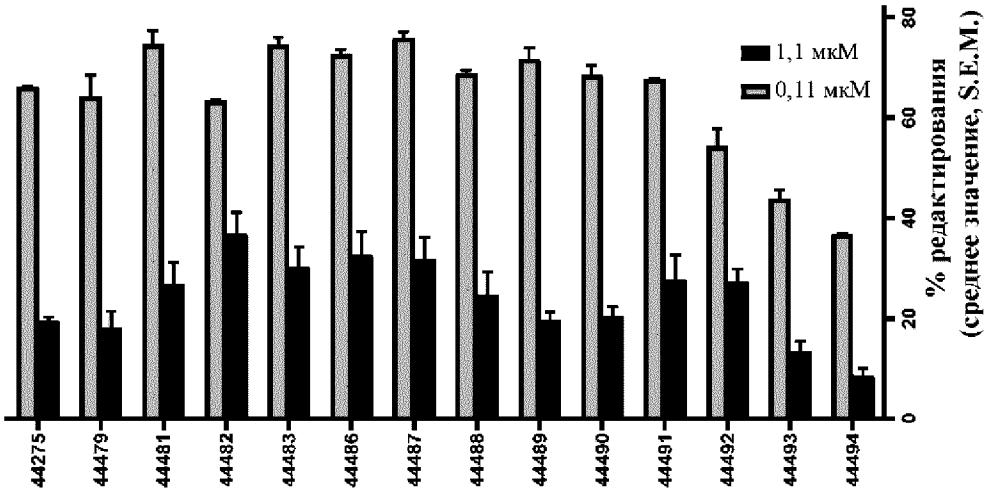
ФИГ. 58



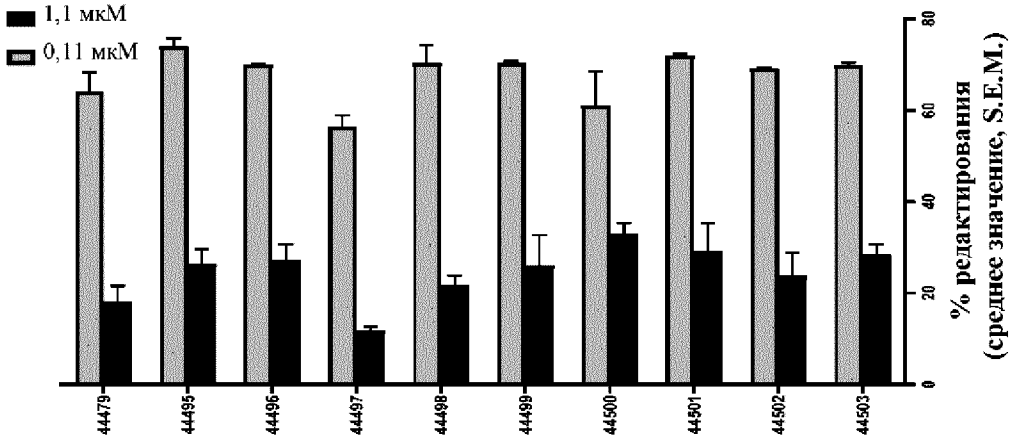
ФИГ. 59



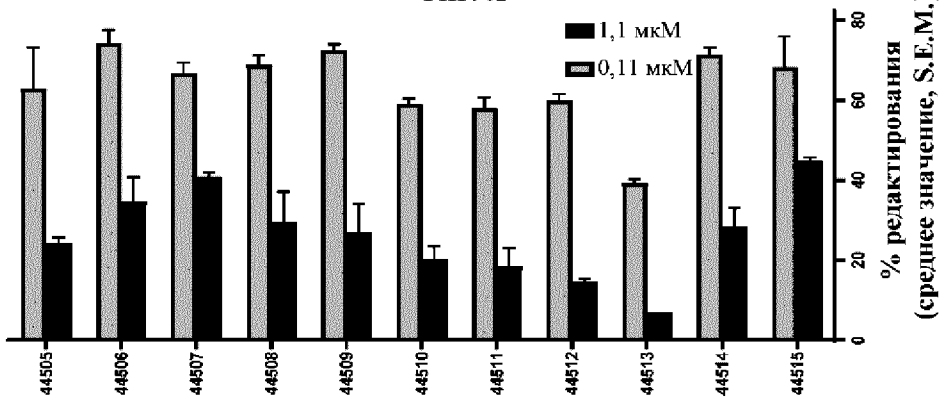
ФИГ. 60



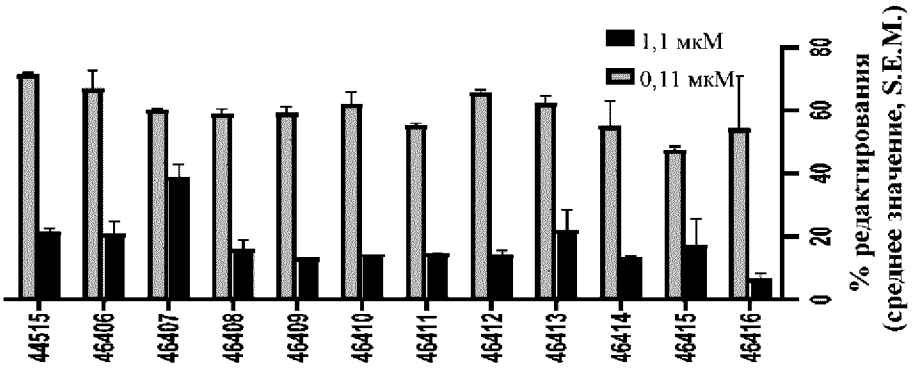
ФИГ. 61



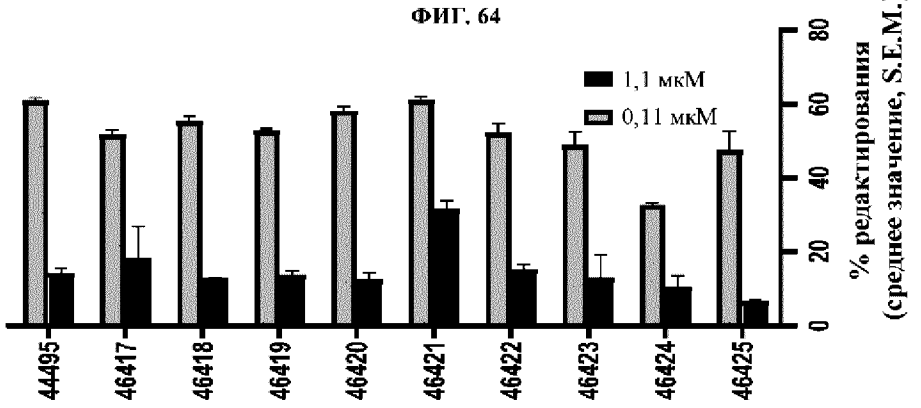
ФИГ. 62



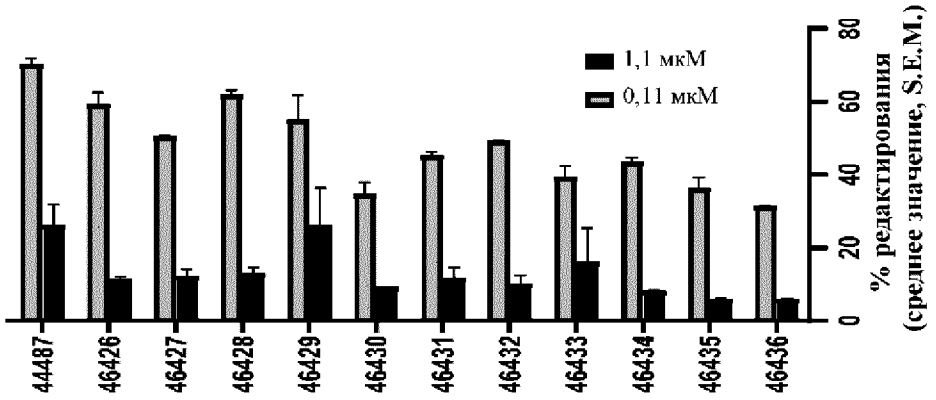
ФИГ. 63



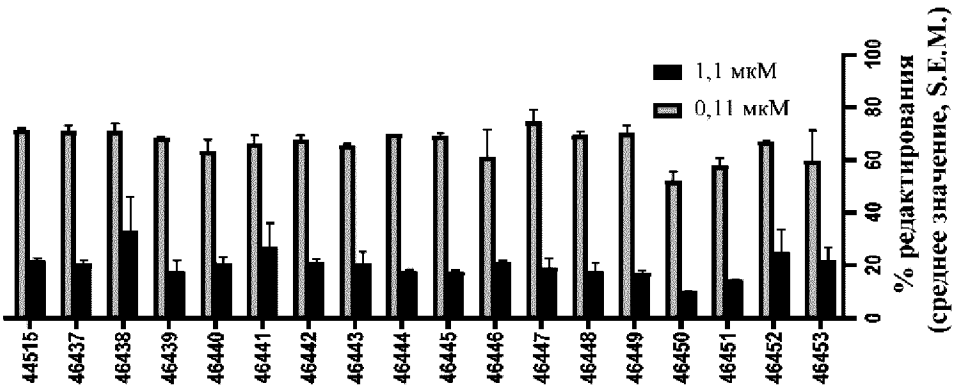
ФИГ. 64



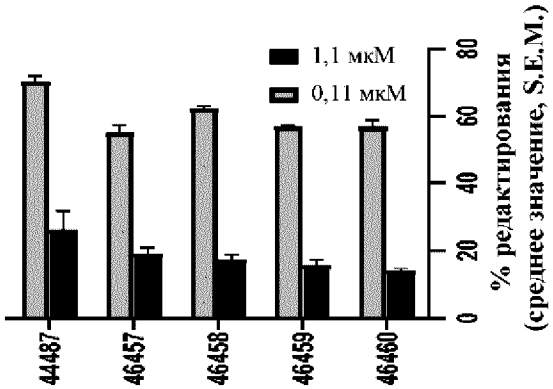
ФИГ. 65



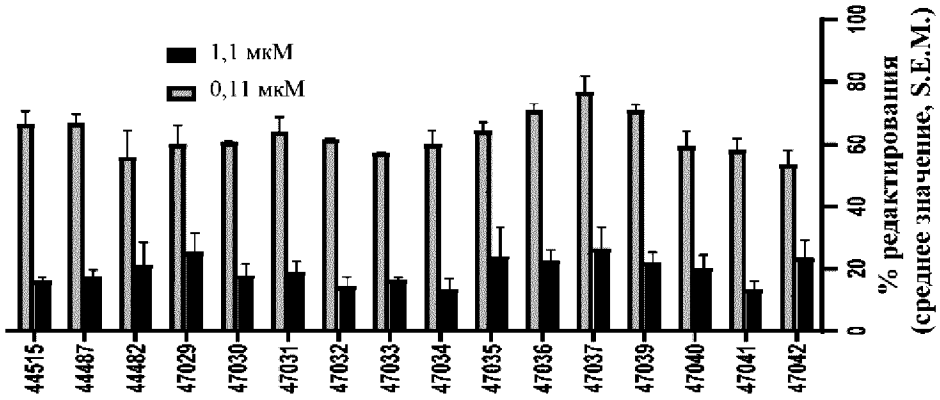
ФИГ. 66



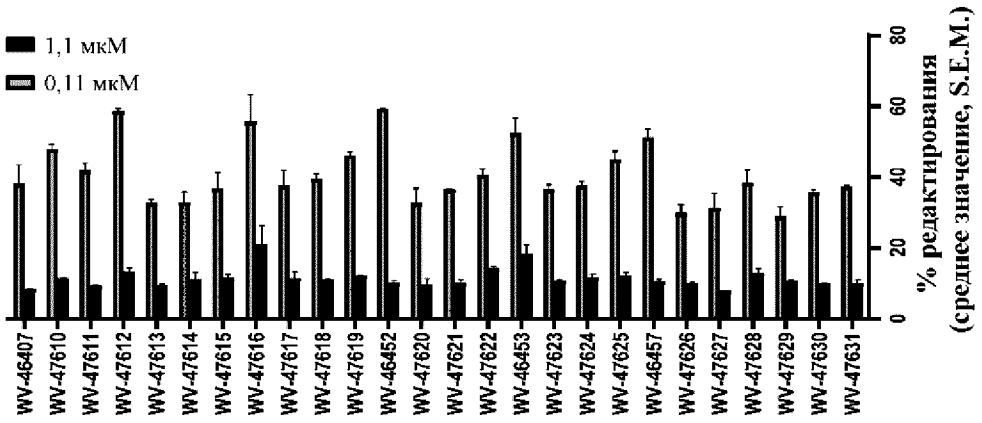
ФИГ. 67



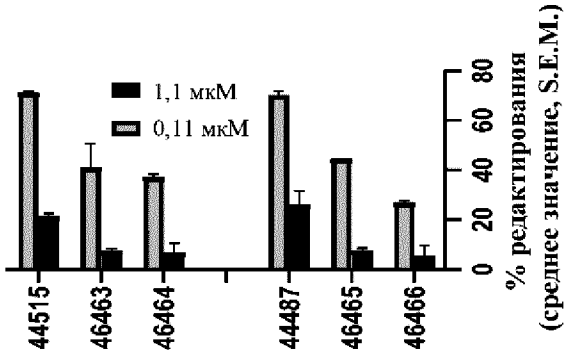
ФИГ. 68



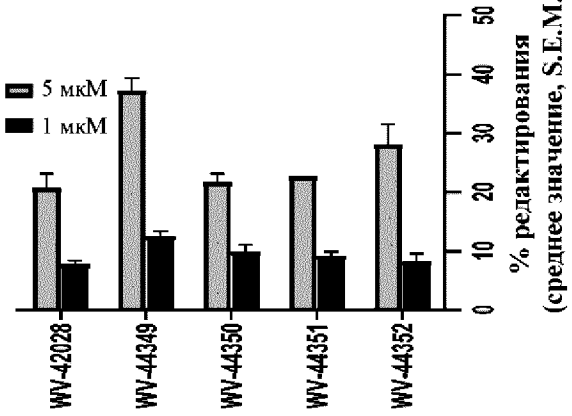
ФИГ. 69



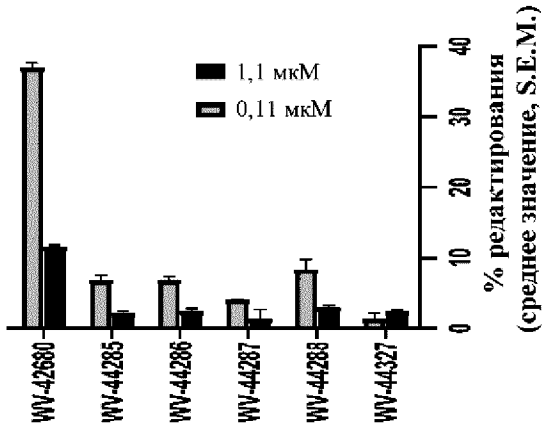
ФИГ. 70



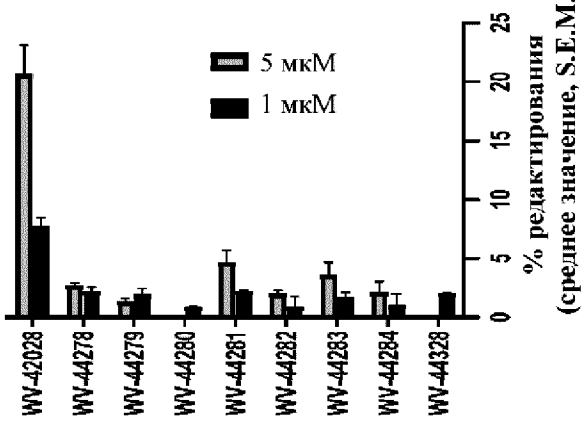
ФИГ. 71



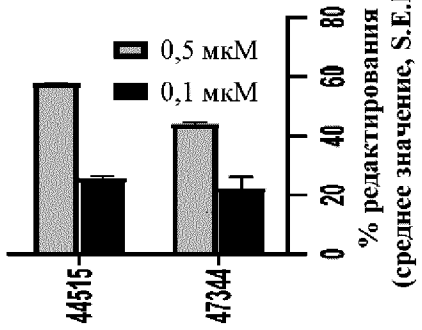
ФИГ. 72



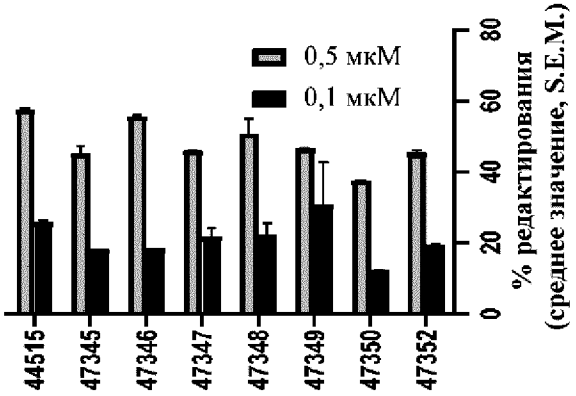
ФИГ. 73



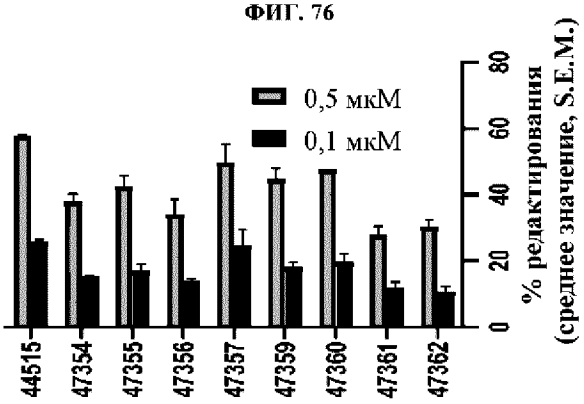
ФИГ. 74



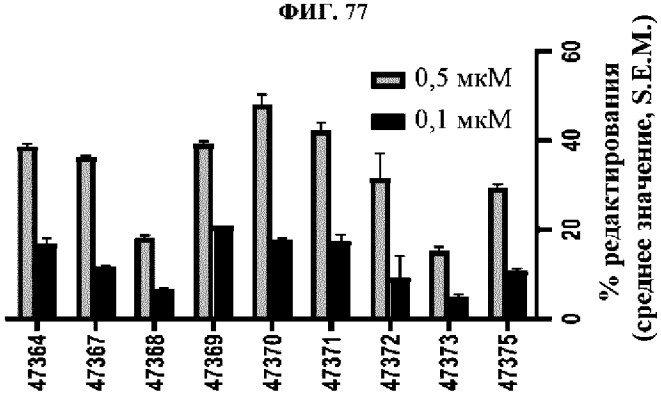
ФИГ. 75



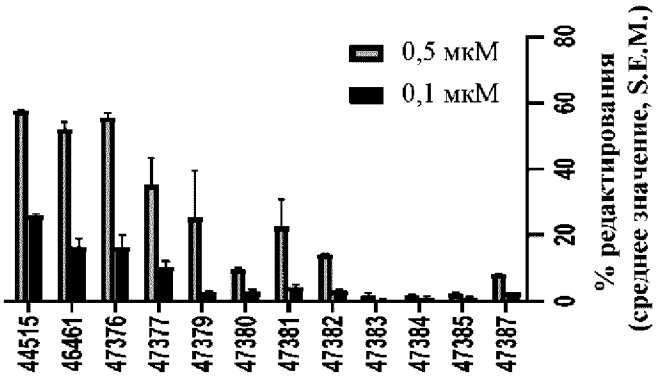
ФИГ. 76



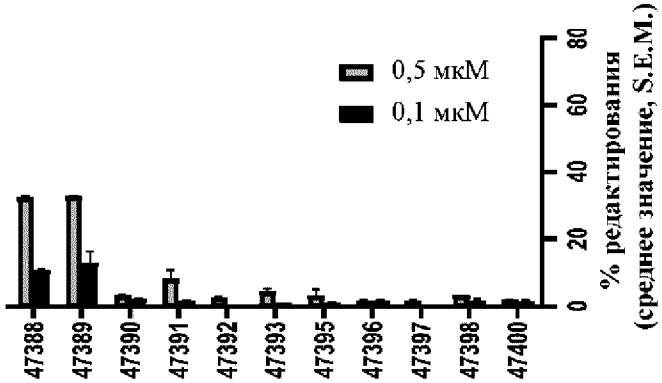
ФИГ. 77



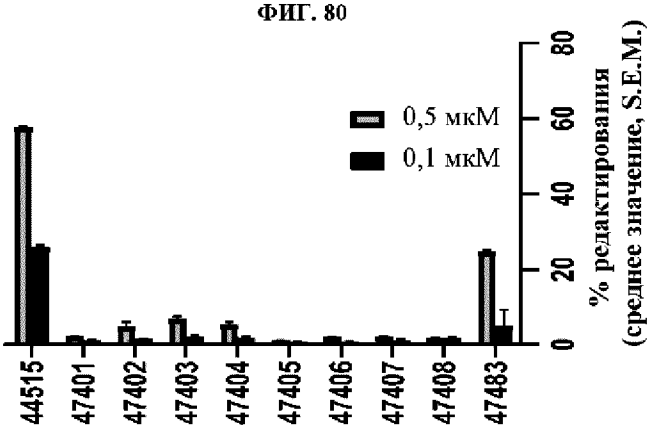
ФИГ. 78



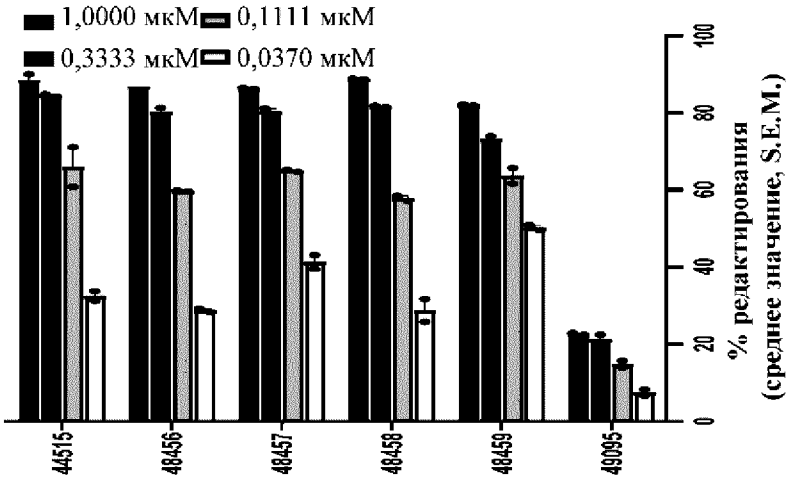
ФИГ. 79



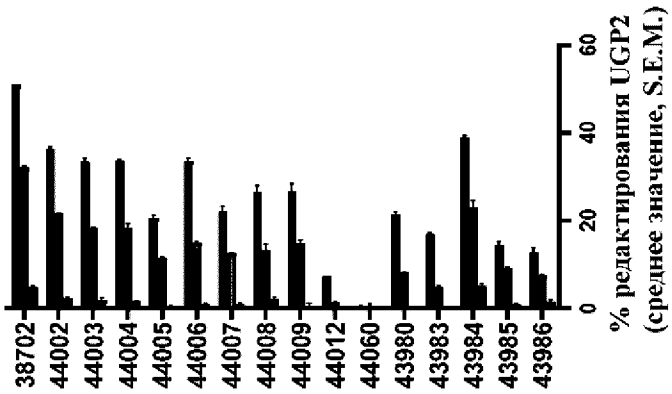
ФИГ. 80



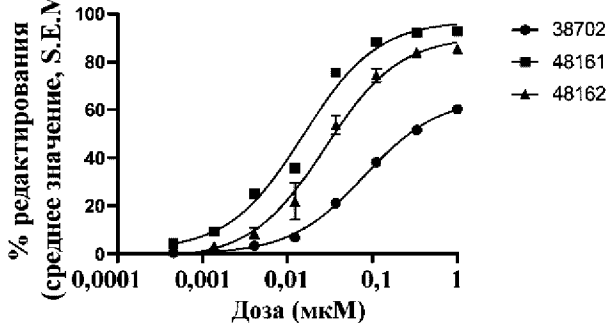
ФИГ. 81



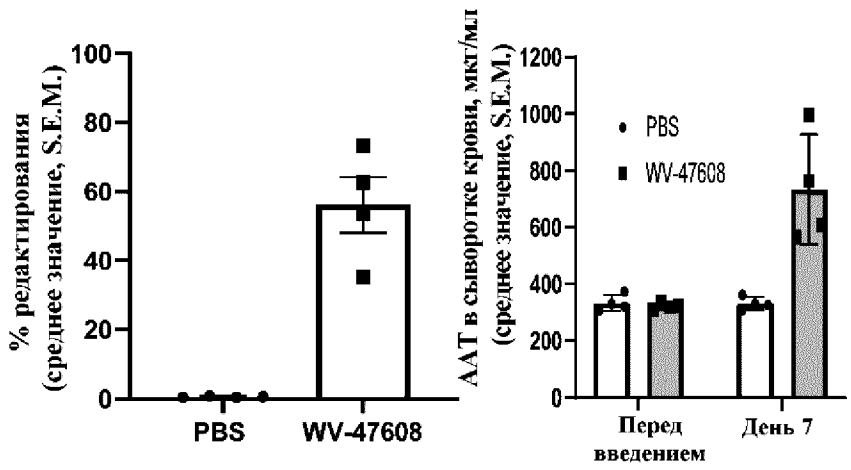
ФИГ. 82



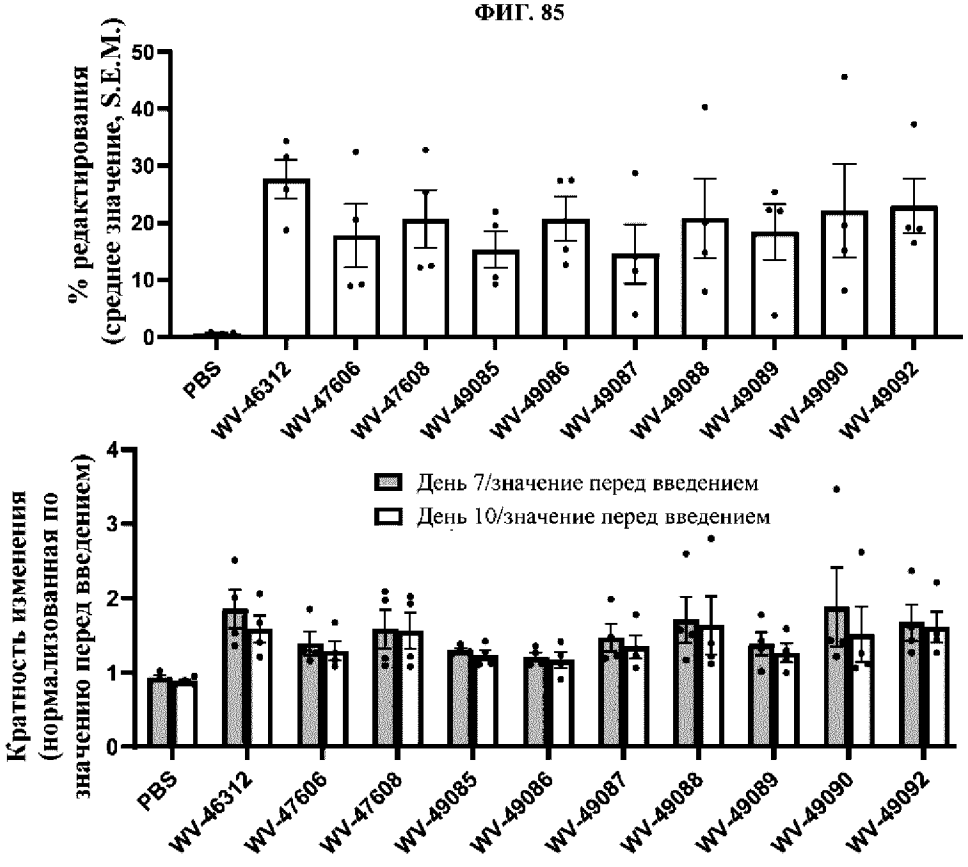
ФИГ. 83



ФИГ. 84


% редактирования
(среднее значение, S.E.M.)
100
80
60
40
20
0
PBS
WV-47608
AAT в сыворотке крови, мкг/мл
(среднее значение, S.E.M.)
1200
1000
800
600
400
200
0
PBS
WV-47608
Перед введением
День 7

ФИГ. 85


% редактирования
(среднее значение, S.E.M.)
50
40
30
20
10
0
PBS
WV-46312
WV-47606
WV-47608
WV-49085
WV-49086
WV-49087
WV-49088
WV-49089
WV-49090
WV-49092
Кратность изменения
(нормализованная по
значению перед введением)
4
3
2
1
0
День 7/значение перед введением
День 10/значение перед введением
PBS
WV-46312
WV-47606
WV-47608
WV-49085
WV-49086
WV-49087
WV-49088
WV-49089
WV-49090
WV-49092

ФИГ. 86