

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201591075 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2015.11.30

(51) Int. Cl. C12N 15/113 (2010.01)

(22) Дата подачи заявки
2013.12.05

(54) КОМПОЗИЦИИ С иРНК К PCSK9 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 61/733,518; 61/793,530; 61/886,916;
61/892,188

(32) 2012.12.05; 2013.03.15; 2013.10.04;
2013.10.17

(33) US

(86) PCT/US2013/073349

(87) WO 2014/089313 2014.06.12

(71) Заявитель:
ЭЛНИЛЭМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бородовский Анна, Каллантхоттатхил
Раджив Г., Фитцджеральд Кевин,
Франк-Каменетски Мария, Куэрбс
Уилльям, Майер Мартин, Хариссе
Клаус, Кучиманчи Сатиянараяна,
Манохаран Мутхиах, Милстейн
Стюарт (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к средствам для RNAi, например двухцепочечным средствам для RNAi, нацеленным на ген PCSK9, способам применения таких средств для RNAi для ингибирования экспрессии PCSK9 и способам лечения субъектов с нарушением липидного обмена, таким как гиперлипидемия.

A1

201591075

201591075

A1

КОМПОЗИЦИИ С мРНК К PCSK9 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Родственные заявки

- Данная заявка заявляет приоритет предварительной заявки на патент США № 61/733518, поданной 5 декабря 2012 г.; предварительной заявки на патент США № 61/793530, поданной 15 марта 2013 г.; предварительной заявки на патент США № 61/886916, поданной 4 октября 2013 г.; и предварительной заявки на патент США № 61/892188, поданной 17 октября 2013 г. Данная заявка также является родственной предварительной заявке на патент США № 61/561710, поданной 18 ноября 2011 г.
- Полное содержание каждой из вышеупомянутых предварительных заявок на патенты, таким образом, включено в данный документ посредством ссылки.

Перечень последовательностей

- Настоящая заявка включает перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате с кодировкой ASCII и, таким образом, включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Указанная копия файла с кодировкой ASCII, созданная 29 октября 2013 г., имеет название 121301-00420_SL.txt, и ее размер составляет 433512 байт.

Уровень техники

- Пропротейн конвертаза субтилизин/кексин 9 (PCSK9) является представителем семейства субтилизиновых сериновых протеаз. Другие восемь субтилизиновых протеаз млекопитающих, PCSK1-PCSK8 (также называемых PC1/3, PC2, фурин, PC4, PC5/6, PACE4, PC7 и S1P/SKI-1), являются пропротеин конвертазами, которые обрабатывают широкий спектр белков секреторного пути и играют роль в различных биологических процессах (Bergeron, F. (2000) *J. Mol. Endocrinol.* 24, 1-22, Gensberg, K., (1998) *Semin. Cell Dev. Biol.* 9, 11-17, Seidah, N. G. (1999) *Brain Res.* 848, 45-62, Taylor, N. A., (2003) *FASEB J.* 17, 1215-1227 и Zhou, A., (1999) *J. Biol. Chem.* 274, 20745-20748).

- Выдвигалось предположение, что PCSK9 играет роль в метаболизме холестерина. Экспрессия мРНК PCSK9 подавлялась у мышей при помощи диетического в отношении холестерина питания (Maxwell, K. N., (2003) *J. Lipid Res.* 44, 2109-2119), активировалась статинами в клетках HepG2 (Dubuc, G., (2004) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 1454-1459) и активировалась у трансгенных в отношении белка, связывающего стерол-регулирующие элементы, (SREBP) мышей (Horton, J. D., (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 12027-12032), как и в случае с ферментами, участвующими в биосинтезе холестерина, и рецептором липопротеинов низкой плотности (LDLR). Кроме того, как было обнаружено, миссенс-мутации в PCSK9 ассоциированы с формой аутосомно-доминантной гиперхолестеринемии (Hchola3)

(Abifadel, M., et al. (2003) *Nat. Genet.* 34, 154-156, Timms, K. M., (2004) *Hum. Genet.* 114, 349-353, Leren, T. P. (2004) *Clin. Genet.* 65, 419-422). PCSK9 может также играть роль в определении уровня холестерина LDL в общей популяции, поскольку виды
однонуклеотидного полиморфизма (SNP) были ассоциированы с уровнями
5 холестерина у населения Японии (Shioji, K., (2004) *J. Hum. Genet.* 49, 109-114).

Типы аутосомно-доминантной гиперхолестеринемии (ADH) являются
моногенными заболеваниями, при которых у пациентов проявляются повышенные
уровни общего холестерина и холестерина LDL, ксантомы сухожилий и
преждевременный атеросклероз (Rader, D. J., (2003) *J. Clin. Invest.* 111, 1795-1803).

10 Патогенез типов ADH и рецессивной формы, аутосомно-рецессивной
гиперхолестеринемии (ARH) (Cohen, J. C., (2003) *Curr. Opin. Lipidol.* 14, 121-127),
объясняется нарушениями поглощения LDL печенью. ADH может быть вызвана
мутациями LDLR, которые препятствуют поглощению LDL, или мутациями в белке на
LDL, аполипопротеине В, который связывается с LDLR. ARH вызвана мутациями в
15 белке ARH, который необходим для эндоцитоза комплекса LDLR-LDL посредством
его взаимодействия с клатрином. Таким образом, если мутации PCSK9 являются
каузативными в семействах Hchola3, то, по-видимому, PCSK9 играет роль в
опосредованном рецептором поглощении LDL.

Исследования сверхэкспрессии указывают на роль PCSK9 в регулировании
20 уровней LDLR и, таким образом, поглощении LDL печенью (Maxwell, K. N. (2004)
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 7100-7105, Benjannet, S., et al. (2004) *J. Biol. Chem.* 279,
48865-48875, Park, S. W., (2004) *J. Biol. Chem.* 279, 50630-50638). Опосредованная
аденовирусом сверхэкспрессия PCSK9 мыши или человека в течение 3 или 4 дней у
мышей приводила к повышенным уровням общего холестерина и холестерина LDL;
25 данное воздействие не прослеживается у нокаутных по LDLR животных (Maxwell, K.
N. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 7100-7105, Benjannet, S., et al. (2004) *J. Biol.*
Chem. 279, 48865-48875, Park, S. W., (2004) *J. Biol. Chem.* 279, 50630-50638). Кроме
того, сверхэкспрессия PCSK9 приводила к резкому сокращению количества белка
печеночного LDLR без влияния на уровни мРНК LDLR, уровни белка SREBP или
30 отношение ядерного белка SREBP к цитоплазматическому.

Несмотря на то, что гиперхолестеринемия сама по себе является
бессимптомной, длительное повышение сывороточного холестерина может приводить
к атеросклерозу. Постоянно повышенный в течение десятилетий сывороточный
холестерин способствует образованию атеросклеротических бляшек в артериях, что
35 может привести к прогрессирующему стенозу или даже к полному закупориванию
затронутых артерий. Кроме того, меньшие бляшки могут отрываться, и вызывать
образование тромба, и перекрывать ток крови, приводя, например, к инфаркту
миокарда и/или инсульту. Если образование стеноза или закупоривание постепенные,

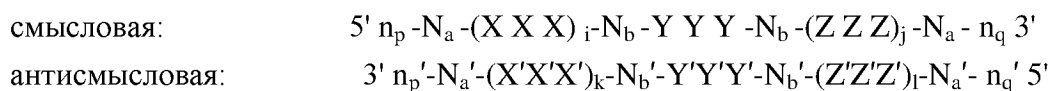
то кровоснабжение тканей и органов медленно сокращается до тех пор, пока не нарушаются функции органа.

Соответственно, в данной области существует потребность в эффективных средствах лечения ассоциированных с PCSK9 заболеваний, таких как гиперлипидемия, *например*, гиперхолестеринемия.

Краткое описание изобретения

Как описано более подробно ниже, в данном документе раскрыты композиции, содержащие средства для RNAi, *например*, средства, представляющие собой двухцепочечную иРНК, нацеленные на PCSK9. Также раскрыты способы применения композиций согласно настоящему изобретению для ингибирования экспрессии PCSK9 и для лечения патологий, связанных с экспрессией PCSK9, *например*, гиперхолестеринемии.

Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение предусматривает средства для RNAi, *например*, двухцепочечные средства для RNAi, способные ингибировать экспрессию пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9) в клетке, где двухцепочечное средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части мРНК, кодирующей PCSK9, где каждая нить составляет в длину от примерно 14 до примерно 30 нуклеотидов, где двухцепочечное средство для RNAi представлено формулой (III):



(III),

где
каждая из i , j , k и l независимо равняется 0 или 1;
каждая из p , p' , q и q' независимо равняется 0-6;
каждая N_a и N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два модифицированных различными способами нуклеотида;

каждая N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации;

каждая n_p , n_p' , n_q и n_q' , каждая из которых может присутствовать или отсутствовать, независимо представляет собой выступающий нуклеотид;

каждая из XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов;

модификации N_b отличаются от модификации Y, а модификации N_b'

5 отличаются от модификации Y'; и

где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом.

В одном варианте осуществления i равняется 0; j равняется 0; i равняется 1; j равняется 1; как i, так и j равняются 0 или как i, так и j равняются 1. В другом варианте осуществления k равняется 0; l равняется 0; k равняется 1; l равняется 1; как k, так и l
10 равняется 0; или как k, так и l равняется 1.

В одном варианте осуществления XXX комплементарен X'X'X', YYY комплементарен Y'Y'Y', и ZZZ комплементарен Z'Z'Z'.

В одном варианте осуществления мотив YYY находится в сайте расщепления смысловой нити или рядом с ним.

15 В одном варианте осуществления мотив Y'Y'Y' находится в 11, 12 и 13 положениях антисмысловой нити от 5'-конца.

В одном варианте осуществления Y' представляет собой 2'-О-метил.

В одном варианте осуществления формула (III) представлена формулой (IIIa):

смысловая: 5' n_p-N_a-Y Y Y-N_a-n_q 3'

20 антисмысловая: 3' n_p-N_a'-Y'Y'Y'-N_a'-n_q' 5' (IIIa).

В другом варианте осуществления формула (III) представлена формулой (IIIb):

смысловая: 5' n_p-N_a-Y Y Y-N_b-Z Z Z-N_a-n_q 3'

антисмысловая: 3' n_p-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-Z'Z'Z'-N_a'-n_q' 5' (IIIb),

где каждая N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную

25 последовательность, содержащую 1-5 модифицированных нуклеотидов.

В еще другом варианте осуществления формула (III) представлена формулой (IIIc):

смысловая: 5' n_p-N_a-X X X-N_b-Y Y Y-N_a-n_q 3'

антисмысловая: 3' n_p-N_a'-X'X'X'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-n_q' 5' (IIIc),

30 где каждая N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 1-5 модифицированных нуклеотидов.

В одном варианте осуществления формула (III) представлена формулой (IIIId):

смысловая: 5' n_p-N_a-X X X-N_b-Y Y Y-N_b-Z Z Z-N_a-n_q 3'

антисмысловая: 3' n_p-N_a'-X'X'X'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-Z'Z'Z'-N_a'-n_q' 5'

35 (IIIId),

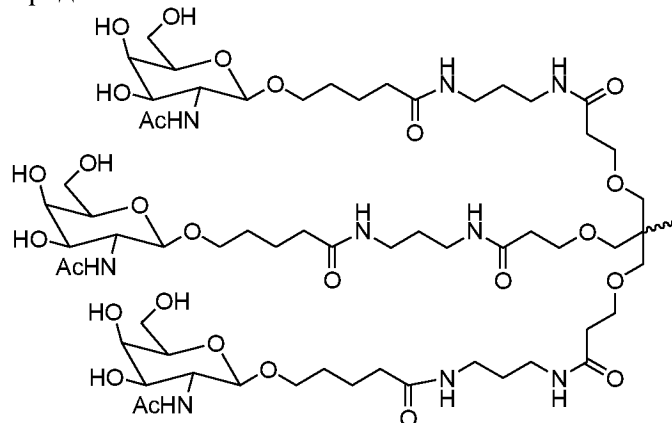
где каждая N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 1-5 модифицированных нуклеотидов, и каждая N_a и N_a'

независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-10 модифицированных нуклеотидов.

В одном варианте осуществления двухцепочечный участок составляет в длину 15-30 пар нуклеотидов. В другом варианте осуществления двухцепочечный участок составляет в длину 17-23 пары нуклеотидов. В еще одном варианте осуществления двухцепочечный участок составляет в длину 17-25 пар нуклеотидов. В одном варианте осуществления двухцепочечный участок составляет в длину 23-27 пар нуклеотидов. В другом варианте осуществления двухцепочечный участок составляет в длину 19-21 пару нуклеотидов. В другом варианте осуществления двухцепочечный участок составляет в длину 21-23 пары нуклеотидов. В одном варианте осуществления каждая нить содержит 15-30 нуклеотидов.

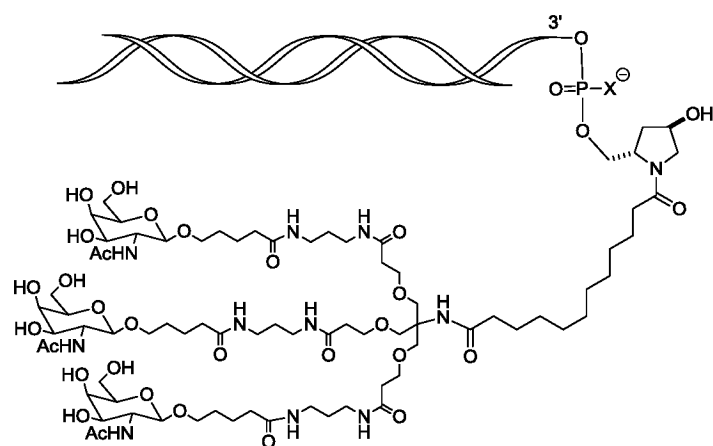
В одном варианте осуществления модификации нуклеотидов выбраны из группы, состоящей из LNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтила, 2'-О-алкила, 2'-О-аллила, 2'-С-аллила, 2'-фтора, 2'-дезоксидри, 2'-гидроксила и их комбинаций. В другом варианте осуществления модификациями нуклеотидов являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификации.

В одном варианте осуществления лигандом является одно или несколько производных GalNAc, присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера. В другом варианте осуществления лиганд представляет собой



В одном варианте осуществления лиганд прикреплен к 3'-концу смысловой нити.

В одном варианте осуществления средство для RNAi конъюгировано с лигандом, как показано на следующей схеме:



где X представляет собой O или S. В конкретном варианте осуществления X представляет собой O.

В одном варианте осуществления средство дополнительно содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь.

В одном варианте осуществления фосфотиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 3'-конце одной нити. В одном варианте осуществления нить представляет собой антисмысловую нить. В другом варианте осуществления нить представляет собой смысловую нить.

В одном варианте осуществления фосфотиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 5'-конце одной нити. В одном варианте осуществления нить представляет собой антисмысловую нить. В другом варианте осуществления нить представляет собой смысловую нить.

В одном варианте осуществления фосфотиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится как на 5'-, так и на 3'-конце одной нити. В одном варианте осуществления нить представляет собой антисмысловую нить.

В одном варианте осуществления пара оснований в 1 положении 5'-конца антисмысловой нити дуплекса является парой оснований AU.

В одном варианте осуществления нуклеотиды Y имеют 2'-фтор-модификацию.

В одном варианте осуществления нуклеотиды Y' имеют 2'-O-метил-модификацию.

В одном варианте осуществления $p' > 0$. В другом варианте осуществления $p' = 2$.

В одном варианте осуществления $q' = 0$, $p = 0$, $q = 0$, и выступающие нуклеотиды p' комплементарны целевой мРНК. В другом варианте осуществления $q' = 0$, $p = 0$, $q = 0$, и выступающие нуклеотиды p' не комплементарны целевой мРНК.

В одном варианте осуществления смысловая нить содержит в общей сложности 21 нуклеотид, а антисмысловая нить содержит в общей сложности 23 нуклеотида.

В одном варианте осуществления по меньшей мере один p_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи.

В одном варианте осуществления все p_r' связаны с соседними нуклеотидами посредством фосфотиоатных связей.

В одном варианте осуществления средство для RNAi выбрано из группы средств для RNAi, перечисленных в таблице 1, таблице 2, таблице 9, таблице 10, 5 таблице 12 и на фигуре 12.

В одном варианте осуществления средство для RNAi выбрано из группы, состоящей из AD-53815, AD-56663, AD-56658, AD-56676, AD-56666, AD-57928 и AD-60212.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает средства для RNAi, 10 *например*, двухцепочечные средства для RNAi, способные ингибировать экспрессию пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9) в клетке, где двухцепочечное средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части мРНК, кодирующей PCSK9, где каждая нить составляет в длину от примерно 14 до примерно 15 30 нуклеотидов, где двухцепочечное средство для RNAi представлено формулой (III):

смысловая: $5' p_r - N_a - (X X X)_i - N_b - Y Y Y - N_b - (Z Z Z)_j - N_a - p_q 3'$
 антисмысловая: $3' p_r' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - p_q' 5'$

(III),

где

каждая из i, j, k и l независимо равняется 0 или 1;

каждая из p, p', q и q' независимо равняется 0-6;

каждая N_a и N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации, при этом каждая последовательность 25 содержит по меньшей мере два модифицированных различными способами нуклеотида;

каждая N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации;

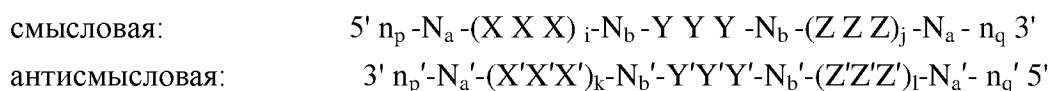
каждая p_r, p_r', p_q и p_q' , каждая из которых может присутствовать или отсутствовать, независимо представляет собой выступающий нуклеотид;

каждая из XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификациями;

модификации N_b отличаются от модификации Y, а модификации N_b' отличаются от модификации Y'; и

где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом.

В еще другом аспекте настоящее изобретение предусматривает средства для RNAi, *например*, двухцепочечные средства для RNAi, способные ингибировать экспрессию пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9) в клетке, где двухцепочечное средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части мРНК, кодирующей PCSK9, где каждая нить составляет в длину от примерно 14 до примерно 30 нуклеотидов, где двухцепочечное средство для RNAi представлено формулой (III):



(III),

где

каждая из i , j , k и l независимо равняется 0 или 1;

каждая n_p , n_q и n_q' , каждая из которых может присутствовать или отсутствовать, независимо представляет собой выступающий нуклеотид;

каждая из p , q и q' независимо равняется 0-6;

$n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи;

каждая N_a и N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два модифицированных различными способами нуклеотида;

каждая N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации;

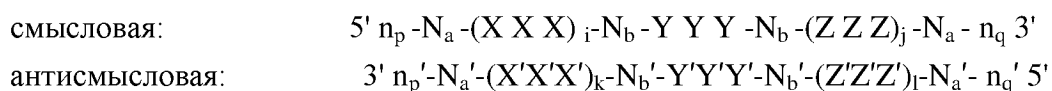
каждая из XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификациями;

модификации N_b отличаются от модификации Y, а модификации N_b' отличаются от модификации Y'; и

где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает средства для RNAi, *например*, двухцепочечные средства для RNAi, способные ингибировать экспрессию пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9) в клетке, где двухцепочечное средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где антисмысловая нить содержит участок, комплементарный

части мРНК, кодирующей PCSK9, где каждая нить составляет в длину от примерно 14 до примерно 30 нуклеотидов, где двухцепочечное средство для RNAi представлено формулой (III):



(III),

где

каждая из i, j, k и l независимо равняется 0 или 1;

каждая n_p, n_q и n_q' , каждая из которых может присутствовать или отсутствовать,

10 независимо представляет собой выступающий нуклеотид;

каждая из p, q и q' независимо равняется 0-6;

$n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи;

каждая N_a и N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную

15 последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два модифицированных различными способами нуклеотида;

каждая N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную

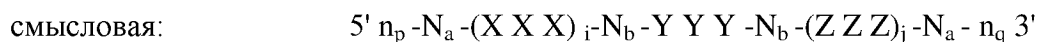
20 последовательность, содержащую 0-10 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации;

каждая из XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификациями;

25 модификации N_b отличаются от модификации Y, а модификации N_b' отличаются от модификации Y'; и

где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом, где лигандом является одно или несколько производных GalNAc, присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

30 В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает средства для RNAi, например, двухцепочечные средства для RNAi, способные ингибировать экспрессию пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9) в клетке, где двухцепочечное средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части мРНК, кодирующей PCSK9, где каждая нить составляет в длину от примерно 14 до примерно 30 нуклеотидов, где двухцепочечное средство для RNAi представлено формулой (III):



антисмысловая: $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' 5'$
(III),

где

каждая из i, j, k и l независимо равняется 0 или 1;

5 каждая n_p, n_q и n_q' , каждая из которых может присутствовать или отсутствовать, независимо представляет собой выступающий нуклеотид;
каждая из p, q и q' независимо равняется 0-6;
 $n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи;

10 каждая N_a и N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два модифицированных различными способами нуклеотида;

15 каждая N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации;

каждая из XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификациями;
20 модификации N_b отличаются от модификации Y, а модификации N_b' отличаются от модификации Y';

где смысловая нить содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную связь; и
где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом, где
25 лигандом является одно или несколько производных GalNAc, присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

В еще другом аспекте настоящее изобретение предусматривает средства для RNAi, например, двухцепочечные средства для RNAi, способные ингибировать экспрессию пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9) в клетке, где
30 двухцепочечное средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части мРНК, кодирующей PCSK9, где каждая нить составляет в длину от примерно 14 до примерно 30 нуклеотидов, где двухцепочечное средство для RNAi представлено формулой (III):

35 смысловая: $5' n_p - N_a - Y Y Y - N_a - n_q 3'$
антисмысловая: $3' n_p' - N_a' - Y'Y'Y' - N_a' - n_q' 5'$ (IIIa),
где

каждая p_r , p_q и $p_{q'}$, каждая из которых может присутствовать или отсутствовать, независимо представляет собой выступающий нуклеотид;

каждая из p , q и q' независимо равняется 0-6;

$p_r' > 0$, и по меньшей мере один p_r' связан с соседним нуклеотидом посредством

5 фосфотиоатной связи;

каждая N_a и N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два модифицированных различными способами

10 нуклеотида;

каждая из YYY и $Y'Y'Y'$ независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификациями;

где смысловая нить содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную связь; и

15 где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом, где лигандом является одно или несколько производных GalNAc, присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

Настоящее изобретение также предусматривает клетки, векторы, клетки-хозяева и фармацевтические композиции, содержащие двухцепочечные средства для RNAi
20 согласно настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает средство для RNAi, выбранное из группы, состоящей из средств для RNAi, перечисленных в таблице 1, таблице 2, таблице 9, таблице 10, таблице 12 и на фигуре 12.

25 В некоторых вариантах осуществления средство для RNAi вводят при помощи фармацевтической композиции.

В предпочтительных вариантах осуществления средство для RNAi вводят в растворе. В некоторых таких вариантах осуществления siRNA вводят в небуферном растворе. В одном варианте осуществления siRNA вводят в воде. В других вариантах
30 осуществления siRNA вводят при помощи буферного раствора, такого как ацетатный буфер, цитратный буфер, буфер с проламином, карбонатный буфер или фосфатный буфер или любая их комбинация. В некоторых вариантах осуществления буферным раствором является забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS).

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции
35 дополнительно содержат липидный состав. В одном варианте осуществления липидный состав включает LNP или ХТС. В другом варианте осуществления липидный состав включает МСЗ.

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способы ингибирования экспрессии PCSK9 в клетке. Способы включают приведение в контакт клетки со средством для RNAi, *например* двухцепочечным средством для RNAi, или вектором согласно настоящему изобретению и поддержание клетки, полученной на стадии (а), в течение времени, достаточного для обеспечения расщепления мРНК-транскрипта гена PCSK9, ингибируя, таким образом, экспрессию гена PCSK9 в клетке.

В одном варианте осуществления клетка находится в субъекте.

В одном варианте осуществления субъектом является человек.

В одном варианте осуществления экспрессию PCSK9 ингибируют по меньшей мере примерно на 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способы лечения субъекта с нарушением, опосредованным экспрессией PCSK9. Способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества средства для RNAi, *например* двухцепочечного средства для RNAi, или вектора согласно настоящему изобретению, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

В одном варианте осуществления субъектом является человек.

В одном варианте осуществления у человека имеется гиперхолестеринемия.

В одном варианте осуществления средство для RNAi, *например* двухцепочечное средство для RNAi, вводят в дозе от примерно 0,01 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 0,5 мг/кг до примерно 50 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 30 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 15 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 15 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 15 мг/кг до примерно 30 мг/кг или от примерно 20 мг/кг до примерно 30 мг/кг.

В одном варианте осуществления средство для RNAi, *например* двухцепочечное средство для RNAi, вводят подкожно или внутривенно.

В одном варианте осуществления средство для RNAi вводят в режиме дозирования, который включает фазу насыщения с последующей фазой поддержания, где фаза насыщения включает введение дозы 2 мг/кг, 1 мг/кг или 0,5 мг/кг пять раз в неделю, и где фаза поддержания включает введение дозы 2 мг/кг, 1 мг/кг или 0,5 мг/кг один раз, два раза или три раза в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели, один раз в месяц, один раз каждые два месяца, один раз каждые три месяца, один раз каждые четыре месяца, один раз каждые пять месяцев или один раз каждые шесть месяцев.

В одном варианте осуществления средство для RNAi вводят двумя или более дозами. В конкретном варианте осуществления средство для RNAi вводят с интервалами, выбранными из группы, состоящей из одного раза примерно каждые 12

часов, одного раза примерно каждые 24 часа, одного раза примерно каждые 48 часов, одного раза примерно каждые 72 часа и одного раза примерно каждые 96 часов.

В еще другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способы лечения гиперхолестеринемии у субъекта. Способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества средства для RNAi, *например* двухцепочечного средства для RNAi, или вектора согласно настоящему изобретению, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

В одном варианте осуществления субъектом является примат или грызун. В другом варианте осуществления субъектом является человек.

В одном варианте осуществления средство для RNAi, *например* двухцепочечное средство для RNAi, вводят в дозе от примерно 0,01 мг/кг до примерно 10 мг/кг или от примерно 0,5 мг/кг до примерно 50 мг/кг. В другом варианте осуществления двухцепочечное средство для RNAi вводят в дозе от примерно 10 мг/кг до примерно 30 мг/кг.

В одном варианте осуществления средство для RNAi, *например* двухцепочечное средство для RNAi, вводят подкожно или внутривенно.

В одном варианте осуществления средство для RNAi вводят в режиме дозирования, который включает фазу насыщения с последующей фазой поддержания, где фаза насыщения включает введение дозы 2 мг/кг, 1 мг/кг или 0,5 мг/кг пять раз в неделю, и где фаза поддержания включает введение дозы 2 мг/кг, 1 мг/кг или 0,5 мг/кг один раз, два раза или три раза в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели, один раз в месяц, один раз каждые два месяца, один раз каждые три месяца, один раз каждые четыре месяца, один раз каждые пять месяцев или один раз каждые шесть месяцев.

В одном варианте осуществления средство для RNAi вводят двумя или более дозами. В конкретном варианте осуществления средство для RNAi вводят с интервалами, выбранными из группы, состоящей из одного раза примерно каждые 12 часов, одного раза примерно каждые 24 часа, одного раза примерно каждые 48 часов, одного раза примерно каждые 72 часа и одного раза примерно каждые 96 часов.

В одном варианте осуществления способы дополнительно включают определение LDLR-генотипа или -фенотипа субъекта.

В одном варианте осуществления введение приводит к снижению уровня сывороточного холестерина у субъекта.

В одном варианте осуществления способы дополнительно включают определение у субъекта уровня сывороточного холестерина.

Настоящее изобретение далее проиллюстрировано следующим подробным описанием и графическими материалами.

Краткое описание графических материалов

Фигура 1 представляет собой график, показывающий, что при всех трех протестированных дозах наблюдается дозозависимый эффект при введении AD-48400, конъюгированного с GalNAc. AD-48399, конъюгированный с GalNAc, служит в качестве контроля.

Фигуры 2A и 2B представляют собой графики, показывающие эффективность и длительность ответа *in vivo* для указанных siRNA.

На фигуре 3 представлена таблица, показывающая последовательности смысловой (SEQ ID NO: 1633-1642, соответственно, в порядке встречаемости) и антисмысловой (SEQ ID NO: 1643-1652, соответственно, в порядке встречаемости) нитей дуплексов, анализируемых в отношении эффективности *in vivo* и для оптимизации прототипа.

Фигура 4 представляет собой график, показывающий результаты анализов эффективности *in vivo* для оптимизации прототипа.

Фигура 5 представляет собой график, показывающий результаты анализов эффекта дозы *in vivo*, выполненных на трансгенных по PCSK9 мышах. Уровни белка PCSK9 определяли при помощи ELISA через семьдесят два часа после введения разовой дозы 10 мг/кг, 3 мг/кг, 1 мг/кг и 0,3 мг/кг AD-57928.

Фигура 6 представляет собой график, показывающий уровни белка PCSK9 в сыворотке трансгенных по PCSK9 мышей после введения AD-57928 в дозах 5х2 мг/кг во время “фазы насыщения” и в дозах 1х2 мг/кг или 2х2 мг/кг во время “фазы поддержания”.

Фигура 7 представляет собой график, показывающий уровни белка PCSK9 в сыворотке трансгенных по PCSK9 мышей после введения AD-57928 в дозах 5х1 мг/кг во время “фазы насыщения” и в дозах 1х1 мг/кг или 2х1 мг/кг во время “фазы поддержания”.

Фигура 8 представляет собой график, показывающий уровни белка PCSK9 в сыворотке трансгенных по PCSK9 мышей после введения AD-57928 в дозах 5х0,5 мг/кг во время “фазы насыщения” и в дозах 1х0,5 мг/кг или 2х0,5 мг/кг во время “фазы поддержания”.

Фигура 9 представляет собой график, показывающий результаты анализов эффекта дозы *in vivo*, выполненных на трансгенных по PCSK9 мышах. Уровни белка PCSK9 определяли при помощи ELISA через семьдесят два часа после введения разовой дозы 0,3 мг/кг siRNA.

Фигура 10 представляет собой график, показывающий количество AD-57928 и AD-58895 на нанограмм печени мышей C57B6 дикого типа после введения разовой дозы 1 мг/кг AD-57928 или AD-58895.

Фигура 11 представляет собой график, показывающий количество AD-57928 и AD-58895, выраженное как % теоретического количества в печени мышей C57B6 дикого типа после введения разовой дозы 1 мг/кг AD-57928 или AD-58895.

На фигуре 12А представлена таблица, показывающая средства, представляющие собой иРНК, согласно настоящему изобретению, содержащие оптимизированные последовательности по сравнению с последовательностями AD-57928. На фигуре 12А раскрыты "смысловые" последовательности как SEQ ID NO: 1653-1658, соответственно, в порядке встречаемости и "антисмысловые" последовательности как SEQ ID NO: 1659-1664, соответственно, в порядке встречаемости.

Фигура 12В представляет собой график, показывающий значения IC_{50} указанных средств, представляющих собой иРНК.

Фигура 13 представляет собой график, показывающий уровень указанных средств, представляющих собой иРНК, в печени мышей дикого типа после введения разовой дозы 1 мг/кг указанного средства, представляющего собой иРНК.

Фигура 14А представляет собой график, показывающий количество белка PCSK9 в сыворотке низших приматов, выраженное как процент оставшегося PCSK9 по отношению к уровням PCSK9 в предварительно отобранной крови, после введения указанных средств, представляющих собой иРНК, при qdx5 + qwx3.

Фигура 14В представляет собой график, показывающий абсолютное количество белка PCSK9 в сыворотке низших приматов после введения указанных средств, представляющих собой иРНК, при qdx5 + qwx3.

Фигура 15 представляет собой график, показывающий количество холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL или LDLc) в сыворотке низших приматов, выраженное как процент оставшихся LDL по отношению к уровням LDL в предварительно отобранной крови, после введения указанных средств, представляющих собой иРНК, при qdx5 + qwx3.

Фигура 16А представляет собой график, показывающий количество холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL или LDLc) в сыворотке низших приматов, выраженное как процент среднего количества уровней LDL в предварительно отобранной крови, после введения AD-57928 в дозе 2 мг/кг при q1w и в дозе 1 мг/кг при 2xw.

Фигура 16В представляет собой график, показывающий количество белка PCSK9 в сыворотке по сравнению с количеством в предварительно отобранной крови низших приматов после введения AD-57928 в дозе 2 мг/кг при q1w и в дозе 1 мг/кг при 2xw.

Фигура 17А представляет собой график, показывающий количество холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL или LDLc) в сыворотке низших приматов, выраженное как процент среднего количества уровней LDL в

предварительно отобранной крови, после введения AD-57928 в дозе 2 мг/кг при 2хw и разовой дозы 25 мг/кг. Последнюю дозу для группы 2 мг/кг при 2хw вводили на 36 день.

Фигура 17В представляет собой график, показывающий количество белка PCSK9 в сыворотке по сравнению с количеством в предварительно отобранной крови низших приматов после введения AD-57928 в дозе 2 мг/кг при 2хw и разовой дозы 25 мг/кг.

Фигура 18 представляет собой график, показывающий количество холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL или LDLc) в сыворотке низших приматов, выраженное как процент оставшихся LDL по отношению к уровням LDL в предварительно отобранной крови, после введения указанных средств, представляющих собой иРНК, при qdx5 + qwx3.

Фигура 19 представляет собой график, показывающий количество холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL или LDLc) в сыворотке низших приматов, выраженное как процент оставшихся LDL по отношению к уровням LDL в предварительно отобранной крови, после введения указанных средств, представляющих собой иРНК, при qdx5 + qwx3.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение предусматривает композиции, содержащие средства для RNAi, *например*, средства, представляющие собой двухцепочечную иРНК, нацеленные на PCSK9. Также раскрыты способы применения композиций согласно настоящему изобретению для ингибирования экспрессии PCSK9 и для лечения патологий, связанных с экспрессией PCSK9, *например*, гиперхолестеринемии.

I. Определения

Для того, чтобы настоящее изобретение можно было более легко понять, вначале даны определения соответствующим терминам. Кроме того, следует отметить, что в случаях, когда в данном документе перечисляются значение или диапазон значений переменной, подразумевают, что значения и диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным значениям, также подразумеваются как часть настоящего изобретения.

Форму единственного числа используют в данном документе для обозначения одного или нескольких (*т. е.*, по меньшей мере одного) грамматических объектов статьи. В качестве примера, “элемент” означает один элемент или несколько элементов, *например*, множество элементов.

Выражение “включающий” используют в данном документе для обозначения фразы “включающий без ограничения” и используют взаимозаменяемо с ней.

Выражение "или" используют в данном документе для обозначения выражения "и/или" и используют взаимозаменяемо с ним, если контекст явно не указывает иное.

Используемый в данном документе "PCSK9" относится к гену пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 или белку пропротеин конвертазе субтилизин/кексин 9. PCSK9 также известен как FH3, HCHOLA3, NARC-1 или NARCI. Выражение PCSK9 включает PCSK9 человека, аминокислотная или нуклеотидная последовательность которого может быть найдена, например, в GenBank под номером доступа GI:299523249; PCSK9 мыши, аминокислотная или нуклеотидная последовательность которого может быть найдена, например, в GenBank под номером доступа GI:163644257; PCSK9 крысы, аминокислотная или нуклеотидная последовательность которого может быть найдена, например, в GenBank под номером доступа GI:77020249. Дополнительные примеры последовательностей мРНК PCSK9 легко доступны с помощью, *например*, GenBank.

Используемая в данном документе "целевая последовательность" относится к непрерывной части нуклеотидной последовательности молекулы мРНК, образованной в процессе транскрипции гена PCSK9, в том числе к мРНК, которая является продуктом процессинга РНК первичного продукта транскрипции.

Используемое в данном документе выражение "нить, содержащая последовательность" относится к олигонуклеотиду, содержащему цепь нуклеотидов, которая характеризуется последовательностью, обозначаемой с использованием стандартной номенклатуры нуклеотидов.

Каждое из "G", "C", "A" и "U", как правило, означает нуклеотид, который содержит гуанин, цитозин, аденин и урацил в качестве основания, соответственно. "T" и "dT" используют в данном документе взаимозаменяемо, и они относятся к дезоксирибонуклеотиду, где нуклеиновым основанием является тимин, например, дезоксириботимину, 2'-дезокситимидину или тимидину. Однако, будет понятно, что выражение "рибонуклеотид", или "нуклеотид", или "дезоксирибонуклеотид" также может означать модифицированный нуклеотид, который подробнее описан ниже, или имитирующий нуклеотид заменяющий фрагмент. Специалисту в данной области хорошо известно, что гуанин, цитозин, аденин и урацил могут быть замещены другими фрагментами без изменения в значительной степени свойств спаривания оснований олигонуклеотида, содержащего нуклеотид, несущий такой заменяющий фрагмент. Например, без ограничения, нуклеотид, содержащий инозин в качестве основания, может образовывать пару оснований с нуклеотидами, содержащими аденин, цитозин или урацил. Следовательно, нуклеотиды, содержащие урацил, гуанин или аденин, могут быть замещены в нуклеотидных последовательностях согласно настоящему изобретению нуклеотидами, содержащими, например, инозин. Последовательности,

содержащие такие заменяющие фрагменты, являются вариантами осуществления согласно настоящему изобретению.

Выражения “иРНК”, “средство для RNAi”, “средство, представляющее собой иРНК”, “средство для РНК-интерференции”, используемые в данном документе
5 взаимозаменяемо, означают средство, которое содержит РНК в том значении, в котором это выражение описано в данном документе, и которое опосредует нацеленное расщепление РНК-транскрипта через путь РНК-индуцированного комплекса сайленсинга (RISC). иРНК направляет специфичное в отношении последовательности разрушение мРНК посредством процесса, известного как РНК-интерференция (RNAi). иРНК модулирует, *например*, ингибирует, экспрессию PCSK9
10 в клетке, *например*, клетке субъекта, как, например, субъекта-млекопитающего.

В одном варианте осуществления средство для RNAi согласно настоящему изобретению включает одноцепочечную РНК, которая взаимодействует с целевой последовательностью РНК, *например* целевой последовательностью мРНК PCSK9, с
15 направлением расщепления целевой РНК. Не желая привязываться к теории, считают, что длинная двухцепочечная РНК, введенная в клетки, разрезается на siRNA эндонуклеазой III типа, известной как дайсер (Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15:485). Дайсер, фермент, подобный рибонуклеазе III типа, участвует в процессинге dsRNA на короткие интерферирующие РНК длиной 19-23 пары оснований с характерными
20 выступами на 3'-конце в два основания (Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409:363). siRNA затем встраиваются в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC), в котором одна или несколько хеликаз раскручивают дуплекс siRNA, позволяя комплементарной антисмысловой нити направлять распознавание мишени (Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309). После связывания с соответствующей целевой мРНК одна или несколько
25 эндонуклеаз в RISC расщепляют мишень для индукции сайленсинга (Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:188). Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к одноцепочечной РНК (siRNA), образованной внутри клетки, и которая способствует образованию RISC-комплекса с осуществлением сайленсинга целевого гена, *т. е.* гена PCSK9. Соответственно, выражение “siRNA” также используют в
30 данном документе для объяснения RNAi, которая описана выше.

В другом варианте осуществления средство для RNAi может быть одноцепочечной siRNA, которую вводят в клетку или организм для ингибирования целевой мРНК. Одноцепочечные средства для RNAi связываются с Argonaute 2, обладающим эндонуклеазной активностью, из RISC, который затем расщепляет
35 целевую мРНК. Одноцепочечные siRNA, как правило, составляют 15-30 нуклеотидов и химически модифицированы. Строение и испытание одноцепочечных siRNA описаны в патенте США № 8101348 и в Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150: 883-894, полное содержание каждого из которых, таким образом, включено в данный документ при помощи

ссылки. Любые антисмысловые нуклеотидные последовательности, описанные в данном документе, можно использовать в качестве одноцепочечной siRNA, которая описана в данном документе или которая химически модифицирована способами, описанными в Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150;:883-894.

5 В другом варианте осуществления “иРНК” для применения в композициях, применениях и способах согласно настоящему изобретению является двухцепочечной РНК, и в данном документе ее называют “двухцепочечным средством для RNAi”, “молекулой двухцепочечной РНК (dsRNA)”, “средством, представляющим собой dsRNA” или “dsRNA”. Выражение “dsRNA” означает комплекс молекул
10 рибонуклеиновых кислот с дуплексной структурой, содержащий две встречно-параллельные и, по сути, комплементарные нити нуклеиновых кислот, рассматриваемые как имеющие “смысловую” и “антисмысловую” ориентацию по отношению к целевой РНК, *т. е.* гену PCSK9. В некоторых вариантах осуществления согласно настоящему изобретению двухцепочечная РНК (dsRNA) запускает расщепление
15 целевой РНК, *например* мРНК, через пост-транскрипционный механизм сайленсинга генов, называемый в данном документе РНК-интерференцией или RNAi.

В общем, большинство нуклеотидов каждой нити молекулы dsRNA являются рибонуклеотидами, но, как описано подробно в данном документе, каждая или обе нити могут также включать один или несколько нуклеотидов, не являющихся
20 рибонуклеотидами, *например*, дезоксирибонуклеотид и/или модифицированный нуклеотид. Кроме того, как используется в данном описании, “средство для RNAi” может включать рибонуклеотиды с химическими модификациями; средство для RNAi может включать значительные модификации множества нуклеотидов. Такие модификации могут включать все типы модификаций, раскрытых в данном документе
25 или известных в области техники. Любые такие модификации, которые используются в молекуле типа siRNA, охвачены выражением “средство для RNAi” в контексте данных описания и формулы изобретения.

Две нити, образующие дуплексную структуру, могут быть различными частями одной большей молекулы РНК или они могут быть отдельными молекулами РНК. В
30 тех случаях, когда две нити являются частью одной большей молекулы и, следовательно, соединены непрерываемой цепью нуклеотидов от 3'-конца одной нити до 5'-конца соответствующей другой нити, образующих дуплексную структуру, соединяющую цепь РНК называют петлей “шпилькой”. В тех случаях, когда две нити соединены ковалентно способом, отличным от непрерываемой цепи нуклеотидов от 3'-
35 конца одной нити до 5'-конца соответствующей другой нити, образующих дуплексную структуру, то соединяющую структуру называют “линкером”. Нити РНК могут иметь одинаковое или различное число нуклеотидов. Максимальное количество пар оснований является количеством нуклеотидов в самой короткой нити dsRNA минус

любые выступы, которые присутствуют в дуплексе. Помимо дуплексной структуры средство для RNAi может содержать один или несколько нуклеотидных выступов.

В одном варианте осуществления средство для RNAi согласно настоящему изобретению представляет собой dsRNA из 24-30 нуклеотидов, которая

5 взаимодействует с целевой последовательностью РНК, например целевой последовательностью мРНК PCSK9, направляя расщепление целевой РНК. Не желая привязываться к теории, длинная двухцепочечная РНК, введенная в клетки, разрезается на siRNA эндонуклеазой III типа, известной как дайсер (Sharp et al. (2001) Genes Dev. 15:485). Дайсер, фермент, подобный рибонуклеазе III типа, участвует в
10 процессинге dsRNA на короткие интерферирующие РНК длиной 19-23 пары оснований с характерными выступами на 3'-конце в два основания (Bernstein, et al., (2001) Nature 409:363). siRNA затем встраиваются в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC), в котором одна или несколько хеликаз раскручивают дуплекс siRNA, позволяя комплементарной антисмысловой нити направлять распознавание мишени (Nykanen, et al., (2001) Cell 107:309). После связывания с соответствующей целевой мРНК одна или
15 несколько эндонуклеаз в RISC расщепляют мишень для индукции сайленсинга (Elbashir, et al., (2001) Genes Dev. 15:188). Используемый в данном документе “нуклеотидный выступ” означает неспаренный нуклеотид или нуклеотиды, которые выпячиваются из дуплексной структуры средства для RNAi, когда 3'-конец одной нити средства для RNAi выходит за пределы 5'-конца другой нити или наоборот.

“Затупленный конец” или “тупой конец” означают, что на конце двухцепочечного средства для RNAi нет неспаренных нуклеотидов, т. е. нет нуклеотидного выступа. Средство для RNAi “с тупыми концами” представляет собой dsRNA, которая является двухцепочечной по всей длине, т. е. не имеет нуклеотидного выступа на любом конце
25 молекулы. Средства для RNAi согласно настоящему изобретению включают средства для RNAi с нуклеотидными выступами на одном конце (*т. е.* средства с одним выступом и одним тупым концом) или с нуклеотидными выступами на обоих концах.

Выражение “антисмысловая нить” означает нить двухцепочечного средства для RNAi, которая включает участок, который, по сути, комплементарен целевой
30 последовательности (*например*, мРНК PCSK9 человека). Используемое в данном документе выражение “участок, комплементарный части мРНК, кодирующей транскретин” означает участок антисмысловой нити, который, по сути, комплементарен части последовательности мРНК PCSK9. В тех случаях, когда участок комплементарности не полностью комплементарен целевой последовательности, тогда
35 несовпадения наиболее допустимы в концевых участках и, если присутствуют, как правило, встречаются в концевом участке или участках, *например*, в пределах 6, 5, 4, 3 или 2 нуклеотидов от 5'-конца и/или 3'-конца.

Выражение “смысловая нить”, используемое в данном документе, означает нить dsRNA, которая включает участок, который, по сути, комплементарен участку антисмысловой нити.

Используемое в данном документе выражение “участок расщепления”

- 5 относится к участку, который расположен вплотную к сайту расщепления. Сайт расщепления является сайтом мишени, по которому происходит расщепление. В некоторых вариантах осуществления участок расщепления содержит три основания на любом конце сайта расщепления и расположенных вплотную к нему. В некоторых вариантах осуществления участок расщепления содержит два основания на любом
- 10 конце сайта расщепления и расположенных вплотную к нему. В некоторых вариантах осуществления сайт расщепления главным образом находится в сайте, граничащем с нуклеотидами 10 и 11 антисмысловой нити, и участок расщепления содержит нуклеотиды 11, 12 и 13.

- Как используется в данном документе, и если не указано иное, выражение
- 15 “комплементарный” при использовании для описания первой нуклеотидной последовательности по отношению ко второй нуклеотидной последовательности означает способность олигонуклеотида или полинуклеотида, содержащего первую нуклеотидную последовательность, гибридизироваться и образовывать дуплексную структуру при определенных условиях с олигонуклеотидом или полинуклеотидом,
- 20 содержащим вторую нуклеотидную последовательность, как будет понятно специалисту в данной области. Такие условия, например, могут быть жесткими условиями, где жесткие условия могут включать: 400 mM NaCl, 40 mM PIPES, pH 6,4, 1 mM EDTA, 50°C или 70°C в течение 12-16 часов с последующим отмыванием. Можно применять другие условия, такие как физиологически соответствующие условия,
- 25 которые могут встречаться в организме. Например, комплементарная последовательность является удовлетворительной для обеспечения выполнения соответствующей функции нуклеиновой кислоты, *например*, RNAi. Специалист в данной области сможет определить набор условий, наиболее подходящих для анализа комплементарности двух последовательностей в соответствии с конечным
- 30 применением гибридизированных нуклеотидов.

- Последовательности могут быть “полностью комплементарными” по отношению к любой, когда присутствует спаривание оснований нуклеотидов первой нуклеотидной последовательности с нуклеотидами второй нуклеотидной последовательности по всей длине первой и второй нуклеотидных
- 35 последовательностей. Однако, когда первую последовательность в данном документе характеризуют как “по сути, комплементарную” по отношению ко второй последовательности, тогда две последовательности могут быть полностью комплементарными или они могут образовывать одну или несколько, но, как правило,

не более 4, 3 или 2 несовпадающих пар оснований при гибридизации, в то же время сохраняя способность гибридизоваться при условиях, наиболее соответствующих их конечному применению. Однако, когда два олигонуклеотида предназначены образовывать при гибридизации один или несколько одноцепочечных выступов, то такие выступы не будут считаться несовпадениями применительно к определению комплементарности. Например, dsRNA, содержащая один олигонуклеотид с длиной 21 нуклеотид и другой олигонуклеотид с длиной 23 нуклеотида, где более длинный олигонуклеотид содержит последовательность из 21 нуклеотида, которая полностью комплементарна более короткому олигонуклеотиду, может при этом называться “полностью комплементарной” для целей, описанных в данном документе.

“Комплементарные” последовательности, используемые в данном документе, могут также включать или могут быть образованы полностью из пар оснований, составленных не по модели Уотсона-Крика, и/или пар оснований, образованных из неестественных и модифицированных нуклеотидов, в такой степени, при которой выполняются вышеуказанные требования по отношению к их способности гибридизоваться. Такие пары оснований, составленные не по модели Уотсона-Крика, включают, без ограничения, неоднозначное или Хугстиновское спаривание оснований G:U.

Выражения “комплементарный”, “полностью комплементарный” и “по сути, комплементарный” в данном документе можно использовать по отношению к совпадению оснований между смысловой нитью и антисмысловой нитью dsRNA или между антисмысловой нитью dsRNA и целевой последовательностью, как будет понятно из контекста их использования.

Используемый в данном документе полинуклеотид, который “по сути, комплементарен по меньшей мере части” матричной РНК (мРНК), означает полинуклеотид, который, по сути, комплементарен непрерывной части мРНК, представляющей интерес, (*например*, мРНК, кодирующей PCSK9) в том числе 5'-UTR, открытой рамке считывания (ORF) или 3'-UTR. Например, полинуклеотид комплементарен по меньшей мере части мРНК PCSK9, если последовательность, по сути, комплементарна непрерывающейся части мРНК, кодирующей PCSK9.

Выражение “ингибирование”, используемое в данном документе, используют взаимозаменяемо с “сокращением”, “сайленсингом”, “понижающей регуляцией”, “подавлением” и другими подобными выражениями, и оно включает любой уровень ингибирования.

Фраза “ингибирование экспрессии PCSK9”, используемая в данном документе, включает ингибирование экспрессии любого гена PCSK9 (такого как, *например*, ген PCSK9 мыши, ген PCSK9 крысы, ген PCSK9 обезьяны или ген PCSK9 человека), а также вариантов (*например*, встречающихся в природе вариантов) или мутантов гена

PCSK9. Таким образом, ген PCSK9 может быть геном PCSK9 дикого типа, мутантным геном PCSK9 или трансгенным геном PCSK9 в контексте клеток, группы клеток или организма, подвергнутых генетической манипуляции.

“Ингибирование экспрессии гена PCSK9” включает любой уровень

- 5 ингибирования гена PCSK9, *например*, по меньшей мере частичное подавление экспрессии гена PCSK9, как, например, ингибирование по меньшей мере примерно на 5%, по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50%, по
- 10 меньшей мере примерно на 55%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 65%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 85%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 91%, по меньшей мере примерно на 92%, по меньшей мере примерно на 93%, по меньшей мере примерно на 94%, по меньшей мере примерно на 95%, по меньшей мере примерно на 96%, по
- 15 меньшей мере примерно на 97%, по меньшей мере примерно на 98% или по меньшей мере примерно на 99%.

- Экспрессию гена PCSK9 можно оценивать, исходя из уровня любой
- 20 переменной, ассоциированной с экспрессией гена PCSK9, *например*, уровня мРНК PCSK9, уровня белка PCSK9 или уровней липидов сыворотки крови. Ингибирование можно оценивать по снижению абсолютного или относительного уровня одной или нескольких из этих переменных по сравнению с контрольным уровнем. Контрольным уровнем может быть любой тип контрольного уровня, который используют в области
- 25 техники, *например*, исходный уровень до введения препарата или уровень, определенный у подобного субъекта, клетки или образца, которые не обработаны или обработаны контролем (таким как, *например*, контроль только с буфером или контроль с неактивным средством).

- Фраза “приведение клетки в контакт с двухцепочечным средством для RNAi”,
- 30 используемая в данном документе, включает приведение клетки в контакт любым возможным способом. Приведение клетки в контакт с двухцепочечным средством для RNAi включает приведение клетки в контакт со средством для RNAi *in vitro* или приведение клетки в контакт со средством для RNAi *in vivo*. Приведение в контакт можно осуществлять непосредственно или опосредованно. Таким образом, например,
- 35 средство для RNAi можно приводить в физический контакт с клеткой путем отдельного осуществления способа или, в качестве альтернативы, средство для RNAi можно поместить в обстановку, которая позволит средству прийти в контакт с клеткой или послужит причиной этому.

Приведение клетки в контакт *in vitro* можно выполнять, например, путем инкубирования клетки со средством для RNAi. Приведение клетки в контакт *in vivo* можно выполнять, например, путем введения инъекцией средства для RNAi в ткань, в которой находится клетка, или рядом с ней или путем введения инъекцией средства для RNAi в другую область, кровоток или подкожное пространство так, что средство будет впоследствии достигать ткани, в которой находится клетка, которую необходимо привести в контакт со средством. Например, средство для RNAi может содержать лиганд и/или может быть связано с ним, *например*, лигандом, представляющим собой GalNAc3, который направляет средство для RNAi к месту, представляющему интерес, *например*, к печени. Также возможны комбинации способов приведения в контакт *in vitro* и *in vivo*. По отношению к способам согласно настоящему изобретению клетку также можно приводить в контакт со средством для RNAi *in vitro* и в дальнейшем пересаживать субъекту.

Выражения "пациент" или "субъект", используемые в данном документе, подразумевают как включающие либо человека, либо животного, отличного от человека, предпочтительно млекопитающего, *например*, обезьяну. Наиболее предпочтительно, субъектом или пациентом является человек.

"Ассоциированное с PCSK9 заболевание", используемое в данном документе, подразумевают как включающее любое заболевание, ассоциированное с геном или белком PCSK9. Такие заболевания могут быть вызваны, *например*, избыточным продуцированием белка PCSK9, мутациями гена PCSK9, аномальным расщеплением белка PCSK9, аномальными взаимодействиями между PCSK9 и другими белками или другими эндогенными или экзогенными веществами. Типичные ассоциированные с PCSK9 заболевания включают типы липидемии, *например*, типы гиперлипидемии и другие формы нарушения баланса липидов, такие как гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, и патологические состояния, ассоциированные с этими нарушениями, такие как болезни сердца и болезни, протекающие с расстройством кровообращения.

"Терапевтически эффективное количество", используемое в данном документе, подразумевают как включающее количество средства для RNAi, которого при введении пациенту для лечения ассоциированного с PCSK9 заболевания достаточно для эффективного лечения заболевания (*например*, путем уменьшения, ослабления или поддержания существующего заболевания или одного или нескольких симптомов заболевания). "Терапевтически эффективное количество" может варьировать в зависимости от средства для RNAi, пути введения средства, заболевания и его тяжести и анамнеза заболевания, возраста, веса, семейного анамнеза, генетического строения, стадии патологических процессов, опосредованных экспрессией PCSK9, типов

предшествующего или сопутствующего лечения, при наличии такового, и других индивидуальных особенностей пациента, который подлежит лечению.

“Профилактически эффективное количество”, используемое в данном документе, подразумевают как включающее количество средства для RNAi, которого при введении субъекту, который еще не испытал симптомов ассоциированного с PCSK9 заболевания, или они еще у него не проявились, но у которого может иметься предрасположенность к заболеванию, достаточно для предупреждения или ослабления заболевания или одного или нескольких симптомов заболевания. Ослабление заболевания включает замедление течения болезни или снижение тяжести заболевания, которое разовьется позже. “Профилактически эффективное количество” может варьировать в зависимости от средства для RNAi, пути введения средства, степени риска развития заболевания и анамнеза заболевания, возраста, веса, семейного анамнеза, генетического строения, типов предшествующего или сопутствующего лечения, при наличии такового, и других индивидуальных особенностей пациента, который подлежит лечению.

“Терапевтически эффективное количество” или “профилактически эффективное количество” также включают количество средства для RNAi, которое вызывает некоторый желательный локальный или системный эффект при приемлемом соотношении польза/риск, принятом по отношению к любому лечению. Средства для RNAi, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, можно вводить в количестве, достаточном для получения приемлемого соотношения польза/риск, принятого по отношению к такому лечению.

Выражение “образец”, используемое в данном документе, включает отбор похожих жидкостей, клеток или тканей, выделенных из организма субъекта, а также жидкостей, клеток или тканей, присутствующих в организме субъекте. Примеры биологических жидкостей включают кровь, сыворотку и серозные жидкости, плазму, спинномозговую жидкость, внутриглазные жидкости, лимфу, мочу, слюну и т. п. Образцы тканей могут включать образцы из тканей, органов или локальных участков. Например, образцы можно получить из конкретных органов, частей органов или жидкостей или клеток в этих органах. В определенных вариантах осуществления образцы могут быть получены из печени (*например*, всей печени, или определенных сегментов печени, или определенных типов клеток печени, таких как, *например*, гепатоциты). В предпочтительных вариантах осуществления “образец, полученный от субъекта” означает кровь или плазму, полученные от субъекта. В дополнительных вариантах осуществления “образец, полученный от субъекта” означает ткань печени (или ее составляющих), полученную от субъекта.

II. иРНК согласно настоящему изобретению

В данном документе описаны улучшенные двухцепочечные средства для RNAi, которые ингибируют экспрессию гена PCSK9 в клетке, такой как клетка субъекта, *например*, млекопитающего, как, например, человек с нарушением липидного обмена, *например*, гиперхолестеринемией, и применения таких двухцепочечных средств для RNAi.

Двухцепочечные средства для RNAi согласно настоящему изобретению включают средства с химическими модификациями, которые раскрыты, например, в предварительной заявке на патент США № 61/561710, поданной 18 ноября 2011 г., полное содержание которой включено в данный документ при помощи ссылки.

Как показано в данном документе и в предварительной заявке № 61/561710, превосходные результаты могут быть получены путем введения одного или нескольких мотивов из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов в смысловую нить и/или антисмысловую нить средства для RNAi, в частности, в сайт расщепления или рядом с ним. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить и антисмысловая нить средства для RNAi могут быть полностью модифицированы иным способом. Введение таких мотивов нарушает паттерн модификаций, если он имеется, смысловой и/или антисмысловой нити. Средство для RNAi, к примеру смысловая нить, может быть необязательно конъюгировано с лигандом, представляющим собой производное GalNAc. Полученные в результате средства для RNAi характеризуются превосходной активностью в отношении сайленсинга генов.

Более конкретно, неожиданно было обнаружено, что в тех случаях, когда смысловая нить и антисмысловая нить двухцепочечного средства для RNAi полностью модифицированы так, что имеют один или несколько мотивов из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов в сайте расщепления по меньшей мере одной нити средства для RNAi или рядом с ним, тогда активность средства для RNAi в отношении сайленсинга генов была наилучшим образом повышена.

Соответственно, настоящее изобретение предусматривает двухцепочечные средства для RNAi, способные ингибировать экспрессию целевого гена (*т. е.* гена пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9)) *in vivo*. Средство для RNAi содержит смысловую нить и антисмысловую нить. Каждая нить средства для RNAi в длину может варьироваться от 12 до 30 нуклеотидов. Например, каждая нить может составлять от 14 до 30 нуклеотидов в длину, от 17 до 30 нуклеотидов в длину, от 25 до 30 нуклеотидов в длину, от 27 до 30 нуклеотидов в длину, от 17 до 23 нуклеотидов в длину, от 17 до 21 нуклеотида в длину, от 17 до 19 нуклеотидов в длину, от 19 до 25 нуклеотидов в длину, от 19 до 23 нуклеотидов в длину, от 19 до 21 нуклеотида в длину, от 21 до 25 нуклеотидов в длину или от 21 до 23 нуклеотидов в длину.

Смысловая нить и антисмысловая нить, как правило, образуют двухцепочечный РНК-дуплекс ("dsRNA"), также называемый в данном документе как "средство для RNAi." Дуплексный участок средства для RNAi может составлять 12-30 пар нуклеотидов в длину. Например, дуплексный участок может составлять 14-30 пар нуклеотидов в длину, 17-30 пар нуклеотидов в длину, 27-30 пар нуклеотидов в длину, 17-23 пары нуклеотидов в длину, 17-21 пара нуклеотидов в длину, 17-19 пар нуклеотидов в длину, 19-25 пар нуклеотидов в длину, 19-23 пары нуклеотидов в длину, 19-21 пара нуклеотидов в длину, 21-25 пар нуклеотидов в длину или 21-23 пары нуклеотидов в длину. В другом примере дуплексный участок выбран из 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 и 27 нуклеотидов в длину.

В одном варианте осуществления средство для RNAi может содержать один или несколько выступающих участков и/или блокирующих групп на 3'-конце, 5'-конце или обоих концах одной или обеих цепей. Выступ может составлять 1-6 нуклеотидов в длину, например, 2-6 нуклеотидов в длину, 1-5 нуклеотидов в длину, 2-5 нуклеотидов в длину, 1-4 нуклеотида в длину, 2-4 нуклеотида в длину, 1-3 нуклеотида в длину, 2-3 нуклеотида в длину или 1-2 нуклеотида в длину. Выступы могут быть результатом того, что одна нить длиннее другой, или того, что две нити одинаковой длины расположены в шахматном порядке. Выступ может образовывать несовпадение с целевой мРНК или он может быть комплементарным генным последовательностям, с которыми происходит целевое взаимодействие, или может иметь другую последовательность. Первая и вторая нити также могут быть соединены, например, дополнительными основаниями с образованием "шпильки" или при помощи других линкеров, не являющихся основаниями.

В одном варианте осуществления каждый из нуклеотидов в выступающем участке средства для RNAi независимо может быть модифицированным или немодифицированным нуклеотидом, в том числе, без ограничения, с сахаром с 2'-модификацией, такой как 2-F, 2'-О-метил, тимидин (Т), 2'-О-метоксиэтил-5-метилуридин (Тео), 2'-О-метоксиэтиладенозин (Аео), 2'-О-метоксиэтил-5-метилцитидин (m5Сео) и любые их комбинации. Например, ТТ может быть выступающей последовательностью для любого конца на любой нити. Выступ может образовывать несовпадение с целевой мРНК или он может быть комплементарным генным последовательностям, с которыми происходит целевое взаимодействие, или может иметь другую последовательность.

5'- или 3'-выступы смысловой нити, антисмысловой нити или обеих нитей средства для RNAi могут быть фосфорилированы. В некоторых вариантах осуществления выступающий(ие) участок(и) содержит(содержат) два нуклеотида с фосфотиоатом между двумя нуклеотидами, при этом два нуклеотида могут быть одинаковыми или различными. В одном варианте осуществления выступ присутствует

на 3'-конце смысловой нити, антисмысловой нити или обеих нитей. В одном варианте осуществления этот 3'-выступ присутствует у антисмысловой нити. В одном варианте осуществления этот 3'-выступ присутствует у смысловой нити.

Средство для RNAi может содержать только один выступ, который может
5 усиливать интерферирующую активность RNAi без воздействия на его общую стабильность. Например, одноцепочечный выступ может быть расположен на 3'-конце смысловой нити или, в качестве альтернативы, на 3'-конце антисмысловой нити. RNAi также может иметь тупой конец, расположенный на 5'-конце антисмысловой нити (или 3'-конце смысловой нити) или *vice versa*. Как правило, антисмысловая нить RNAi
10 имеет нуклеотидный выступ на 3'-конце, а 5'-конец является тупым. Не желая быть связанными теорией, асимметричный тупой конец на 5'-конце антисмысловой нити и выступ с 3'-конца антисмысловой нити способствуют включению направляющей нити в RISC-процесс.

В одном варианте осуществления средство для RNAi представляет собой
15 олигомер с обоими тупыми концами, составляющий 19 нуклеотидов в длину, где смысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-F-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 7, 8, 9 от 5'-конца. Антисмысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-О-метил-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца.

В другом варианте осуществления средство для RNAi представляет собой
20 олигомер с обоими тупыми концами, составляющий 20 нуклеотидов в длину, где смысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-F-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 8, 9, 10 от 5'-конца. Антисмысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-О-метил-модификаций трех
25 последовательных нуклеотидов в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца.

В еще одном варианте осуществления средство для RNAi представляет собой олигомер с обоими тупыми концами, составляющий 21 нуклеотид в длину, где смысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-F-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 9, 10, 11 от 5'-конца. Антисмысловая
30 нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-О-метил-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца.

В одном варианте осуществления средство для RNAi содержит смысловую нить из 21 нуклеотида и антисмысловую нить из 23 нуклеотидов, где смысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-F-модификаций трех
35 последовательных нуклеотидов в положениях 9, 10, 11 от 5'-конца; антисмысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-О-метил-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца, где один конец средства для RNAi тупой, в то время как другой конец содержит выступ из 2

нуклеотидов. Предпочтительно, выступ из 2 нуклеотидов находится на 3'-конце антисмысловой нити. В тех случаях, когда выступ из 2 нуклеотидов находится на 3'-конце антисмысловой нити, между концевыми тремя нуклеотидами могут быть две фосфотиоатные межнуклеотидные связи, при этом два из трех нуклеотидов являются выступающими нуклеотидами, а третий нуклеотид является спаренным нуклеотидом рядом с выступающим нуклеотидом. В одном варианте осуществления средство для RNAi дополнительно содержит две фосфотиоатные межнуклеотидные связи между концевыми тремя нуклеотидами как на 5'-конце смысловой нити, так и на 5'-конце антисмысловой нити. В одном варианте осуществления каждый нуклеотид в смысловой нити и антисмысловой нити средства для RNAi, в том числе нуклеотиды, которые являются частью мотивов, являются модифицированными нуклеотидами. В одном варианте осуществления каждый остаток независимо модифицирован 2'-О-метилом или 3'-фтором, *например*, при чередующемся мотиве. Необязательно средство для RNAi дополнительно содержит лиганд (предпочтительно GalNAc₃).

В одном варианте осуществления средство для RNAi содержит смысловую и антисмысловую нити, где средство для RNAi содержит первую нить с длиной, которая составляет по меньшей мере 25 и самое большее 29 нуклеотидов, и вторую нить с длиной, которая составляет самое большее 30 нуклеотидов, по меньшей мере с одним мотивом из трех 2'-О-метил-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положении 11, 12, 13 от 5'-конца; где 3'-конец первой нити и 5'-конец второй нити образуют тупой конец, а вторая нить на 1-4 нуклеотида длиннее на 3'-конце, чем первая нить, где дуплексный участок составляет по меньшей мере 25 нуклеотидов в длину, а вторая нить в достаточной степени комплементарна целевой мРНК на протяжении по меньшей мере 19 нуклеотидов длины второй нити, для снижения экспрессии целевого гена, где средство для RNAi вводят в клетки млекопитающего, и где расщепление средства для RNAi при помощи дайсера предпочтительно дает в результате siRNA, содержащую 3'-конец второй нити, снижая, таким образом, экспрессию целевого гена у млекопитающего. Необязательно, средство для RNAi дополнительно содержит лиганд.

В одном варианте осуществления смысловая нить средства для RNAi содержит по меньшей мере один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, где один из мотивов находится в сайте расщепления в смысловой нити.

В одном варианте осуществления антисмысловая нить средства для RNAi может также содержать по меньшей мере один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, где один из мотивов находится в сайте расщепления в смысловой нити или рядом с ним.

Для средства для RNAi с дуплексным участком, составляющим 17-23 нуклеотида в длину, сайт расщепления антисмысловой нити находится обычно около 10, 11 и 12 положений от 5'-конца. Таким образом, мотивы из трех одинаковых модификаций могут находиться в 9, 10, 11 положениях; 10, 11, 12 положениях; 11, 12, 13 положениях; 12, 13, 14 положениях или 13, 14, 15 положениях антисмысловой нити, при этом отсчет начинается с 1^{го} нуклеотида от 5'-конца антисмысловой нити или отсчет начинается с 1^{го} спаренного нуклеотида в дуплексном участке от 5'-конца антисмысловой нити. Сайт расщепления в антисмысловой нити может также изменяться в соответствии с длиной дуплексного участка RNAi от 5'-конца.

Смысловая нить средства для RNAi может содержать по меньшей мере один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов в сайте расщепления нити; а антисмысловая нить может характеризоваться по меньшей мере одним мотивом из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов в сайте расщепления нити или рядом с ним. В тех случаях, когда смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс dsRNA, смысловая нить и антисмысловая нить могут быть выравнены так, что один мотив из трех нуклеотидов в смысловой нити и один мотив из трех нуклеотидов в антисмысловой нити имеют перекрытие по меньшей мере в один нуклеотид, *т. е.* по меньшей мере один из трех нуклеотидов мотива в смысловой нити образует пару оснований по меньшей мере с одним из трех нуклеотидов мотива в антисмысловой нити. В качестве альтернативы, по меньшей мере два нуклеотида могут перекрываться, или все три нуклеотида могут перекрываться.

В одном варианте осуществления смысловая нить средства для RNAi может содержать несколько мотивов из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов. Первый мотив может находиться в сайте расщепления нити или рядом с ним, а другие мотивы могут быть фланкирующей модификацией. Выражение “фланкирующая модификация” в данном документе означает мотив, встречающийся в другой части нити, который отделен от мотива в сайте расщепления той же нити или рядом с ним. Фланкирующая модификация либо прилегает к первому мотиву, либо отделена по меньшей мере одним или несколькими нуклеотидами. В тех случаях, когда мотивы непосредственно прилегают друг к другу, тогда химическая структура мотивов отличается друг от друга, а когда мотивы разделены одним или несколькими нуклеотидами, тогда химические структуры могут быть одинаковыми или отличными. Могут присутствовать две или более фланкирующие модификации. Например, когда присутствует две фланкирующие модификации, то каждая фланкирующая модификация может находиться на одном конце по отношению к первому мотиву, который находится в сайте расщепления или рядом с ним или с обеих сторон ведущего мотива.

Подобно смысловой нити, антисмысловая нить средства для RNAi может содержать несколько мотивов из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, при этом по меньшей мере один из мотивов находится в сайте расщепления нити или рядом с ним. Данная антисмысловая нить может также
5 содержать одну или несколько фланкирующих модификаций, при выравнивании подобных фланкирующим модификациям, которые могут присутствовать в смысловой нити.

В одном варианте осуществления фланкирующая модификация в смысловой нити или антисмысловой нити средства для RNAi обычно не включает первый один
10 или первые два концевых нуклеотида на 3'-конце, 5'-конце или на обоих концах нити.

В другом варианте осуществления фланкирующая модификация в смысловой нити или антисмысловой нити средства для RNAi обычно не включает первый один или первые два спаренных нуклеотида в дуплексном участке на 3'-конце, 5'-конце или на обоих концах нити.

15 В тех случаях, когда каждая из смысловой нити и антисмысловой нити средства для RNAi содержит по меньшей мере одну фланкирующую модификацию, фланкирующие модификации могут попадать на один и тот же конец дуплексного участка и иметь перекрытие в один, два или три нуклеотида.

В тех случаях, когда каждая из смысловой нити и антисмысловой нити средства
20 для RNAi содержит по меньшей мере две фланкирующие модификации, смысловая нить и антисмысловая нить могут быть выровнены так, что две модификации, каждая от одной нити, попадает на один конец дуплексного участка с перекрытием в один, два или три нуклеотида; две модификации, каждая от одной нити, попадает на другой конец дуплексного участка с перекрытием в один, два или три нуклеотида; две
25 модификации одной нити попадают по обе стороны от ведущего мотива с перекрытием в один, два или три нуклеотида в дуплексном участке.

В одном варианте осуществления каждый нуклеотид в смысловой нити и антисмысловой нити средства для RNAi, в том числе нуклеотиды, которые являются частью мотивов, могут быть модифицированы. Каждый нуклеотид может быть
30 модифицирован одинаковой или различной модификацией, которая может включать одно или несколько изменений одного или обоих несвязанных атомов кислорода фосфата и/или одного или нескольких связанных атомов кислорода фосфата; изменение компонента рибозного сахара, *например*, 2'-гидроксила в рибозном сахаре; полное замещение фосфатного фрагмента на "дефосфоризованные" линкеры;
35 модификацию или замещение встречающегося в природе основания и замещение или модификацию рибознофосфатного остова.

Поскольку нуклеиновые кислоты являются полимерами из субъединиц, то многие из модификаций встречаются в положении, которое повторяется в нуклеиновой

кислоте, *например*, модификация основания, или фосфатного фрагмента, или несвязанного О фосфатного фрагмента. В некоторых случаях модификация будет встречаться во всех рассматриваемых положениях в нуклеиновой кислоте, но во многих случаях не будет. В качестве примера, модификация может встречаться только в 3'- или 5'-концевом положении, может встречаться только в концевом участке, *например*, в положении концевого нуклеотида или в последних 2, 3, 4, 5 или 10 нуклеотидах нити. Модификация может встречаться в двухцепочечном участке, в одноцепочечном участке или в обоих. Модификация может встречаться только в двухцепочечном участке РНК или может встречаться только в одноцепочечном участке РНК. Например, модификация фосфотиоата в несвязанном положении О может встречаться только на одном или обоих концах, может встречаться только в концевом участке, *например* в положении концевого нуклеотида или в последних 2, 3, 4, 5 или 10 нуклеотидах нити, или может встречаться в двухцепочечном и одноцепочечном участках, в частности на конце. 5'-конец или концы могут быть фосфорилированы.

Это может быть возможно, *например*, для повышения стабильности, для включения конкретных оснований в выступы или для включения модифицированных нуклеотидов или нуклеотидных заместителей в одноцепочечные выступы, *например*, в 5'- или 3'-выступ или в оба. Например, может быть желательно включить пуриновые нуклеотиды в выступы. В некоторых вариантах осуществления все или некоторые из оснований в 3'- или 5'-выступе могут быть модифицированы, *например*, при помощи модификаций, описанных в данном документе. Модификации могут включать, *например*, применение модификаций в 2'-положении рибозного сахара при помощи модификаций, которые известны в данной области, *например*, применение дезоксирибонуклеотидов, 2'-дезокси-2'-фтор- (2'-F) или 2'-О-метил-модифицированных вместо рибозного сахара нуклеинового основания, и модификации фосфатной группы, *например*, модификации фосфотиоата. Выступы могут не быть гомологичными с целевой последовательностью.

В одном варианте осуществления каждый остаток смысловой нити и антисмысловой нити независимо модифицирован LNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтилом, 2'-О-метилом, 2'-О-аллилом, 2'-С-аллилом, 2'-дезокси, 2'-гидроксилом или 2'-фтором. Нити могут содержать несколько модификаций. В одном варианте осуществления каждый остаток смысловой нити и антисмысловой нити независимо модифицирован 2'-О-метилом или 2'-фтором.

По меньшей мере две различные модификации, как правило, присутствуют в смысловой нити и антисмысловой нити. Эти две модификации могут быть 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификациями или другими.

В одном варианте осуществления N_a и/или N_b имеет модификации чередующегося паттерна. Выражение “чередующийся мотив”, используемое в данном документе, означает мотив с одной или несколькими модификациями, при этом каждая модификация встречается у чередующихся нуклеотидов одной нити. Выражение

5 "чередующийся нуклеотид" может означать один на каждые два нуклеотида, или один на каждые три нуклеотида, или сходный паттерн. Например, если каждая из А, В и С представляет собой один тип модификации нуклеотида, то чередующийся мотив может представлять собой “АВАВАВАВАВ...”, “ААВВААВВААВВ...”, “ААВААВААВААВ...”, “АААВАААВАААВ...”, “АААВВВАААВВВ...” или
10 “АВСАВСАВСАВС...” и т. д.

Тип модификаций, содержащихся в чередующемся мотиве, может быть одинаковым или различным. Например, если каждая из А, В, С, D представляет собой один тип модификации нуклеотида, то чередующийся паттерн, *т. е.* модификации
15 каждого второго нуклеотида, может быть одинаковым, но каждая из смысловой нити или антисмысловой нити может быть выбрана из нескольких возможных модификаций в чередующемся мотиве, как, например, “АВАВАВ...”, “АСАСАС...”, “ВДВДВД...” или “СДСДСД...” и т. д.

В одном варианте осуществления средство для RNAi согласно настоящему изобретению содержит паттерн модификаций для чередующегося мотива смысловой
20 нити, сдвинутый относительно паттерна модификации для чередующегося мотива антисмысловой нити. Сдвиг может быть таким, что модифицированная группа нуклеотидов смысловой нити соответствует модифицированной другим способом группе нуклеотидов антисмысловой нити и *vice versa*. Например, при спаривании
25 смысловой нити с антисмысловой нитью в дуплекс dsRNA чередующийся мотив в смысловой нити может начинаться с “АВАВАВ” от 5'-к 3'-концу нити, а чередующийся мотив в антисмысловой нити может начинаться с “ВАВАВА” от 5'-к 3'-концу нити в дуплексном участке. В качестве другого примера, чередующийся
мотив в смысловой нити может начинаться с “ААВВААВВ” от 5'-к 3'-концу нити, а чередующийся мотив в антисмысловой нити может начинаться с “ВВААВВАА” от 5'-
30 к 3'-концу нити в дуплексном участке, так что между смысловой нитью и антисмысловой нитью присутствует полный или частичный сдвиг паттернов модификаций.

В одном варианте осуществления средство для RNAi первоначально содержит паттерн чередующегося мотива 2'-О-метил-модификации и 2'-F-модификации в
35 смысловой нити и первоначально имеет сдвиг в отношении паттерна чередующегося мотива 2'-О-метил-модификации и 2'-F-модификации в антисмысловой нити, *т. е.* 2'-О-метил-модифицированный нуклеотид в парах оснований смысловой нити с 2'-F-модифицированным нуклеотидом в антисмысловой нити и *vice versa*. 1 положение в

смысловой нити может начинаться с 2'-F-модификации, а 1 положение в антисмысловой нити может начинаться с 2'-О-метил-модификации.

Введение одного или нескольких мотивов из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов в смысловую нить и/или антисмысловую нить нарушает первоначальный паттерн модификаций, присутствующий в смысловой нити и/или антисмысловой нити. Такое нарушение паттерна модификаций смысловой и/или антисмысловой нити путем введения одного или нескольких мотивов из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов в смысловую и/или антисмысловую нить неожиданно повышает активность относительно сайленсинга генов в отношении целевого гена.

В одном варианте осуществления в тех случаях, когда мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов вводят в любую из нитей, модификация нуклеотида, следующего за мотивом, является модификацией, отличной от модификации мотива. Например, часть последовательности, содержащей мотив, представляет собой "...N_aY₁Y₂N_b...", где "Y" представляет собой модификацию мотива из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, а "N_a" и "N_b" представляют собой модификацию нуклеотида, следующего за мотивом "Y₁Y₂Y₃", который отличается от модификации Y, и где N_a и N_b могут быть одинаковыми или различными модификациями. В качестве альтернативы, N_a и/или N_b могут присутствовать или отсутствовать, когда присутствует фланкирующая модификация.

Средство для RNAi может дополнительно содержать по меньшей мере одну фосфотиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь. Модификация фосфотиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи может встречаться у любого нуклеотида смысловой нити, или антисмысловой нити, или обеих нитей в любом положении в нити. Например, модификация межнуклеотидной связи может встречаться у каждого нуклеотида смысловой нити и/или антисмысловой нити; каждая модификация межнуклеотидной связи может встречаться в чередующемся паттерне в смысловой нити и/или антисмысловой нити; или смысловая нить или антисмысловая нить могут содержать обе модификации межнуклеотидной связи в чередующемся паттерне. Чередующийся паттерн модификации межнуклеотидной связи смысловой нити может быть одинаковым или отличным от антисмысловой нити, и чередующийся паттерн модификации межнуклеотидной связи смысловой нити может характеризоваться сдвигом относительно чередующегося паттерна модификации межнуклеотидной связи антисмысловой нити.

В одном варианте осуществления RNAi имеет модификацию фосфотиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи в выступающем участке. Например, выступающий участок может содержать два нуклеотида с фосфотиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связью между двумя нуклеотидами.

Модификации межнуклеотидной связи также могут быть выполнены для соединения выступающих нуклеотидов с концевыми спаренными нуклеотидами в дуплексном участке. Например, по меньшей мере 2, 3, 4 или все выступающие нуклеотиды могут быть связаны посредством фосфотиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной

связи и, необязательно, могут присутствовать дополнительные фосфотиоатные или метилфосфонатные межнуклеотидные связи, соединяющие выступающий нуклеотид со спаренным нуклеотидом, который следует за выступающим нуклеотидом.

Например, может быть по меньшей мере две фосфотиоатные межнуклеотидные связи между концевыми тремя нуклеотидами, где два из трех нуклеотидов являются выступающими нуклеотидами, а третий является спаренным нуклеотидом рядом с выступающим нуклеотидом. Эти концевые три нуклеотида могут быть на 3'-конце антисмысловой нити, 3'-конце смысловой нити, 5'-конце антисмысловой нити и/или 5'-конце антисмысловой нити.

В одном варианте осуществления выступ из 2 нуклеотидов находится на 3'-конце антисмысловой нити, и между концевыми тремя нуклеотидами присутствуют две фосфотиоатные межнуклеотидные связи, при этом два из трех нуклеотидов являются выступающими нуклеотидами, а третий нуклеотид является спаренным нуклеотидом рядом с выступающим нуклеотидом. Необязательно, средство для RNAi может дополнительно иметь две фосфотиоатные межнуклеотидные связи между концевыми тремя нуклеотидами как на 5'-конце смысловой нити, так и на 5'-конце антисмысловой нити.

В одном варианте осуществления средство для RNAi содержит несовпадение(несовпадения) с мишенью в дуплексе или их комбинации. Несовпадение может встречаться в выступающем участке или дуплексном участке. Пары оснований можно выстраивать, исходя из их склонности содействовать диссоциации или плавлению (*например*, по свободной энергии ассоциации или диссоциации определенного спаривания, наиболее простым подходом является изучение пар по отдельным парам оснований, хотя можно также выполнить анализ следующей соседней пары или подобный). В плане содействия диссоциации: A:U более предпочтительна, чем G:C; G:U более предпочтительна, чем G:C; а I:C более предпочтительна, чем G:C (I=инозин). Несовпадения, *например* неканонические или отличные от канонических типы спаривания (которые описаны в других частях данного документа), более предпочтительны, чем канонические типы спаривания (A:T, A:U, G:C); и типы спаривания, которые включают универсальные основания, более предпочтительны, чем канонические типы спаривания.

В одном варианте осуществления средство для RNAi содержит по меньшей мере одну из первых 1, 2, 3, 4 или 5 пар оснований в дуплексных участках от 5'-конца антисмысловой нити, независимо выбранную из группы, состоящей из A:U, G:U, I:C и

несовпадающих пар, *например*, неканонических или отличных от канонических типов спаривания или типов спаривания, которые включает универсальные основания, для содействия диссоциации антисмысловой нити на 5'-конце дуплекса.

В одном варианте осуществления нуклеотид в 1 положении в дуплексном участке от 5'-конца в антисмысловой нити выбран из группы, состоящей из A, dA, dU, U и dT. В качестве альтернативы, по меньшей мере одна из первых 1, 2 или 3 пар оснований в дуплексном участке от 5'-конца антисмысловой нити является парой оснований AU. Например, первая пара оснований в дуплексном участке от 5'-конца антисмысловой нити является парой оснований AU.

В одном варианте осуществления последовательность смысловой нити может быть представлена формулой (I):



где

каждая из i и j независимо равняется 0 или 1;

каждая из p и q независимо равняется 0-6;

каждая N_a независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 модифицированных нуклеотидов, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два модифицированных различными способами нуклеотида;

каждая N_b независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 модифицированных нуклеотидов;

каждая n_p и n_q независимо представляет собой выступающий нуклеотид;

где N_b и Y имеют неодинаковую модификацию; и

каждая из XXX, YYY и ZZZ независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов. Предпочтительно, в YYY все нуклеотиды 2'-F-модифицированы.

В одном варианте осуществления N_a и/или N_b имеет модификации чередующегося паттерна.

В одном варианте осуществления мотив YYY находится в сайте расщепления смысловой нити или рядом с ним. Например, если средство для RNAi содержит дуплексный участок, составляющий 17-23 нуклеотида в длину, то мотив YYY может находиться в сайте расщепления или вблизи него (*например*, может находиться в положениях 6, 7, 8, 7, 8, 9, 8, 9, 10, 9, 10, 11, 10, 11, 12 или 11, 12, 13) в смысловой нити, при этом отсчет начинается с 1^{го} нуклеотида от 5'-конца или, необязательно, отсчет начинается с 1^{го} спаренного нуклеотида в дуплексном участке от 5'-конца.

В одном варианте осуществления i равняется 1, а j равняется 0, или i равняется 0, а j равняется 1, или как i , так и j равняются 1. Смысловая нить, таким образом, может быть представлена следующими формулами:

5' n_p-N_a-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Ib);

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_a-n_q 3' (Ic); или

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Id).

В тех случаях, когда смысловая нить представлена формулой (Ib), N_b

- 5 представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждая N_a независимо может представлять собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

В тех случаях, когда смысловая нить представлена формулой (Ic), N_b

- 10 представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждая N_a независимо может представлять собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

В тех случаях, когда смысловая нить представлена формулой (Id), каждая N_b

- 15 независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Предпочтительно, N_b равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Каждая N_a независимо может представлять собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

- 20 Каждая из X, Y и Z может быть одинаковой или отличной от остальных.

В других вариантах осуществления i равняется 0, а j равняется 0, и смысловая нить может быть представлена формулой

5' n_p-N_a-YYY- N_a-n_q 3' (Ia).

В тех случаях, когда смысловая нить представлена формулой (Ia), каждая N_a

- 25 независимо может представлять собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

В одном варианте осуществления последовательность антисмысловой нити RNA_i может быть представлена формулой (II):

5' n_q'-N_a'-(Z'Z'Z')_k-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(X'X'X')_l-N_a'-n_p' 3' (II),

- 30 где

каждая из k и l независимо равняется 0 или 1;

каждая из p' и q' независимо равняется 0-6;

каждая N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную

последовательность, содержащую 0-25 модифицированных нуклеотидов, при этом

- 35 каждая последовательность содержит по меньшей мере два модифицированных различными способами нуклеотида;

каждая N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 модифицированных нуклеотидов;

каждая n_p' и n_q' независимо представляет собой выступающий нуклеотид;
где N_b' и Y' имеют неодинаковую модификацию;

и

каждая из $X'X'X'$, $Y'Y'Y'$ и $Z'Z'Z'$ независимо представляет собой один мотив из
5 трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов.

В одном варианте осуществления N_a' и/или N_b' имеет модификации
чередующегося паттерна.

Мотив $Y'Y'Y'$ находится в сайте расщепления антисмысловой нити или рядом с
ним. Например, если средство для RNAi содержит дуплексный участок, составляющий
10 17-23 нуклеотида в длину, то мотив $Y'Y'Y'$ может находиться в положениях 9, 10, 11;
10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14 или 13, 14, 15 антисмысловой нити, при этом отсчет
начинается с 1^{го} нуклеотида от 5'-конца или, необязательно, отсчет начинается с 1^{го}
спаренного нуклеотида в дуплексном участке от 5'-конца. Предпочтительно, мотив
 $Y'Y'Y'$ находится в положениях 11, 12, 13.

15 В одном варианте осуществления в мотиве $Y'Y'Y'$ все нуклеотиды 2'-ОМе-
модифицированы.

В одном варианте осуществления k равняется 1, а l равняется 0, или k равняется
0, а l равняется 1, или как k , так и l равняется 1.

Антисмысловая нить, таким образом, может быть представлена следующими
20 формулами:

$5' n_q'-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-n_p', 3' \quad (\text{IIb});$

$5' n_q'-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-n_p', 3' \quad (\text{IIc});$ или

$5' n_q'-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-N_a'-n_p', 3' \quad (\text{IIId}).$

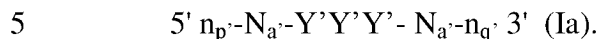
В тех случаях, когда антисмысловая нить представлена формулой (IIb), N_b'
25 представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-
10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждая N_a' независимо
представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15
или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

В тех случаях, когда антисмысловая нить представлена как формула (IIc), N_b'
30 представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-
10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждая N_a' независимо
представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15
или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

В тех случаях, когда антисмысловая нить представлена как формула (IIId),
35 каждая N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность,
содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов.
Каждая N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность,

содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов. Предпочтительно, N_b равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В других вариантах осуществления k равняется 0, а l равняется 0, и антисмысловая нить может быть представлена формулой



В тех случаях, когда антисмысловая нить представлена как формула (IIa), каждая N_a независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Каждая из X' , Y' и Z' может быть одинаковой или отличной от остальных.

10 Каждый нуклеотид смысловой нити и антисмысловой нити независимо может быть модифицирован LNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтилом, 2'-О-метилом, 2'-О-аллилом, 2'-С-аллилом, 2'-гидроксилом или 2'-фтором. Например, каждый нуклеотид смысловой нити и антисмысловой нити независимо модифицирован 2'-О-метилом или 2'-фтором. Каждая X , Y , Z , X' , Y' и Z' , в частности, может представлять собой 2'-О-метил-модификацию или 2'-фтор-модификацию.

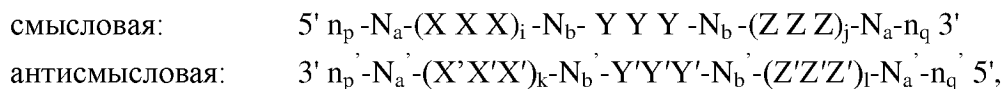
15 В одном варианте осуществления смысловая нить средства для RNAi может содержать мотив YYY, находящийся в 9, 10 и 11 положениях нити, в тех случаях, когда дуплексный участок составляет 21 нуклеотид, при этом отсчет начинается с 1^{го} нуклеотида от 5'-конца или, необязательно, отсчет начинается с 1^{го} спаренного нуклеотида в дуплексном участке от 5'-конца; и Y представляет собой 2'-F-модификацию. Смысловая нить может дополнительно содержать мотив XXX или мотивы ZZZ в качестве фланкирующих модификаций на противоположном конце дуплексного участка; и каждый из XXX и ZZZ независимо представляет собой 2'-ОМе-модификацию или 2'-F-модификацию.

25 В одном варианте осуществления антисмысловая нить может содержать мотив Y'Y'Y', находящийся в положениях 11, 12, 13 нити, при этом отсчет начинается с 1^{го} нуклеотида от 5'-конца или, необязательно, отсчет начинается с 1^{го} спаренного нуклеотида в дуплексном участке от 5'-конца; и Y' представляет собой 2'-О-метил-модификацию. Антисмысловая нить может дополнительно содержать мотив X'X'X' или мотивы Z'Z'Z' в качестве фланкирующих модификаций на противоположном конце дуплексного участка; и каждый из X'X'X' и Z'Z'Z' независимо представляет собой 2'-ОМе-модификацию или 2'-F-модификацию.

30 Смысловая нить, представленная любой из вышеприведенных формул (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), образует дуплекс с антисмысловой нитью, представленной любой из формул (IIa), (IIb), (IIc) и (IId), соответственно.

Соответственно, средства для RNAi для применения в способах согласно настоящему изобретению могут содержать смысловую нить и антисмысловую нить,

при этом каждая нить содержит от 14 до 30 нуклеотидов, дуплекс для RNAi, представленный формулой (III):



5 (III),

где

каждая из i, j, k и l независимо равняется 0 или 1;

каждая из p, p', q и q' независимо равняется 0-6;

каждая N_a и N_a' независимо представляют собой олигонуклеотидную

10 последовательность, содержащую 0-25 модифицированных нуклеотидов, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два модифицированных различными способами нуклеотида;

каждая N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 модифицированных нуклеотидов;

15 где

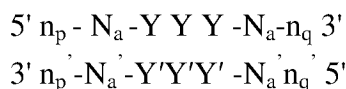
каждая n_p', n_p, n_q' и n_q , каждая из которых может присутствовать или отсутствовать, независимо представляет собой выступающий нуклеотид; и

каждая из XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных

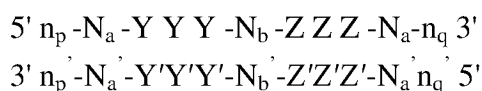
20 нуклеотидов.

В одном варианте осуществления i равняется 0, а j равняется 0; или i равняется 1, а j равняется 0; или i равняется 0, а j равняется 1; или как i , так и j равняются 0; или как i , так и j равняются 1. В другом варианте осуществления k равняется 0, а l равняется 0; или k равняется 1, а l равняется 0; k равняется 0, а l равняется 1; или как k , так и l равняется 0; или как k , так и l равняется 1.

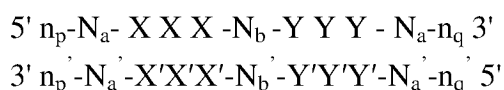
25 Иллюстративные комбинации смысловой нити и антисмысловой нити, образующих дуплекс для RNAi, включают формулы, приведенные ниже:



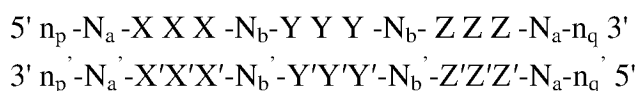
30 (IIIa),



(IIIb),



35 (IIIc),



(III_d).

В тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (III_a), каждая N_a независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

5 В тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (III_b), каждая N_b независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 1-10, 1-7, 1-5 или 1-4 модифицированных нуклеотида. Каждая N_a независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

10 В тех случаях, когда средство для RNAi представлено как формула (III_c), каждая N_b, N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждая N_a независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

15 В тех случаях, когда средство для RNAi представлено в качестве формулы (III_d), каждая N_b, N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждая N_a, N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов. Каждая из N_a, N_a', N_b и N_b' независимо содержит модификации чередующегося паттерна.

Каждая из X, Y и Z в формулах (III), (III_a), (III_b), (III_c) и (III_d) может быть одинаковой или отличной от остальных.

25 В тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (III), (III_a), (III_b), (III_c) и (III_d), по меньшей мере один из нуклеотидов Y может образовывать пару оснований с одним из нуклеотидов Y'. В качестве альтернативы, по меньшей мере два из нуклеотидов Y образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Y'; или все три из нуклеотидов Y образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Y'.

30 В тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (III_b) или (III_d), по меньшей мере один из нуклеотидов Z может образовывать пару оснований с одним из нуклеотидов Z'. В качестве альтернативы, по меньшей мере два из нуклеотидов Z образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Z'; или все три из нуклеотидов Z образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Z'.

35 В тех случаях, когда средство для RNAi представлено в качестве формулы (III_c) или (III_d), по меньшей мере один из нуклеотидов X может образовывать пару оснований с одним из нуклеотидов X'. В качестве альтернативы, по меньшей мере два

из нуклеотидов X образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами X'; или все три из нуклеотидов X образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами X'.

5 В одном варианте осуществления модификация нуклеотида Y отличается от модификации нуклеотида Y', модификация нуклеотида Z отличается от модификации нуклеотида Z', и/или модификация нуклеотида X отличается от модификации нуклеотида X'.

10 В одном варианте осуществления в тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (III_d), модификациями N_a являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификации. В другом варианте осуществления в тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (III_d), модификациями N_a являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификации, и $n_{p'} > 0$, и по меньшей мере один $n_{p'}$ соединен с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи. В еще другом варианте осуществления в тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (III_d), модификациями N_a являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификации, $n_{p'} > 0$, и по меньшей мере один $n_{p'}$ соединен с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи, а смысловая нить конъюгирована с одним или несколькими производными GalNAc, присоединенными посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера. В другом варианте осуществления в тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (III_d), модификациями N_a являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификации, $n_{p'} > 0$, и по меньшей мере один $n_{p'}$ соединен с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи, смысловая нить содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную связь, и смысловая нить конъюгирована с одним или несколькими производными GalNAc, присоединенными посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

25 В одном варианте осуществления в тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (III_a), модификациями N_a являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификации, $n_{p'} > 0$, и по меньшей мере один $n_{p'}$ соединен с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи, смысловая нить содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную связь, и смысловая нить конъюгирована с одним или несколькими производными GalNAc, присоединенными посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

30 В одном варианте осуществления средство для RNAi является мультимером, содержащим по меньшей мере два дуплекса, представленных формулой (III), (III_a), (III_b), (III_c) и (III_d), где дуплексы соединены линкером. Линкер может быть расщепляемым или нерасщепляемым. Необязательно, мультимер дополнительно содержит лиганд. Каждый из дуплексов может быть нацелен на один и тот же ген или

на два различных гена или каждый из дуплексов может быть нацелен на один и тот же ген в двух различных целевых сайтах.

В одном варианте осуществления средство для RNAi является мультимером, содержащим три, четыре, пять, шесть или более дуплексов, представленных формулой (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId), где дуплексы соединены линкером. Линкер может быть расщепляемым или нерасщепляемым. Необязательно, мультимер дополнительно содержит лиганд. Каждый из дуплексов может быть нацелен на один и тот же ген или на два различных гена или каждый из дуплексов может быть нацелен на один и тот же ген в двух различных целевых сайтах.

В одном варианте осуществления два средства для RNAi, представленные формулой (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId), соединены друг с другом на 5'-конце, и один или оба 3'-конца необязательно конъюгированы с лигандом. Каждое из средств может быть нацелено на один и тот же ген или на два различных гена или каждое из средств может быть нацелено на один и тот же ген в двух различных целевых сайтах.

В различных публикациях описаны мультимерные средства для RNAi, которые можно применять в способах согласно настоящему изобретению. Такие публикации включают WO2007/091269, патент США № 7858769, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 и WO2011/031520, полное содержание которых, таким образом, включено в данный документ при помощи ссылки.

Средство для RNAi, содержащее один или нескольких углеводных фрагментов, конъюгированных со средством для RNAi, может улучшать одно или несколько свойств средства для RNAi. Во многих случаях углеводный фрагмент будет прикреплен к модифицированной субъединице средства для RNAi. Например, рибозный сахар одной или нескольких рибонуклеотидных субъединиц средства, представляющего собой dsRNA, можно замещать другими фрагментами, *например*, отличным от углевода (предпочтительно циклическим) носителем, к которому присоединен углеводный лиганд. Рибонуклеотидную субъединицу, в которой рибозный сахар субъединицы был замещен таким образом, называют в данном документе субъединицей с модификацией-замещением рибозы (RRMS). Циклический носитель может быть карбоциклической кольцевой системой, *т. е.* все атомы в кольце являются атомами углерода, или гетероциклической кольцевой системой, *т. е.* один или несколько атомов в кольце могут быть гетероатомами, *например*, азотом, кислородом, серой. Циклический носитель может быть моноциклической кольцевой системой или может содержать два или более колец, *например*, конденсированные кольца. Циклический носитель может быть полностью насыщенной кольцевой системой или он может содержать одну или несколько двойных связей.

Лиганд может быть присоединен к полинуклеотиду через носитель. Носители включают (i) по меньшей мере одну “точку присоединения к остову”, предпочтительно

две “точки присоединения к остову” и (ii) по меньшей мере одну “связывающую точку присоединения”. Выражение “точка присоединения к остову”, используемое в данном документе, означает функциональную группу, *например*, гидроксильную группу, или, как правило, связь, доступную для введения носителя в остов и которая подходит для этого, *например*, фосфат или модифицированный фосфат, *например*, серосодержащий остов рибонуклеиновой кислоты. Выражение “связывающая точка присоединения” (ТАР) в некоторых вариантах осуществления означает входящий в кольцо атом циклического носителя, *например*, атом углерода или гетероатом (отличный от атома, который обеспечивает точку присоединения к остову), с которым связывается выбранный фрагмент. Фрагмент может быть, *например*, углеводом, *например*, моносахаридом, дисахаридом, трисахаридом, тетрасахаридом, олигосахаридом и полисахаридом. Необязательно, выбранный фрагмент соединен промежуточной связью с циклическим носителем. Таким образом, циклический носитель будет часто включать функциональную группу, *например* аминогруппу, или, как правило, обеспечивать связь, которая подходит для введения или связывания другого химического структурного элемента, *например* лиганда, с составным кольцом.

Средства для RNAi можно конъюгировать с лигандом через носитель, где носитель может быть циклической группой или ациклической группой; предпочтительно, циклическая группа выбрана из пирролидинила, пиразолинила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, [1,3]-диоксолана, оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, хиноксалинила, пиридазинонила, тетрагидрофурила и декалина; предпочтительно, ациклическая группа выбрана из остова, представляющего собой сериол, или остова, представляющего собой диэтаноламин.

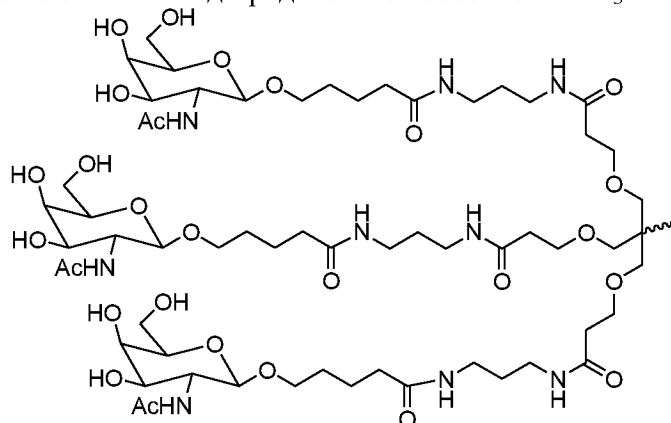
В определенных конкретных вариантах осуществления средством для RNAi для применения в способах согласно настоящему изобретению является средство, выбранное из группы, состоящей из средств, перечисленных в таблице 1 и таблице 2.

Такие средства могут дополнительно содержать лиганд.

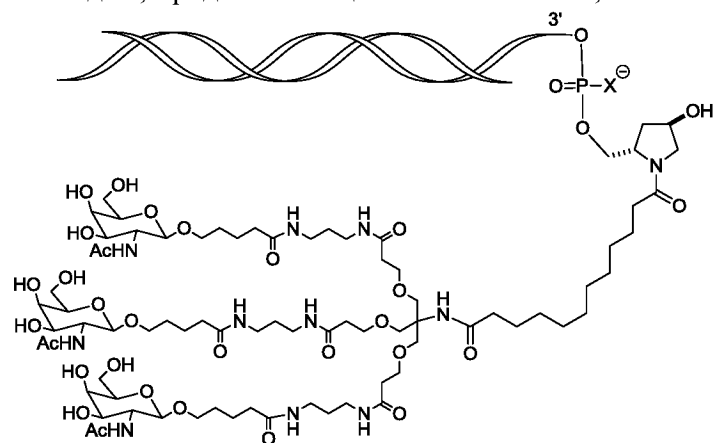
A. Лиганды

Средства, представляющие собой двухцепочечную РНК (dsRNA), согласно настоящему изобретению необязательно могут быть конъюгированы с одним или несколькими лигандами. Лиганд может быть присоединен к смысловой нити, антисмысловой нити или обеим нитям на 3'-конце, 5'-конце или обоих концах. К примеру, лиганд может быть конъюгирован со смысловой нитью. В предпочтительных вариантах осуществления лиганд конъюгирован с 3'-концом смысловой нити. В одном предпочтительном варианте осуществления лиганд является лигандом,

представляющим собой GalNAc. В особенно предпочтительных вариантах осуществления лиганд представляет собой GalNAc₃:



В некоторых вариантах осуществления лиганд, *например*, лиганд, представляющий собой GalNAc, присоединен к 3'-концу средства для RNAi. В одном варианте осуществления средство для RNAi конъюгировано с лигандом, *например*, лигандом, представляющим собой GalNAc, как показано на следующей схеме:



где X представляет собой O или S. В одном варианте осуществления X представляет собой O.

Широкий спектр структурных элементов может быть соединен со средствами для RNAi согласно настоящему изобретению. Предпочтительными фрагментами являются лиганды, которые соединены, предпочтительно ковалентно, либо непосредственно, либо опосредованно через промежуточный связывающий фрагмент.

В предпочтительных вариантах осуществления лиганд изменяет распределение, нацеливание или время существования молекулы, в которую он введен. В предпочтительных вариантах осуществления лиганд обеспечивает повышенную аффинность в отношении выбранной мишени, *например*, молекулы, клетки или типа клеток, компартмента, рецептора, *например*, клеточного компартмента или части органа, ткани, органа или участка тела, *например*, по сравнению с видами, у которых отсутствует такой лиганд. Лиганды, обеспечивающие повышенную аффинность в отношении выбранной мишени, также называют нацеливающими лигандами.

Некоторые лиганды могут иметь эндосомолитические свойства.

Эндосомолитические лиганды способствуют лизису эндосомы и/или транспорту композиции согласно настоящему изобретению или ее компонентов из эндосомы в цитоплазму клетки. Эндосомолитический лиганд может представлять собой

5 полианионный пептид или пептидомиметик, который проявляет pH-зависимую мембранную активность и фузогенность. В одном варианте осуществления эндосомолитический лиганд принимает активную конформацию при эндосомальном pH. "Активная" конформация является такой конформацией, при которой эндосомолитический лиганд способствует лизису эндосомы и/или транспорту

10 композиции согласно настоящему изобретению или ее компонентов из эндосомы в цитоплазму клетки. Иллюстративные эндосомолитические лиганды включают пептид GALA (Subbarao *et al.*, *Biochemistry*, 1987, 26: 2964-2972), пептид EALA (Vogel *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 1581-1586) и их производные (Turk *et al.*, *Biochem. Biophys. Acta*, 2002, 1559: 56-68). В одном варианте осуществления эндосомолитический

15 компонент может содержать химическую группу (*например*, аминокислоту), которая будет претерпевать изменения в заряде или протонировании в ответ на изменения pH. Эндосомолитический компонент может быть линейным или разветвленным.

Лиганды могут улучшать транспортировку, гибридизацию и свойства специфичности и могут также улучшать устойчивость к нуклеазам полученных

20 естественных или модифицированных олигонуклеотидов или полимерной молекулы, содержащих любую комбинацию мономеров, описанных в данном документе, и/или естественных или модифицированных рибонуклеотидов.

Лиганды, как правило, могут включать терапевтические модификаторы, *например*, для усиления поглощения; диагностические соединения или "репортерные"

25 группы, *например*, для отслеживания распределения; перекрестносшивающие средства и придающие устойчивость к нуклеазам фрагменты. Общие примеры включают липиды, стероиды, витамины, сахара, белки, пептиды, полиамины и миметики пептидов.

Лиганды могут включать вещество, встречающееся в природе, такое как белок

30 (*например*, сывороточный альбумин человека (HSA), липопротеин низкой плотности (LDL), липопротеин высокой плотности (HDL) или глобулин); углевод (*например*, декстран, пуллулан, хитин, хитозан, инулин, циклодекстрин или гиалуроновая кислота) или липид. Лиганд также может быть рекомбинантной или синтетической молекулой, такой как синтетический полимер, *например*, синтетическая полиаминокислота,

35 олигонуклеотид (*например*, аптамер). Примеры полиаминокислот включают полиаминокислоту, представляющую собой полилизин (PLL), поли-L-аспарагиновую кислоту, поли-L-глутаминовую кислоту, сополимер стирола и ангидрида малеиновой кислоты, сополимер L-лактида и гликолида, сополимер дивинилового эфира и

малеинового ангидрида, N-(2-гидроксипропил)меакриламидный сополимер (НМРА), полиэтиленгликоль (PEG), поливиниловый спирт (PVA), полиуретан, поли(2-этилакриловую кислоту), N-изопропилакриламидные полимеры или полифосфазин.

Примеры полиаминов включают: полиэтиленмин, полилизин (PLL), спермин,

- 5 спермидин, полиамин, псевдопептид-полиамин, полиамин-пептидомиметик, полиамин-дендример, аргинин, амидин, протамин, катионный липид, катионный порфирин, четвертичную соль полиамина или альфа-спиральный пептид.

Лиганды также включают нацеливающие группы, *например*, нацеливающее на клетку или ткань средство, *например*, лектин, гликопротеин, липид или белок,

- 10 *например*, антитело, которое связывается с определенным клеточным типом, таким как клетка почки. Нацеливающей группой могут быть тиреотропин, меланотропин, лектин, гликопротеин, поверхностный белок А, углевод-муцин, поливалентная лактоза, поливалентная галактоза, N-ацетилгалактозамин, N-ацетилглюкозамин, поливалентная манноза, поливалентная фукоза, гликозилированные полиаминокислоты,
- 15 поливалентная галактоза, трансферрин, бисфосфонат, полиглутамат, полиаспартат, липид, холестерин, стероид, желчная кислота, фолат, витамин B12, биотин, RGD-пептид, миметик RGD-пептида или аптамер.

Другие примеры лигандов включают красители, интеркалирующие средства (*например*, акридины), сшивающие средства (*например*, псорален, митомицин С),

- 20 порфирины (TPPC4, тексафирин, сапфирин), полициклические ароматические углеводороды (*например*, феназин, дигидрофеназин), искусственные эндонуклеазы или хелатор (*например*, EDTA), липофильные молекулы, *например*, холестерин, холевую кислоту, адамантануксусную кислоту, 1-пиренмасляную кислоту, дигидротестостерон, 1,3-бис-О(гексадецил)глицерин, геранилоксигексильную группу, гексадецил-глицерин,
- 25 борнеол, ментол, 1,3-пропандиол, гептадецильную группу, пальмитиновую кислоту, миристиновую кислоту, О3-(олеоил)литохолевую кислоту, О3-(олеоил)холеновую кислоту, диметокситритил или феноксазин и пептидные конъюгаты (*например*, пептид antennapedia, Tat-пептид), алкилирующие средства, фосфат, аминок, меркапто, PEG (*например*, PEG-40K), MPEG, [MPEG]₂, полиамино, алкил, замещенный алкил,
- 30 меченные радиоизотопом маркеры, ферменты, гаптены (*например*, биотин), помощники транспорта/всасывания (*например*, аспирин, витамин Е, фолиевую кислоту), синтетические рибонуклеотиды (*например*, имидазол, бисимидазол, гистамин, имидазольные кластеры, конъюгаты акридин-имидазол, комплекс Eu3+ тетраазамакроциклы), динитрофенил, HRP или AP.

- 35 Лигандами могут быть белки, *например* гликопротеины, или пептиды, *например* молекулы со специфической аффинностью в отношении ко-лиганда, или антитела, *например* антитело, которое связывается с определенным клеточным типом, таким как раковая клетка, эндотелиальная клетка или костная клетка. Лиганды могут также

включать гормоны и рецепторы гормонов. Они также могут включать отличные от пептидов виды, такие как липиды, лектины, углеводы, витамины, кофакторы, поливалентную глюкозу, поливалентную галактозу, N-ацетилгалактозамин, N-ацетилглюкозамин, поливалентную маннозу, поливалентную фукозу или аптамеры.

- 5 Лигандом, например, может быть липополисахарид, активатор MAP-киназы p38 или активатор NF-κB.

Лигандом может быть вещество, *например*, лекарственное средство, которое может увеличивать поглощение средства, представляющего собой иРНК, клеткой, например, путем разрушения цитоскелета клетки, *например*, путем разрушения
10 микротрубочек, микрофиламентов и/или промежуточных филаментов клетки. Лекарственным средством, например, может быть таксон, винкристин, винбластин, цитохалазин, нокадазол, яплакинолид, латрункулин А, фаллоидин, свинголид А, инданоцин или миосервин.

Лиганд может увеличивать поглощение олигонуклеотида клеткой, например, путем активации воспалительной реакции. Иллюстративные лиганды, которые будут
15 обладать таким действием, включают фактор некроза опухолей альфа (TNF-альфа), интерлейкин-1-бета или гамма интерферон.

В одном аспекте лиганд является липидом или липидной молекулой. Такие липиды или липидные молекулы предпочтительно связываются с сывороточным
20 белком, *например*, сывороточным альбумином человека (HSA). Связывающийся с HSA лиганд делает возможным распределение конъюгата в целевой ткани, *например*, отличной от ткани почек целевой ткани организма. Например, целевой тканью может быть печень, в том числе паренхиматозные клетки печени. Также в качестве лигандов можно использовать другие молекулы, которые могут связываться с HSA. Например,
25 можно использовать напроксен или аспирин. Липид или липидный лиганд может (а) увеличивать устойчивость к разрушению конъюгата, (b) увеличивать нацеливание или транспорт в целевую клетку или клеточную мембрану и/или (с) может быть использован для корректировки связывания с сывороточным белком, *например*, HSA.

Липидный лиганд можно применять для модулирования, *например*,
30 регулирования связывания конъюгата с целевой тканью. Например, менее вероятно, что липид или липидный лиганд, который связывается с HSA более сильно, будет нацеливаться на почки и, таким образом, менее вероятно, что он будет выводиться из организма. Липид или липидный лиганд, которые связываются с HSA менее сильно, можно применять для нацеливания конъюгата на почки.

35 В предпочтительном варианте осуществления липидный лиганд связывается с HSA. Предпочтительно, он связывается с HSA с достаточной аффинностью, так что конъюгат будет предпочтительно распределяться в ткани, отличной от ткани почек.

Однако, предпочтительно, чтобы аффинность не была настолько сильной, чтобы связывание HSA-лиганд было необратимым.

В другом предпочтительном варианте осуществления липидный лиганд связывается с HSA слабо или вообще не связывается, так что конъюгат

5 предпочтительно будет распределяться в почке. Другие фрагменты, которые нацелены на клетки почек, также можно использовать вместо или в дополнение к липидным лигандам.

В другом аспекте лигандом является фрагмент, *например*, витамин, который поглощается целевой клеткой, *например*, пролиферирующей клеткой. Таковые
10 являются особенно пригодными для лечения нарушений, характеризующихся нежелательной пролиферацией клеток, *например*, злокачественного или доброкачественного типа, *например*, раковых клеток. Иллюстративные витамины включают витамин А, Е и К. Другие иллюстративные витамины включают витамины группы В, *например* фолиевую кислоту, В12, рибофлавин, биотин, пиридоксаль, или
15 другие витамины или питательные вещества, поглощаемые раковыми клетками. Также включены HAS, липопротеин низкой плотности (LDL) и липопротеин высокой плотности (HDL).

В другом аспекте лигандом является средство, обеспечивающее проникновение в клетку, предпочтительно спиральное средство для проникновения в клетку.

20 Предпочтительно, средство является амфипатическим. Иллюстративным средством является пептид, такой как tat или antennopodia. Если средством является пептид, то он может быть модифицированным, включая пептидилмиметик, инвертомеры, отличные от пептидных или псевдопептидные связи и применение D-аминокислот. Спиральным средством предпочтительно является альфа-спиральное средство, которое
25 предпочтительно характеризуется липофильной и липофобной фазой.

Лигандом может быть пептид или пептидомиметик. Пептидомиметик (также называемый в данном документе олигопептидомиметиком) является молекулой, способной сворачиваться в определенную трехмерную структуру, подобную естественному пептиду. Фрагмент, представляющий собой пептид или

30 пептидомиметик, может составлять примерно 5-50 аминокислот в длину, *например*, примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 аминокислот в длину. Пептидом или пептидомиметиком, *например*, может быть пептид, обеспечивающий проникновение в клетку, катионный пептид, амфипатический пептид или гидрофобный пептид (*например*, состоящий главным образом из Tyr, Trp или Phe). Фрагментом,
35 представляющим собой пептид, может быть пептид-дендример, стерически затрудненный пептид или перекрестно сшитый пептид. В другом альтернативном варианте фрагмент, представляющий собой пептид, может включать гидрофобную последовательность, контролирующую перенос через мембрану (MTS).

Иллюстративный содержащий гидрофобную MTS пептид является RFGF с аминокислотной последовательностью AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO: 1). RFGF-аналог (*например*, аминокислотная последовательность AALLPVLLAAP (SEQ ID NO: 2)), содержащий гидрофобную MTS, также может быть нацеливающим

5 фрагментом. Фрагмент, представляющий собой пептид, может быть “доставляющим” пептидом, который может переносить большие полярные молекулы, в том числе пептиды, олигонуклеотиды и белки, через клеточные мембраны. Например, как было обнаружено, последовательности из Tat-белка HIV (GRKKRRQRRRPPQ (SEQ ID NO: 3)) и белка Antennapedia Drosophila (RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO: 4))

10 способны функционировать в качестве доставляющих пептидов. Пептид или пептидомиметик могут кодироваться случайными последовательностями ДНК, как, например, пептид, идентифицированный из библиотеки фагового дисплея или комбинаторной библиотеки “одна гранула-одно соединение” (OBOC) (Lam *et al.*, *Nature*, 354:82-84, 1991). Предпочтительно, пептид или пептидомиметик, связанный со

15 средством, представляющим собой иРНК, посредством введенной мономерной единицы, представляет собой нацеливающий на клетку пептид, такой как содержащий аргинин-глицин-аспарагиновую кислоту (RGD) пептид или RGD-миметик. Фрагмент, представляющий собой пептид, может характеризоваться длиной в пределах от

20 примерно 5 аминокислот до примерно 40 аминокислот. Фрагменты, представляющие собой пептиды, могут характеризоваться структурной модификацией, такой как для повышения стабильности или управления конформационными свойствами. Можно использовать любую из структурных модификаций, описанных ниже. Фрагмент, представляющий собой RGD-пептид, можно использовать для нацеливания на

25 опухолевую клетку, такую как эндотелиальная опухолевая клетка или опухолевая клетка рака молочной железы (Zitzmann *et al.*, *Cancer Res.*, 62:5139-43, 2002). RGD-пептид может способствовать нацеливанию средства, представляющего собой иРНК, на опухоли ряда других тканей, в том числе легкого, почки, селезенки или печени (Aoki *et al.*, *Cancer Gene Therapy* 8:783-787, 2001). Предпочтительно, RGD-пептид будет способствовать нацеливанию средства, представляющего собой иРНК, на почку.

30 RGD-пептид может быть линейным или циклическим и может быть модифицированным, *например* гликозилированным или метилированным, для способствования нацеливанию на специфические ткани. Например, гликозилированный RGD-пептид может доставлять средство, представляющее собой иРНК, к опухолевой клетке, экспрессирующей $\alpha_v\beta_3$ (Haubner *et al.*, *Jour. Nucl. Med.*,

35 42:326-336, 2001). Можно использовать пептиды, которые нацелены на маркеры, которыми обогащены пролиферирующие клетки. Например, содержащие RGD пептиды и пептидомиметики могут быть нацелены на раковые клетки, в частности, клетки, на поверхности которых присутствует интегрин. Таким образом, можно

применять RGD-пептиды, циклические пептиды, содержащие RGD, RGD-пептиды, которые включают D-аминокислоты, а также синтетические RGD-миметики. В дополнение к RGD можно использовать другие фрагменты, которые нацелены на лиганд интегрин. Как правило, такие лиганды можно использовать для контроля пролифилерации клеток и ангиогенеза. Предпочтительные конъюгаты с таким типом лиганда нацелены на PECAM-1, VEGF или другой раковый ген, *например*, раковый ген, описанный в данном документе.

“Пептид, обеспечивающий проникновение в клетку” способен проникать в клетку, *например*, микробную клетку, такую как бактериальная или грибная клетка, или клетку млекопитающего, такую как клетка человека. Пептидом, проникающим в микробную клетку, например, может быть α -спиральный линейный пептид (*например*, LL-37 или Secorin P1), содержащий дисульфидную связь пептид (*например*, α -дефенсин, β -дефенсин или бактенецин), или пептид, содержащий только одну или две преобладающие аминокислоты (*например*, PR-39 или индолицидин). Пептид, обеспечивающий проникновение в клетку, также может включать клеточный сигнал внутриядерной локализации (NLS). Например, пептидом, обеспечивающим проникновение в клетку, может быть двухкомпонентный амфипатический пептид, такой как MPG, который получен из домена слитого пептида gp41 HIV-1 и NLS из большого Т-антигена SV40 (Simeoni et al., Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003).

В одном варианте осуществления нацеливающим пептидом может быть амфипатический α -спиральный пептид. Иллюстративные амфипатические α -спиральные пептиды включают, без ограничений, цекропины, ликотоксины, парадоксины, буфорин, CPF, бомбинин-подобный пептид (BLP), кателицидины, цератотоксины, пептиды *S. clava*, кишечные антимикробные пептиды миксины (HFIAP), магаинины, бревинины-2, дермасептины, меллитины, плеуроцидины, пептиды H₂A, пептиды Xenopus, эскулентины-1 и цаерины. Некоторое количество факторов предпочтительно будет рассматриваться для поддержания целостности стабильности спирали. Например, будут использовать максимальное количество стабилизирующих спираль остатков (*например*, leu, ala или lys) и будут использовать минимальное количество дестабилизирующих спираль остатков (*например*, пролин или циклические мономерные единицы). Будет рассматриваться кэппирующий остаток (*например*, Gly, представляющий собой иллюстративный N-кэппирующий остаток), и/или будет использоваться С-концевое амидирование для обеспечения дополнительной Н-связи для стабилизации спирали. Образование солевых мостиков между остатками с противоположными зарядами, разделенными $i \pm 3$ или $i \pm 4$ положениями, может обеспечивать стабильность. Например, катионные остатки, такие как лизин, аргинин, гомоаргинин, орнитин или гистидин, могут образовывать солевые мостики с анионными остатками, глутаматом или аспартатом.

Лиганды, представляющие собой пептиды и пептидомиметики, включают те пептиды, которые имеют природное происхождение или модифицированы, *например*, D- или L- пептиды; α -, β - или γ -пептиды; пептиды с N-метилом; азапептиды; пептиды с одним или несколькими амидами, *т. е.* пептиды со связями, замещенными одним или несколькими из мочевины, тиомочевины, карбамата или связями сульфонилмочевины; или циклические пептиды.

Нацеливающим лигандом может быть любой лиганд, который способен нацеливаться на специфический рецептор. Примерами являются: фолат, GalNAc, галактоза, манноза, манноза-6P, кластеры сахаров, такие как кластер GalNAc, маннозный кластер, галактозный кластер или аптамер. Кластер является комбинацией двух или более единиц сахара. Нацеливающие лиганды также включают лиганды интегринового рецептора, лиганды для хемокинового рецептора, трансферрин, биотин, лиганды серотонинового рецептора, PSMA, эндотелин, GCP II, соматостатин, лиганды LDL и HDL. Лиганды также могут основываться на нуклеиновой кислоте, *например*, аптамер. Аптамер может быть немодифицированным или может иметь любую комбинацию модификаций, раскрытых в данном документе.

Эндосомальные высвобождающие средства включают имидазолы, поли- или олигоимидазолы, PEI, пептиды, фузогенные пептиды, поликарбоксилаты, полиакатионы, скрытые олиго- или поликатионы или анионы, ацетали, полиацетали, кетали/поликетали, ортоэфир, полимеры со скрытыми или не скрытыми катионными или анионными зарядами, дендримеры со скрытыми или не скрытыми катионными или анионными зарядами.

РК-модулятор означает фармакокинетический модулятор. РК-модуляторы включают липофилы, желчные кислоты, стероиды, фосфолипидные аналоги, пептиды, белок-связывающие средства, PEG, витамины и т. д. Иллюстративные РК-модуляторы включают, без ограничения, холестерин, жирные кислоты, холевую кислоту, литохолевую кислоту, диалкил-глицериды, диацил-глицерид, фосфолипиды, сфинголипиды, напроксен, ибупрофен, витамин Е, биотин и т. д. Олигонуклеотиды, которые содержат некоторое количество фосфотиоатных связей, также, как известно, связываются с сывороточным белком, таким образом, короткие олигонуклеотиды, *например*, олигонуклеотиды из примерно 5 оснований, 10 оснований, 15 оснований или 20 оснований, содержащие множество фосфотиоатных связей в остоле, также пригодны в настоящем изобретении в качестве лигандов (*например*, в качестве РК-модулирующих лигандов).

Кроме того, аптамеры, которые связываются с сывороточными компонентами (*например*, сывороточными белками) также пригодны в настоящем изобретении в качестве РК-модулирующих лигандов.

Другие конъюгаты, представляющие собой лиганды, пригодные в настоящем изобретении, описаны в заявках на патент США USSN: 10/916185, поданной 10 августа 2004 г.; USSN: 10/946873, поданной 21 сентября 2004 г.; USSN: 10/833934, поданной 3 августа 2007 г.; USSN: 11/115989, поданной 27 апреля 2005 г., и USSN: 11/944227, поданной 21 ноября 2007 г., которые включены при помощи ссылки в полном объеме для всех целей.

В тех случаях, когда присутствуют два или более лиганда, все лиганды могут обладать одинаковыми свойствами, могут обладать различными свойствами, или некоторые лиганды обладают одинаковыми свойствами, в то время как другие обладают различными свойствами. Например, лиганд может обладать нацеливающими свойствами, обладать эндосомолитической активностью или обладать РК-модулирующими свойствами. В предпочтительном варианте осуществления все лиганды обладают различными свойствами.

Лиганды могут быть соединены с олигонуклеотидами в разных местах, например, на 3'-конце, 5'-конце и/или во внутреннем положении. В предпочтительных вариантах осуществления лиганд присоединен к олигонуклеотидам посредством промежуточного связывающего фрагмента, *например*, носителя, описанного в данном документе. Лиганд или связанный лиганд могут присутствовать на мономере в тех случаях, когда мономер введен в растущую нить. В некоторых вариантах осуществления лиганд может быть введен посредством связывания с мономером-“предшественником” после того, как мономер-“предшественник” был введен в растущую нить. К примеру, мономер, *например*, с амино-концевым связывающим фрагментом (*т. е.* без ассоциированного лиганда), *например*, TAP-(CH₂)_nNH₂ может быть введен в растущую олигонуклеотидную нить. На последующей стадии, *т. е.* после введения мономера-предшественника в нить, лиганд с электрофильной группой, *например* группой сложного пентафторфенилового эфира или альдегидной группой, впоследствии может быть присоединен к мономеру-предшественнику путем связывания электрофильной группы лиганда с концевой нуклеофильной группой связывающего фрагмента мономера-предшественника.

В другом примере может быть введен мономер с химической группой, пригодной для участия в реакциях клик-химии, *например*, связывающий фрагмент/линкер с азидом или алкином на конце. На последующей стадии, *т. е.* после введения мономера-предшественника в нить, лиганд с комплементарной химической группой, *например* алкин или азид, может быть присоединен к мономеру-предшественнику путем связывания алкина и азиды вместе.

Что касается двухцепочечных олигонуклеотидов, то лиганды могут быть присоединены к одной или обоим нитям. В некоторых вариантах осуществления двухцепочечное средство, представляющее собой иРНК, содержит лиганд,

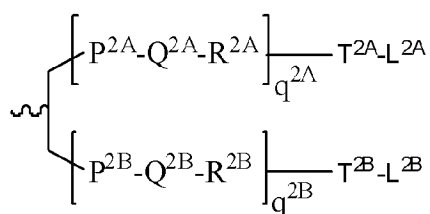
конъюгированный со смысловой нитью. В других вариантах осуществления двухцепочечное средство, представляющее собой иРНК, содержит лиганд, конъюгированный с антисмысловой нитью.

В некоторых вариантах осуществления лиганд может быть конъюгирован с нуклеосооснованиями, фрагментами, представляющими собой сахара, или межнуклеозидными связями молекул нуклеиновых кислот. Конъюгация с пуриновыми нуклеосооснованиями или их производными может происходить в любом положении, в том числе внутрикольцевых и внекольцевых атомов. В некоторых вариантах осуществления 2-, 6-, 7- или 8-положения пуринового нуклеосооснования присоединены к фрагменту конъюгата. Конъюгация с пиримидиновыми нуклеосооснованиями или их производными также может происходить в любом положении. В некоторых вариантах осуществления 2-, 5- и 6-положения пиримидинового основания могут быть замещены фрагментом конъюгата. Конъюгация с фрагментами, представляющими собой сахара, нуклеозидов может происходить при любом атоме углерода. Примеры атомов углерода фрагмента, представляющего собой сахар, который может быть присоединен к фрагменту конъюгата, включают 2', 3' и 5' атомы углерода. 1' положение также может быть присоединено к фрагменту конъюгата, как, например, в абазическом остатке. Межнуклеозидные связи также могут нести фрагменты конъюгата. Что касается фосфоросодержащих связей (*например*, фосфодизфирной, фосфотиоатной, фосфодитиоатной, фосфорамидатной и т. п.), то фрагмент конъюгата может быть присоединен непосредственно к атому фосфора или к атому О, N или S, связанному с атомом фосфора. Что касается амин- или амид-содержащих межнуклеотидных связей (*например*, PNA), фрагмент конъюгата может быть присоединен к атому азота амина или амида или к смежному атому углерода.

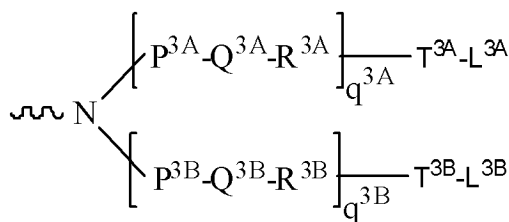
Можно применять любой подходящий в области РНК-интерференции лиганд, хотя лиганд, как правило, представляет собой углевод *например*, моносахарид (такой как GalNAc), дисахарид, трисахарид, тетрасахарид, полисахарид.

Линкеры, посредством которых лиганд конъюгирует с нуклеиновой кислотой, включают те, которые описаны выше. Например, лигандом может быть одно или несколько производных GalNAc (N-ацетилглюкозамина), присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

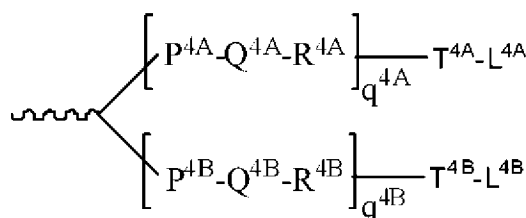
В одном варианте осуществления dsRNA согласно настоящему изобретению конъюгирована с двухвалентными и трехвалентными разветвленными линкерами, включающими структуры, показанные любой из формул (IV) – (VII):



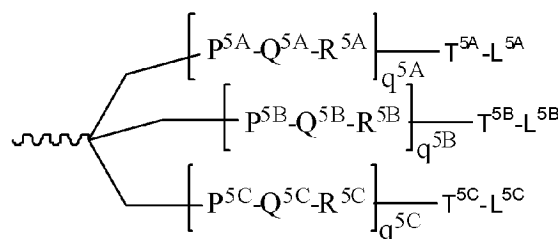
Формула (IV)



Формула (V)



Формула (VI)



Формула (VII)

или

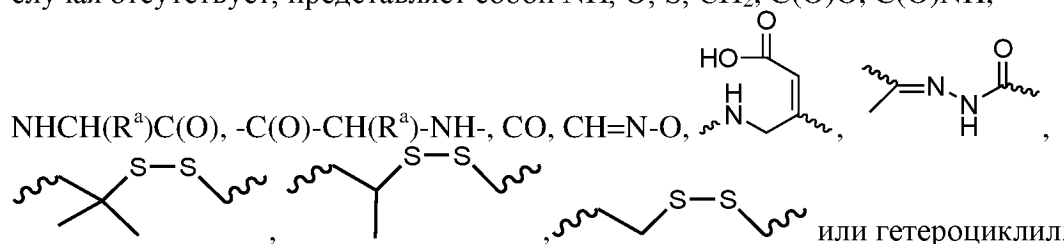
где

$q^{2A}, q^{2B}, q^{3A}, q^{3B}, q^{4A}, q^{4B}, q^{5A}, q^{5B}$ и q^{5C} независимо представляют собой для каждого случая 0-20, и где повторяющиеся единицы могут быть одинаковыми или различными;

каждая из P^{2A} , P^{2B} , P^{3A} , P^{3B} , P^{4A} , P^{4B} , P^{5A} , P^{5B} , P^{5C} , T^{2A} , T^{2B} , T^{3A} , T^{3B} , T^{4A} , T^{4B} , T^{4A} , T^{5B} , T^{5C} независимо для каждого случая отсутствует, переставляет собой CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH₂, CH₂NH или CH₂O;

$Q^{2A}, Q^{2B}, Q^{3A}, Q^{3B}, Q^{4A}, Q^{4B}, Q^{5A}, Q^{5B}, Q^{5C}$ независимо для каждого случая отсутствует, представляет собой алкилен, замещенный алкилен, где один или несколько метиленов могут прерываться или оканчиваться одним или несколькими из O, S, S(O), SO₂, N(R^N), C(R')=C(R''), C≡C или C(O);

каждая из $R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}$ независимо для каждого случая отсутствует, представляет собой NH, O, S, CH₂, C(O)O, C(O)NH,

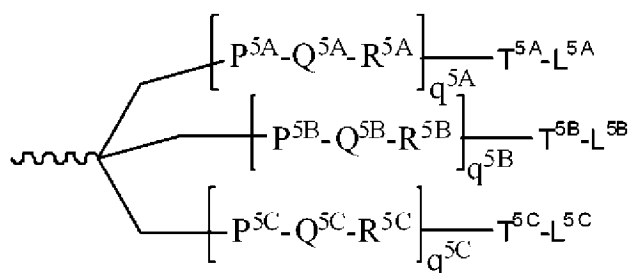


$L^{2A}, L^{2B}, L^{3A}, L^{3B}, L^{4A}, L^{4B}, L^{5A}, L^{5B}$ и L^{5C} представляют собой лиганд; *т. е.*

каждый независимо для каждого случая представляет собой моносахарид (такой как GalNAc), дисахарид, трисахарид, тетрасахарид, олигосахарид или полисахарид; и

R^a представляет собой Н или боковую цепь аминокислоты.

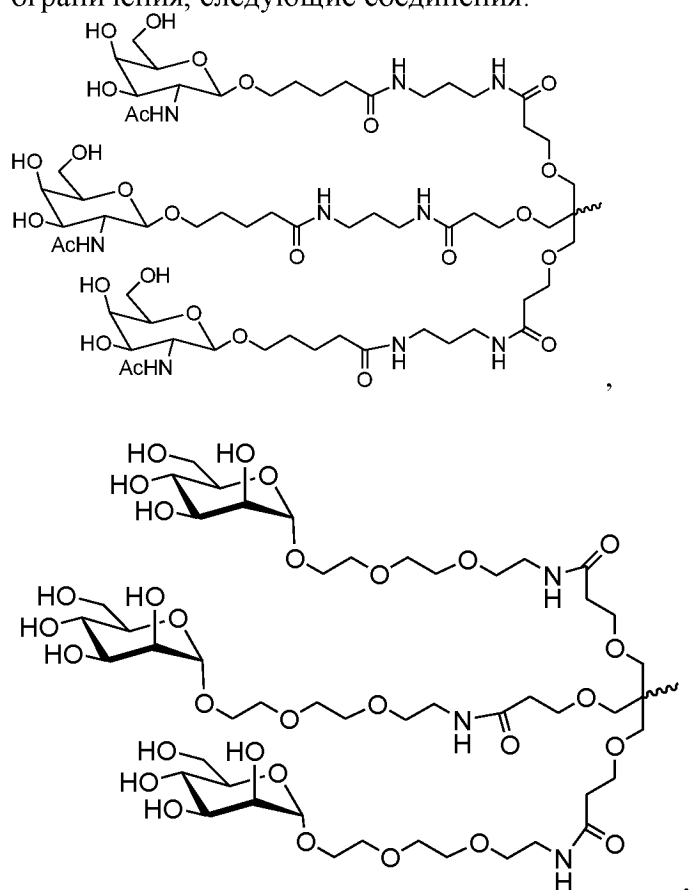
Трехвалентные конъюгирующие производные GalNAc в особенности пригодны для применения со средством для RNAi для ингибирования экспрессии целевого гена, такие как производные формулы (VII):

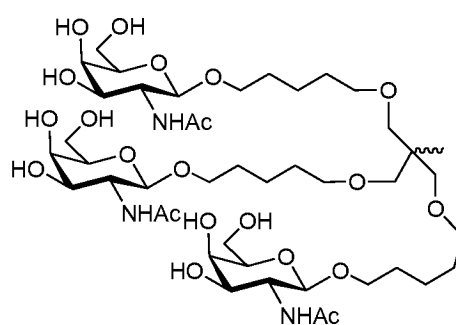
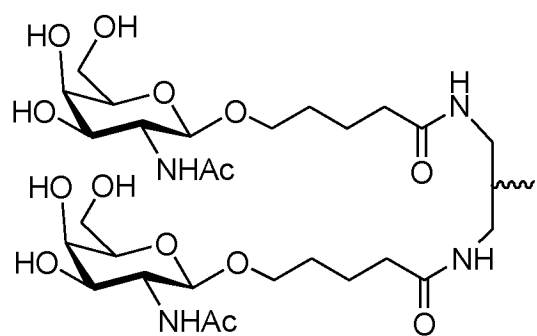
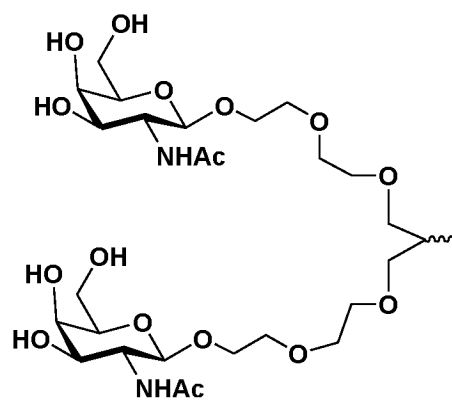
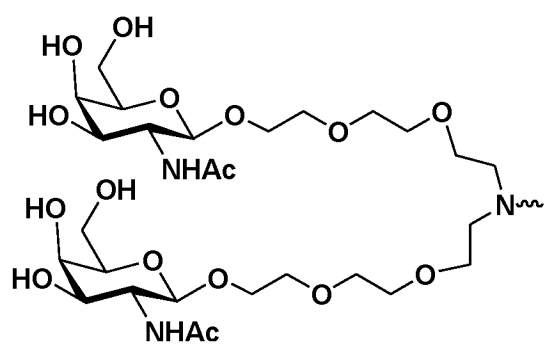
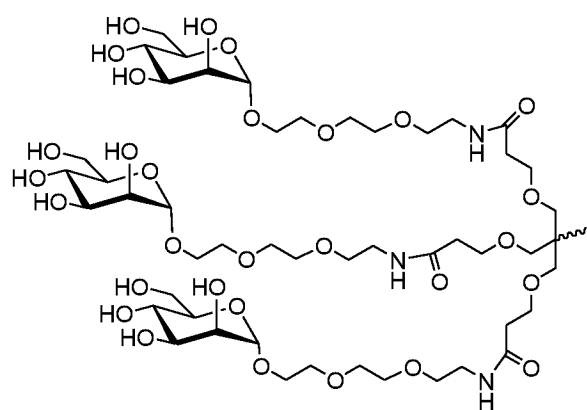


Формула (VII)

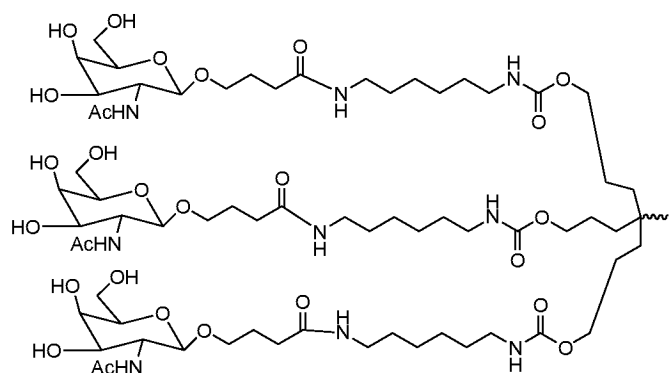
где L^{5A} , L^{5B} и L^{5C} представляют собой моносахарид, такой как производное GalNAc.

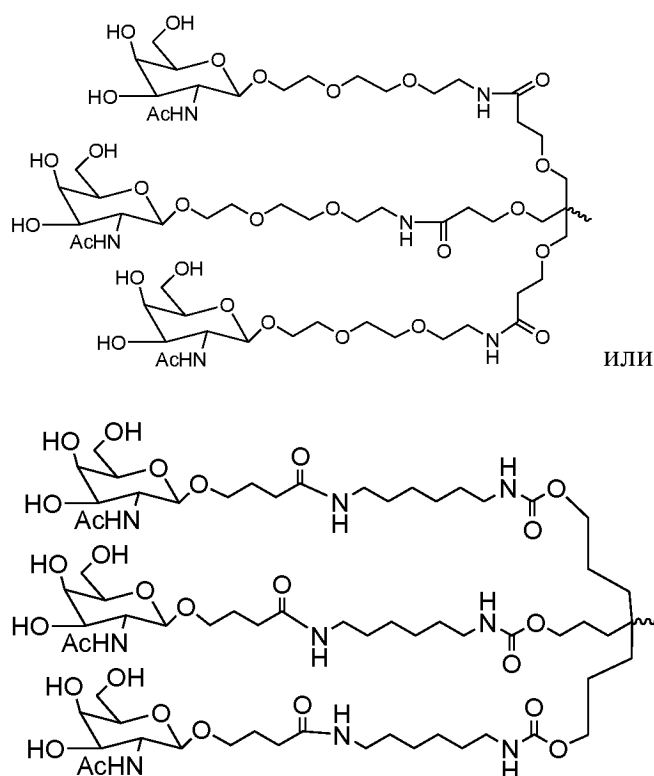
Примеры подходящих двухвалентных и трехвалентных разветвленных линкерных групп, посредством которых конъюгируют производные GalNAc, включают, без 5 ограничений, следующие соединения:





5





- 5 В других вариантах осуществления средство для RNAi для применения в способах согласно настоящему изобретению представляет собой средство, выбранное из группы, состоящей из AD-53815, AD-56663, AD-56658, AD-56676, AD-56666, AD-57928 и AD-60212.

10 III. Доставка иРНК согласно настоящему изобретению

Доставку средства, представляющего собой иРНК, согласно настоящему изобретению к клетке *например*, клетке субъекта, такого как субъект-человек (*например*, субъект, нуждающийся в этом, такой как субъект с нарушением липидного обмена, таким как гиперлипидемия), можно осуществлять различными путями.

- 15 Например, доставку можно осуществлять путем приведения клетки в контакт с иРНК согласно настоящему изобретению либо *in vitro*, либо *in vivo*. Доставку *in vivo* также можно осуществлять непосредственно путем введения композиции, содержащей иРНК, *например*, dsRNA, субъекту. В альтернативном случае, доставку *in vivo* можно осуществлять опосредованно путем введения одного или нескольких векторов,
- 20 которые кодируют и направляют экспрессию иРНК. Такие альтернативные случаи описаны далее ниже.

Как правило, любой способ доставки молекулы нуклеиновой кислоты (*in vitro* или *in vivo*) может быть адаптирован для применения с иРНК согласно настоящему изобретению (см., *например*, Akhtar S. and Julian RL. (1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5):139-

- 25 144 и WO94/02595, которые включены в данный документ при помощи ссылки в

полном объеме). Что касается доставки *in vivo*, факторы, которые учитывают в контексте доставки молекулы иРНК, включают, например, биологическую стабильность доставленной молекулы, предупреждение неспецифического действия и накопление доставленной молекулы в целевой ткани. Неспецифическое действие иРНК может быть сведено к минимуму путем локального введения, например путем прямой инъекции или вживления в ткань, или местного введения препарата. Локальное введение в место обработки максимально увеличивает локальную концентрацию средства, ограничивает воздействие средства на системные ткани, которые в ином случае могут быть повреждены средством или которые могут разрушить средство, и позволяет вводить более низкую общую дозу молекулы иРНК. Несколько исследований показали эффективный нокдаун генных продуктов при введении иРНК локально. Например, было показано, что внутриглазная доставка dsRNA к VEGF путем как инъекции в стекловидное тело макаков-крабоедов (Tolentino, MJ., *et al* (2004) *Retina* 24:132-138), так и субретинальных инъекций мышам (Reich, SJ., *et al* (2003) *Mol. Vis.* 9:210-216) предупреждает образование новых сосудов в экспериментальной модели возрастной макулярной дистрофии. Кроме того, непосредственная внутриопухолевая инъекция dsRNA мышам уменьшает размер опухоли (Pille, J., *et al* (2005) *Mol. Ther.* 11:267-274) и может увеличивать продолжительность жизни мышей с опухолью (Kim, WJ., *et al* (2006) *Mol. Ther.* 14:343-350; Li, S., *et al* (2007) *Mol. Ther.* 15:515-523). РНК-интерференция также была успешной при локальной доставке к ЦНС путем непосредственной доставки (Dorn, G., *et al.* (2004) *Nucleic Acids* 32:e49; Tan, PH., *et al* (2005) *Gene Ther.* 12:59-66; Makimura, H., *et al* (2002) *BMC Neurosci.* 3:18; Shishkina, GT., *et al* (2004) *Neuroscience* 129:521-528; Thakker, ER., *et al* (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101:17270-17275; Akaneya, Y., *et al* (2005) *J. Neurophysiol.* 93:594-602) и к легким путем интраназального введения (Howard, KA., *et al* (2006) *Mol. Ther.* 14:476-484; Zhang, X., *et al* (2004) *J. Biol. Chem.* 279:10677-10684; Bitko, V., *et al* (2005) *Nat. Med.* 11:50-55). Что касается введения иРНК системно для лечения заболевания, РНК может быть модифицирована или, в качестве альтернативы, доставлена при помощи системы доставки лекарственного средства; оба способа действуют для предупреждения быстрого разрушения dsRNA эндо- и экзонуклеазами *in vivo*. Модификация РНК или фармацевтический носитель также могут делать возможным нацеливание композиции с иРНК на целевую ткань, и с их помощью можно избежать нежелательного нецелевого действия. Молекулы иРНК можно модифицировать при помощи химической конъюгации с липофильными группами, такими как холестерин, для повышения поглощения клеткой и предупреждения разрушения. Например, иРНК, направленную против АроВ и конъюгированную с фрагментом, представляющим собой липофильный холестерин, вводили системно мышам и получали в результате нокдаун мРНК ароВ как в печени, так и в тонкой кишке (Soutschek, J., *et al* (2004)

Nature 432:173-178). Как было показано, конъюгация иРНК с аптамером ингибирует рост опухоли и опосредует регресс опухоли на мышинных моделях рака предстательной железы (McNamara, JO., *et al* (2006) *Nat. Biotechnol.* 24:1005-1015). В альтернативном варианте осуществления иРНК можно доставлять с помощью систем доставки лекарственных средств, таких как наночастица, дендример, полимер, липосомы или катионная система доставки. Положительно заряженные катионные системы доставки способствуют связыванию молекулы иРНК (отрицательно заряженной) и также увеличивают взаимодействия на отрицательно заряженной клеточной мембране с обеспечением эффективного поглощения иРНК клеткой. Катионные липиды, дендримеры или полимеры могут либо быть связанными с иРНК, либо на них воздействуют для образования пузырька или мицеллы (см., *например*, Kim SH., *et al* (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107-116), которые заключают в себя иРНК. Образование пузырьков или мицелл также предупреждает разрушение иРНК при введении системно. Способы получения и введения катионных комплексов с иРНК находятся в пределах квалификации специалистов в данной области техники (см., *например*, Sorensen, DR., *et al* (2003) *J. Mol. Biol* 327:761-766; Verma, UN., *et al* (2003) *Clin. Cancer Res.* 9:1291-1300; Arnold, AS *et al* (2007) *J. Hypertens.* 25:197-205, которые включены в данный документ при помощи ссылки в полном объеме). Некоторые неограничивающие примеры систем доставки лекарственных средств, пригодных для системной доставки иРНК, включают DOTAP (Sorensen, DR., *et al* (2003), *выше*; Verma, UN., *et al* (2003), *выше*), олигофектамин, "твердые частицы с нуклеиновой кислотой-липидом" (Zimmermann, TS., *et al* (2006) *Nature* 441:111-114), кардиолипид (Chien, PY., *et al* (2005) *Cancer Gene Ther.* 12:321-328; Pal, A., *et al* (2005) *Int J. Oncol.* 26:1087-1091), полиэтиленмин (Bonnet ME., *et al* (2008) *Pharm. Res.*, электронная публикация перед печатью 16 августа; Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 71659), содержащие Arg-Gly-Asp (RGD) пептиды (Liu, S. (2006) *Mol. Pharm.* 3:472-487) и полиамидоамины (Tomalia, DA., *et al* (2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61-67; Yoo, H., *et al* (1999) *Pharm. Res.* 16:1799-1804). В некоторых вариантах осуществления иРНК образуют комплекс с циклодекстрином для системного введения. Способы введения и фармацевтические композиции иРНК и циклодекстринов можно найти в патенте США № 7427605, который включен в данный документ при помощи ссылки в полном объеме.

А. Кодируемые вектором иРНК согласно настоящему изобретению

иРНК, нацеленные на ген PCSK9, могут экспрессироваться транскрипционными единицами, вставленными в ДНК- или РНК-векторы (см., *например*, Couture, A, *et al.*, *TIG.* (1996), 12:5-10; Skillern, A., *et al.*, международную РСТ публикацию № WO 00/22113, Conrad, международную РСТ публикацию № WO 00/22114 и Conrad, патент США № 6054299). Экспрессия может быть временной (порядка от часов до недель)

или длительной (от недель до месяцев или дольше) в зависимости от конкретной применяемой конструкции и целевых ткани или типа клеток. Такие трансгены можно вводить в виде линейной конструкции, кольцевой плазмиды или вирусного вектора, который может быть интегрирующим или неинтегрирующим вектором. Трансгены также могут быть сконструированы с возможностью наследования их в виде экстрахромосомной плазмиды (Gassmann, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:1292).

Отдельные нить или нити иРНК могут транскрибироваться с промотора вектора экспрессии. В тех случаях, когда необходимо экспрессировать две отдельные нити с получением, например, dsRNA, тогда в целевую клетку можно совместно вводить два отдельных вектора экспрессии (*например*, путем трансфекции или инфицирования). В альтернативном случае, каждая отдельная нить dsRNA может транскрибироваться с участием промоторов, оба из которых расположены в одной и той же плазмиде экспрессии. В одном варианте осуществления dsRNA экспрессируется в виде полинуклеотидов с инвертированным повтором, соединенных линкерной полинуклеотидной последовательностью, таким образом, что dsRNA имеет структуру типа "стебель-петля".

Векторы экспрессии с иРНК, как правило, являются ДНК-плазмидами или вирусными векторами. Векторы экспрессии, совместимые с эукариотическими клетками, предпочтительно совместимые с клетками позвоночных, можно использовать для получения рекомбинантных конструкций для экспрессии иРНК, как описано в данном документе. Векторы экспрессии для эукариотических клеток хорошо известны в данной области и доступны от ряда коммерческих источников. Обычно предусмотрены такие векторы, содержащие удобные сайты рестрикции для вставки необходимого сегмента нуклеиновой кислоты. Доставка векторов, экспрессирующих иРНК, может быть системной, как, например, путем внутривенного или внутримышечного введения, путем введения в целевые клетки, эксплантированные из пациента, с последующим обратным введением пациенту или путем любого другого способа, который обеспечивает возможность введения в желательную целевую клетку.

Целевые клетки можно трансфицировать плазмидами экспрессии иРНК в виде комплекса с носителями-катионными липидами (*например*, олигофектамином) или носителями на основе некатионных липидов (*например*, Transit-ТКОTM). В настоящем изобретении также рассматриваются множественные трансфекции при помощи липидов для типов иРНК-опосредованного нокдауна, нацеленного на различные участки целевой РНК, на протяжении недели или более. Успешное введение векторов в клетки хозяина можно контролировать при помощи разнообразных известных способов. Например, о временной трансфекции может сообщать репортер, такой как флуоресцентный маркер, как, например, зеленый флуоресцентный белок (GFP).

Стабильная трансфекция клеток *ex vivo* может быть подтверждена при помощи маркеров, которые придают трансфицированной клетке устойчивость к определенным факторам окружающей среды (*например*, антибиотикам и лекарственным средствам), такую как устойчивость к гигромицину В.

- 5 Системы вирусных векторов, которые можно использовать со способами и композициями, описанными в данном документе, включают, без ограничения, (a) аденовирусные векторы; (b) ретровирусные векторы, в том числе без ограничения лентивирусные векторы, вирус мышинового лейкоза Молони и *т. д.*; (c) векторы на основе аденоассоциированного вируса; (d) векторы на основе вируса простого герпеса;
- 10 (e) векторы на основе SV40; (f) векторы на основе вируса полиомы; (g) векторы на основе вируса папилломы; (h) векторы на основе пикорнавируса; (i) векторы на основе поксвируса, такого как ортопокс, *например*, векторы на основе вируса осповакцины, или авипокс, *например*, канарипокс или оспы кур; и (j) хелпер-зависимый или "слабый" аденовирус. Также преимущественными могут быть вирусы с нарушенной
- 15 репликацией. Различные векторы будут или не будут встраиваться в геном клеток. При необходимости, конструкции могут включать вирусные последовательности для трансфекции. В качестве альтернативы, конструкция может быть встроена в векторы, способные к эписомальной репликации, *например*, векторы на основе EPV и EBV. В конструкциях для рекомбинантной экспрессии иРНК, как правило, будут необходимы
- 20 регуляторные элементы, *например*, промоторы, энхансеры и *т. д.* для обеспечения экспрессии иРНК в целевых клетках. Другие аспекты, учитываемые в отношении векторов и конструкций, описаны далее ниже.

- Векторы, пригодные для доставки иРНК, будут включать регуляторные элементы (промотор, энхансер и *т. д.*), достаточные для экспрессии иРНК в
- 25 желательных целевых клетке или ткани. Регуляторные элементы можно выбирать для получения либо конститутивной, либо регулируемой/индуцибельной экспрессии.

- Экспрессия иРНК может быть точно регулируемой, например, путем использования индуцибельной регуляторной последовательности, которая чувствительна к определенным физиологическим регуляторам, *например*, уровням
- 30 циркулирующей глюкозы или гормонов (Docherty *et al.*, 1994, *FASEB J.* 8:20-24). Такие индуцибельные экспрессирующие системы, подходящие для управления экспрессией dsRNA в клетках или у млекопитающих, включают, например, регулирование при помощи экдизона, при помощи эстрогена, прогестерона, тетрациклина, химических индукторов димеризации и изопропил-бета-D-тиогалактопиранозида (IPTG).
- 35 Специалист в данной области сможет выбрать соответствующую регуляторную/промоторную последовательность, опираясь на предполагаемое использование трансгена иРНК.

Можно использовать вирусные векторы, которые содержат последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие иРНК. Например, можно использовать ретровирусный вектор (см. Miller *et al.*, *Meth. Enzymol.* 217:581-599 (1993)). Такие ретровирусные векторы содержат компоненты, необходимые для правильной упаковки вирусного генома и интеграции в ДНК клетки-хозяина. Последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие иРНК, клонируют в один или несколько векторов, которые облегчают доставку нуклеиновой кислоты пациенту. Более подробное описание ретровирусных векторов можно найти, например, в Boesen *et al.*, *Biotherapy* 6:291-302 (1994), в котором описано применение ретровирусного вектора для доставки гена *mdr1* к гемопоэтическим стволовым клеткам для придания стволовым клеткам большей устойчивости к химиотерапии. Другими источниками, иллюстрирующими применение ретровирусных векторов в генной терапии, являются: Clowes *et al.*, *J. Clin. Invest.* 93:644-651 (1994); Kiem *et al.*, *Blood* 83:1467-1473 (1994); Salmons and Gunzberg, *Human Gene Therapy* 4:129-141 (1993); и Grossman and Wilson, *Curr. Opin. in Genetics and Devel.* 3:110-114 (1993). Лентивирусные векторы, предусматриваемые для использования, включают, например, векторы на основе HIV, описанные в патентах США №№ 6143520; 5665557 и 5981276, которые включены в данный документ при помощи ссылки.

Аденовирусы также предусматриваются для использования в доставке иРНК согласно настоящему изобретению. Аденовирусы представляют собой особенно перспективные "проводники", например, для доставки генов к респираторному эпителию. Аденовирусы естественным образом инфицируют респираторный эпителий, где они вызывают заболевание с легким течением. Другими мишенями для основанных на аденовирусах системах доставки являются печень, центральная нервная система, эндотелиальные клетки и мышца. Аденовирусы обладают преимуществом в том, что способны инфицировать неделящиеся клетки. В Kozarsky and Wilson, *Current Opinion in Genetics and Development* 3:499-503 (1993) представлена обзорная статья о генной терапии на основе аденовирусов. Bout и соавт., *Human Gene Therapy* 5:3-10 (1994) показали использование аденовирусных векторов для переноса генов в респираторный эпителий макак-резус. Дополнительные примеры использования аденовирусов в генной терапии можно найти в Rosenfeld *et al.*, *Science* 252:431-434 (1991); Rosenfeld *et al.*, *Cell* 68:143-155 (1992); Mastrangeli *et al.*, *J. Clin. Invest.* 91:225-234 (1993); публикации PCT WO94/12649 и Wang, *et al.*, *Gene Therapy* 2:775-783 (1995). Подходящий AV вектор для экспрессии иРНК, описанной в настоящем изобретении, способ конструирования рекомбинантного AV вектора и способ доставки вектора в целевые клетки описаны в Xia H *et al.* (2002), *Nat. Biotech.* 20: 1006-1010.

Векторы на основе аденоассоциированного вируса (AAV) также можно использовать для доставки иРНК согласно настоящему изобретению (Walsh *et al.*, *Proc.*

Soc. Exp. Biol. Med. 204:289-300 (1993); патент США № 5436146). В одном варианте осуществления иРНК может экспрессироваться в виде двух отдельных комплементарных одноцепочечных молекул РНК при помощи рекомбинантного AAV-вектора, например, либо с РНК-промоторами, U6 или H1, либо с промотором цитомегаловируса (CMV). Подходящие AAV-векторы для экспрессии dsRNA, описанной в настоящем изобретении, способы конструирования рекомбинантного AV-вектора и способы доставки векторов в целевые клетки описаны в Samulski R *et al.* (1987), *J. Virol.* 61: 3096-3101; Fisher K J *et al.* (1996), *J. Virol.* 70: 520-532; Samulski R *et al.* (1989), *J. Virol.* 63: 3822-3826; патенте США № 5252479; патенте США № 5139941; международной заявке на патент № WO 94/13788 и международной заявке на патент № WO 93/24641, полное раскрытие которых включено в данный документ при помощи ссылки.

Другой вирусный вектор, подходящий для доставки иРНК согласно настоящему изобретению, представляет собой поксвирус, такой как вирус осповакцины, например, аттенуированный вирус осповакцины, как, например, модифицированный вирус Анкара (MVA) или NYVAC, авипокс, как, например, оспа кур или канарипокс.

Тропизм вирусных векторов может быть модифицирован путем псевдотипирования векторов белками оболочки или другими поверхностными антигенами из других вирусов или путем замены различных вирусных капсидных белков, в случае необходимости. Например, лентивирусные векторы можно подвергать псевдотипированию поверхностными белками из вируса везикулярного стоматита (VSV), вируса бешенства, вируса Эбола, вируса Мокола и т. п. AAV-векторы можно создать для нацеливания на различные клетки путем конструирования векторов так, чтобы они экспрессировали различные серотипы капсидных белков; см., например, Rabinowitz J E *et al.* (2002), *J Virol* 76:791-801, полное раскрытие которого включено в данный документ при помощи ссылки.

Фармацевтический препарат вектора может включать вектор в приемлемом разбавителе или может включать матрицу замедленного высвобождения, в которую включено средство доставки генов. В альтернативном случае, когда вектор доставки целого гена может вырабатываться нативно рекомбинантными клетками, например, ретровирусные векторы, тогда фармацевтический препарат может включать одну или несколько клеток, которые вырабатывают систему доставки генов.

V. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции и составы, которые включают иРНК согласно настоящему изобретению. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие иРНК, которые описаны в данном документе, и

фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтические композиции, содержащие иРНК, пригодны для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с экспрессией или активностью гена PCSK9, *например*, нарушения липидного обмена. Такие фармацевтические композиции составляют, исходя из способа доставки. Одним

5 примером являются композиции, которые составлены для системного введения посредством доставки парентеральным путем, *например*, путем внутривенной (IV) доставки. Другим примером являются композиции, которые составлены для непосредственной доставки в паренхиму головного мозга, *например*, путем инфузии в

головной мозг, как, например, непрерывной инфузии при помощи насоса.

10 Фармацевтические композиции, содержащие средства для RNAi согласно настоящему изобретению, могут быть, например, растворами с буфером или без него или композициями, содержащими фармацевтически приемлемые носители. Такие композиции включают, например, водные или кристаллические композиции, липосомные составы, мицеллярные составы, эмульсии и векторы для генной терапии.

15 В способах согласно настоящему изобретению средство для RNAi можно вводить в растворе. Свободное средство для RNAi можно вводить в небуферном растворе, например, в физиологическом растворе или в воде. В качестве альтернативы, свободную siRNA также можно вводить в подходящем буферном растворе. Буферный раствор может содержать ацетат, цитрат, проламин, карбонат или фосфат или любую

20 их комбинацию. В предпочтительном варианте осуществления буферным раствором является забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS). pH и осмолярность буферного раствора, содержащего средство для RNAi, можно корректировать, с тем чтобы он подходил для введения субъекту.

В некоторых вариантах осуществления буферный раствор дополнительно

25 содержит средство для регулирования осмолярности раствора, так что осмолярность поддерживается на необходимом значении, *например*, на физиологических значениях для плазмы крови человека. Растворенные вещества, которые можно добавлять к буферному раствору для регулирования осмолярности, включают, без ограничения, белки, пептиды, аминокислоты, не поддающиеся метаболизму полимеры, витамины,

30 ионы, сахара, метаболиты, органические кислоты, липиды или соли. В некоторых вариантах осуществления средство для регулирования осмолярности раствора представляет собой соль. В определенных вариантах осуществления средство для регулирования осмолярности раствора представляет собой хлорид натрия или хлорид калия.

35 Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить в дозах, достаточных для ингибирования экспрессии гена PCSK9. Как правило, приемлемая доза иРНК согласно настоящему изобретению будет составлять в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 200,0 миллиграмм на килограмм массы тела

реципиента в день, как правило, в диапазоне от примерно 1 до 50 мг на килограмм массы тела в день. Например, dsRNA можно вводить в количестве примерно 0,01 мг/кг, примерно 0,05 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг, примерно 1 мг/кг, примерно 1,5 мг/кг, примерно 2 мг/кг, примерно 3 мг/кг, примерно 10 мг/кг, примерно 20 мг/кг, примерно 30 мг/кг, примерно 40 мг/кг или примерно 50 мг/кг на разовую дозу.

К примеру, средство для RNAi, *например* dsRNA, можно вводить в дозе примерно 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, или примерно 10 мг/кг. Значения и диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным значениям, также подразумеваются как часть настоящего изобретения.

В другом варианте осуществления средство для RNAi, *например* dsRNA, вводят в дозе от примерно 0,1 до примерно 50 мг/кг, от примерно 0,25 до примерно 50 мг/кг, от примерно 0,5 до примерно 50 мг/кг, от примерно 0,75 до примерно 50 мг/кг, от примерно 1 до примерно 50 мг/кг, от примерно 1,5 до примерно 50 мг/кг, от примерно 2 до примерно 50 мг/кг, от примерно 2,5 до примерно 50 мг/кг, от примерно 3 до примерно 50 мг/кг, от примерно 3,5 до примерно 50 мг/кг, от примерно 4 до примерно 50 мг/кг, от примерно 4,5 до примерно 50 мг/кг, от примерно 5 до примерно 50 мг/кг, от примерно 7,5 до примерно 50 мг/кг, от примерно 10 до примерно 50 мг/кг, от примерно 15 до примерно 50 мг/кг, от примерно 20 до примерно 50 мг/кг, от примерно 20 до примерно 50 мг/кг, от примерно 25 до примерно 50 мг/кг, от примерно 25 до примерно 50 мг/кг, от примерно 30 до примерно 50 мг/кг, от примерно 35 до примерно 50 мг/кг, от примерно 40 до примерно 50 мг/кг, от примерно 45 до примерно 50 мг/кг, от примерно 0,1 до примерно 45 мг/кг, от примерно 0,25 до примерно 45 мг/кг, от примерно 0,5 до примерно 45 мг/кг, от примерно 0,75 до примерно 45 мг/кг, от примерно 1 до примерно 45 мг/кг, от примерно 1,5 до примерно 45 мг/кг, от примерно 2 до примерно 45 мг/кг, от примерно 2,5 до примерно 45 мг/кг, от примерно 3 до примерно 45 мг/кг, от примерно 3,5 до примерно 45 мг/кг, от примерно 4 до примерно 45 мг/кг, от примерно 4,5 до примерно 45 мг/кг, от примерно 5 до примерно 45 мг/кг, от примерно 7,5 до примерно 45 мг/кг, от примерно 10 до примерно 45 мг/кг, от примерно 15 до примерно 45 мг/кг, от примерно 20 до примерно 45 мг/кг, от примерно 20 до примерно 45 мг/кг, от примерно 25 до примерно 45 мг/кг, от примерно 25 до примерно 45 мг/кг, от примерно 30 до примерно 45 мг/кг, от примерно 35 до примерно 45 мг/кг, от примерно 40 до примерно 45 мг/кг, от примерно 0,1 до примерно 40 мг/кг, от примерно 0,25 до примерно 40 мг/кг, от примерно 0,5 до примерно 40 мг/кг, от примерно 0,75 до примерно 40 мг/кг, от примерно 1 до примерно 40 мг/кг, от примерно

1,5 до примерно 40 мг/кг, от примерно 2 до примерно 40 мг/кг, от примерно 2,5 до примерно 40 мг/кг, от примерно 3 до примерно 40 мг/кг, от примерно 3,5 до примерно 40 мг/кг, от примерно 4 до примерно 40 мг/кг, от примерно 4,5 до примерно 40 мг/кг, от примерно 5 до примерно 40 мг/кг, от примерно 7,5 до примерно 40 мг/кг, от примерно 10 до примерно 40 мг/кг, от примерно 15 до примерно 40 мг/кг, от примерно 20 до примерно 40 мг/кг, от примерно 25 до примерно 40 мг/кг, от примерно 30 до примерно 40 мг/кг, от примерно 35 до примерно 40 мг/кг, от примерно 0,1 до примерно 30 мг/кг, от примерно 0,25 до примерно 30 мг/кг, от примерно 0,5 до примерно 30 мг/кг, от примерно 0,75 до примерно 30 мг/кг, от примерно 1 до примерно 30 мг/кг, от примерно 1,5 до примерно 30 мг/кг, от примерно 2 до примерно 30 мг/кг, от примерно 2,5 до примерно 30 мг/кг, от примерно 3 до примерно 30 мг/кг, от примерно 3,5 до примерно 30 мг/кг, от примерно 4 до примерно 30 мг/кг, от примерно 4,5 до примерно 30 мг/кг, от примерно 5 до примерно 30 мг/кг, от примерно 7,5 до примерно 30 мг/кг, от примерно 10 до примерно 30 мг/кг, от примерно 15 до примерно 30 мг/кг, от примерно 20 до примерно 30 мг/кг, от примерно 25 до примерно 30 мг/кг, от примерно 0,1 до примерно 20 мг/кг, от примерно 0,25 до примерно 20 мг/кг, от примерно 0,5 до примерно 20 мг/кг, от примерно 0,75 до примерно 20 мг/кг, от примерно 1 до примерно 20 мг/кг, от примерно 1,5 до примерно 20 мг/кг, от примерно 2 до примерно 20 мг/кг, от примерно 2,5 до примерно 20 мг/кг, от примерно 3 до примерно 20 мг/кг, от примерно 3,5 до примерно 20 мг/кг, от примерно 4 до примерно 20 мг/кг, от примерно 4,5 до примерно 20 мг/кг, от примерно 5 до примерно 20 мг/кг, от примерно 7,5 до примерно 20 мг/кг, от примерно 10 до примерно 20 мг/кг или от примерно 15 до примерно 20 мг/кг. Значения и диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным значениям, также подразумеваются как часть настоящего изобретения.

К примеру, средство для RNAi, *например* dsRNA, можно вводить в дозе примерно 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, или примерно 10 мг/кг. Значения и диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным значениям, также подразумеваются как часть настоящего изобретения.

В другом варианте осуществления средство для RNAi, *например* dsRNA, вводят в дозе от примерно 0,5 до примерно 50 мг/кг, от примерно 0,75 до примерно 50 мг/кг, от примерно 1 до примерно 50 мг/кг, от примерно 1,5 до примерно 50 мг/кг, от

[illegible]

20 мг/кг, от примерно 4 до примерно 20 мг/кг, от примерно 4,5 до примерно 20 мг/кг, от примерно 5 до примерно 20 мг/кг, от примерно 7,5 до примерно 20 мг/кг, от примерно 10 до примерно 20 мг/кг или от примерно 15 до примерно 20 мг/кг. В одном варианте осуществления dsRNA вводят в дозе от примерно 10 мг/кг до примерно 30 мг/кг. Значения и диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным значениям, также подразумеваются как часть настоящего изобретения.

Например, субъектам можно вводить терапевтическое количество иРНК, как, например, примерно 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, или примерно 50 мг/кг. Значения и диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным значениям, также подразумеваются как часть настоящего изобретения.

Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в день или иРНК можно вводить в виде двух, трех или более частей дозы через определенные интервалы на протяжении дня, или даже при помощи непрерывной инфузии, или доставки посредством состава с контролируемым высвобождением. В таком случае, количество иРНК, содержащееся в каждой части дозы, должно быть соответственно меньше, чтобы обеспечить общую суточную дозу. Единица дозирования также может быть составлена для доставки в течение нескольких дней, *например*, при помощи традиционного состава с замедленным высвобождением, который предусматривает замедленное высвобождение иРНК в течение периода в несколько дней. Составы с замедленным высвобождением хорошо известны в данной области и особенно удобны для доставки средств в определенный участок, как, например, их можно применять со средствами согласно настоящему изобретению. В таком варианте осуществления единица дозирования содержит соответствующее множество суточной дозы.

В других вариантах осуществления разовая доза фармацевтических композиций может быть длительного действия, так что последующие дозы вводят с интервалами не более 3, 4 или 5 дней или с интервалами не более 1, 2, 3 или 4 недель. В некоторых вариантах осуществления согласно настоящему изобретению разовую дозу фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению вводят один раз в неделю. В других вариантах осуществления согласно настоящему изобретению разовую дозу фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению вводят каждые два месяца.

Специалисту в данной области будет понятно, что определенные факторы могут влиять на дозу и временные рамки, необходимые для эффективного лечения субъекта, в том числе, без ограничения, тяжесть заболевания или нарушения, типы предшествующего лечения, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта и другие имеющиеся заболевания. Кроме того, лечение субъекта терапевтически эффективным количеством композиции может включать один период лечения или серию периодов лечения. Оценки эффективных доз и времени полужизни *in vivo* для отдельных иРНК, охваченных настоящим изобретением, можно получать, используя традиционные методологии, или на основании проведения исследований *in vivo* с применением соответствующей животной модели, как описано в другой части данного документа.

Достижения в области генетики мышей обеспечили ряд мышинных моделей для изучения различных заболеваний человека, как, например, нарушения свертываемости крови, на которое можно оказать благоприятное воздействие путем снижения экспрессии PCSK9. Такие модели можно использовать для проведения *in vivo* исследований иРНК, а также для определения терапевтически эффективной дозы. Подходящие мышинные модели известны в данной области и включают, например, мышь, содержащую трансген, экспрессирующий PCSK9 человека.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить различными путями в зависимости от того, необходимо ли локальное или же системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (*например*, при помощи трансдермального пластыря), легочным, *например*, путем ингаляции или вдувания порошков или аэрозолей, в том числе при помощи ингалятора; интратрахеальным, интраназальным, эпидермальным и трансдермальным, пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутрибрюшинную или внутримышечную инъекцию или инфузию; субдермальное, *например* посредством вживленного устройства; или интракраниальное, *например*, интрапаренхиматозное, подбололочное или интравентрикулярное введение.

иРНК можно доставлять таким образом, чтобы происходило целенаправленное воздействие на конкретную ткань, как, например, печень (*например*, гепатоциты печени).

Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Традиционные фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основы, загустители и т. п. могут быть необходимы или желательны. Также можно использовать покрытые презервативы, перчатки и т. п. Подходящие составы для местного применения включают те, в которых иРНК, описанные в настоящем изобретении, находятся в

смеси со средством для местной доставки, таким как липиды, липосомы, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, стероиды, хелатирующие средства и поверхностно-активные вещества. Подходящие липиды и липосомы включают нейтральные (*например*, диолеил фосфатидилэтаноламин (DOPE), димиристоил фосфатидилхолин (DMPC), дистеароил фосфатидилхолин), отрицательные (*например*, димиристоил фосфатидилглицерин (DMPG)) и катионные (*например*, диолеилтетраметиламинопропил (DOTAP) и диолеил фосфатидилэтаноламин (DOTMA)). иРНК, описанные в настоящем изобретении, могут быть инкапсулированы в липосомах или могут образовывать комплексы с ними, в частности, с катионными липосомами. В качестве альтернативы, иРНК могут образовывать комплексы с липидами, в частности, с катионными липидами. Подходящие жирные кислоты и сложные эфиры включают, без ограничения, арахидоновую кислоту, олеиновую кислоту, эйкозановую кислоту, лауриновую кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, дикапрат, трикапрат, моноолеин, дилаурин, глицерил-1-монокапрат, 1-додецилазациклогептан-2-он, ацилкарнитин, ацилхолин или C₁₋₂₀алкиловые сложные эфиры (*например*, изопропилмиристат (IPM)), моноглицерид, диглицерид или их фармацевтически приемлемую соль. Составы для местного применения подробно описаны в патенте США № 6747014, который включен в данный документ при помощи ссылки.

А. Составы с иРНК, содержащие мембранные молекулярные ансамбли

иРНК для применения в композициях и способах согласно настоящему изобретению могут быть составлены для доставки в мембранный молекулярный ансамбль, *например*, липосому или мицеллу. Используемое в данном документе выражение “липосома” относится к пузырьку, состоящему из амфифильных липидов, расположенных в виде по меньшей мере одного бислоя, *например*, одного бислоя или множества бислоев. Липосомы включают однослойные и многослойные пузырьки, которые имеют мембрану, образованную из липофильного материала, и водную внутреннюю часть. Водная часть содержит композицию с иРНК. Липофильный материал отделяет водную внутреннюю среду от водной внешней среды, которая, как правило, не включает композицию с иРНК, хотя в некоторых примерах может включать. Липосомы пригодны для переноса и доставки активных ингредиентов к месту приложения действия. Благодаря тому, что мембрана липосомы структурно подобна биологическим мембранам, при применении липосом к тканям бислой липосомы сливается с бислоем клеточных мембран. По мере того как идет слияние липосомы и клетки внутреннее водное содержимое, которое включает иРНК, доставляется в клетку, где иРНК может специфически связываться с целевой РНК и может опосредовать RNAi. В некоторых случаях липосомы также являются

специфически нацеленными, *например*, для направления иРНК в конкретные типы клеток.

Липосомы, содержащие средство для RNAi, могут быть получены рядом способов. В одном примере липидный компонент липосомы растворяют в детергенте для того, чтобы образовывались мицеллы с липидным компонентом. Например, липидный компонент может быть амфипатическим катионным липидом или липидным конъюгатом. Детергент может характеризоваться высокой критической концентрацией мицеллообразования и может быть неионным. Иллюстративные детергенты включают холат, CHAPS, октилглюкозид, дезоксихолат и лауроилсаркозин.

Препарат средства для RNAi затем добавляют к мицеллам, которые включают липидный компонент. Катионные группы липида взаимодействуют со средством для RNAi и конденсируются вокруг средства для RNAi с образованием липосомы. После конденсации детергент удаляют, *например* путем диализа, с получением липосомного препарата средства для RNAi.

При необходимости соединение-носитель, которое содействует конденсации, можно добавлять во время реакции конденсации, *например*, путем контролируемого добавления. Например, соединение-носитель может быть полимером, отличным от нуклеиновой кислоты (*например*, спермином или спермидином). Также можно корректировать pH для содействия конденсации.

Способы получения стабильных полинуклеотидных средств доставки, которые включают комплекс полинуклеотида/катионного липида в качестве структурных компонентов средств доставки, дополнительно описаны, например, в WO 96/37194, полное содержание которой включено в данный документ при помощи ссылки.

Образование липосом может также включать один или несколько аспектов иллюстративных способов, описанных в Felgner, P. L. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 8:7413-7417, 1987; патенте США № 4897355; патенте США № 5171678; Bangham, *et al. M. Mol. Biol.* 23:238, 1965; Olson, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 557:9, 1979; Szoka, *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 4194, 1978; Mayhew, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984; Kim, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 728:339, 1983; и Fukunaga, *et al. Endocrinol.* 115:757, 1984.

Широко применяемые методики получения липидных агрегатов соответствующего для использования в качестве средств доставки размера включают разрушение ультразвуком и замораживание-оттаивание с экструзией (см., *например*, Mayer, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 858:161, 1986). Микрофлюидизацию можно применять в тех случаях, когда желательны стабильно малые (от 50 до 200 нм) и относительно единообразные агрегаты (Mayhew, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984). Такие способы легко адаптируются для упаковки препарата средства для RNAi в липосомы.

Липосомы делятся на два широких класса. Катионные липосомы являются положительно заряженными липосомами, которые взаимодействуют с отрицательно заряженными молекулами нуклеиновых кислот с образованием стабильных комплексов. Положительно заряженный комплекс нуклеиновой кислоты/липосомы связывается с отрицательно заряженной клеточной поверхностью и интернализируется в эндосому. Вследствие того, что внутри эндосомы кислый pH, липосомы разрываются, высвобождая свое содержимое в клеточную цитоплазму (Wang *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987, 147, 980-985).

Липосомы, которые являются pH-чувствительными или отрицательно-заряженными, захватывают нуклеиновые кислоты вместо образования комплекса с ними. Поскольку как нуклеиновая кислота, так и липид имеют одинаковый заряд, то происходит отталкивание вместо образования комплекса. Тем не менее, некоторая часть нуклеиновых кислот захватывается водной внутренней средой этих липосом. Липосомы с pH-чувствительностью использовали для доставки нуклеиновых кислот, кодирующих ген тимидинкиназы, к монослоям клеток в культуре. Экспрессию экзогенного гена обнаруживали в целевых клетках (Zhou *et al.*, *Journal of Controlled Release*, 1992, 19, 269-274).

Один главный тип липосомных композиций включает фосфолипиды, отличные от полученного естественным образом фосфатидилхолина. Композиции нейтральных липосом, например, могут быть образованы из димиристоилфосфатидилхолина (DMPC) или дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC). Композиции анионных липосом, как правило, образованы из димиристоилфосфатидилглицерина, тогда как анионные фузогенные липосомы образованы главным образом из диолеилфосфатидилэтаноламина (DOPE). Другой тип липосомных композиций образован из фосфатидилхолина (PC), такого как, например, PC соевых бобов и PC яиц. Другой тип образован из смесей фосфолипида, и/или фосфатидилхолина, и/или холестерина.

Примеры других способов для *in vitro* и *in vivo* введения липосом в клетки включают патент США № 5283185; патент США № 5171678; WO 94/00569; WO 93/24640; WO 91/16024; Felgner, *J. Biol. Chem.* 269:2550, 1994; Nabel, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:11307, 1993; Nabel, *Human Gene Ther.* 3:649, 1992; Gershon, *Biochem.* 32:7143, 1993; и Strauss *EMBO J.* 11:417, 1992.

Неионные липосомные системы также исследовали для определения их пригодности для доставки лекарственных средств в кожу, в частности, системы, содержащие неионное поверхностно-активное вещество и холестерин. Неионные липосомные составы, содержащие NovasomeTM I (глицерилдилаурат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир) и NovasomeTM II (глицерилдистеарат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир), использовали

для доставки циклоспорина-А в слой дермы кожи мышей. Результаты показали, что такие неионные липосомные системы были эффективны в обеспечении депонирования циклоспорина А в различных слоях кожи (Hu *et al.* *S.T.P. Pharma. Sci.*, 1994, 4(6) 466).

Липосомы также включают “пространственно стабилизированные” липосомы, которые, как используется в данном документе, означают липосомы, содержащие один или несколько специальных липидов, которые при включении в липосомы приводят к увеличению времени жизни в кровотоке по сравнению с липосомами, у которых отсутствуют такие специальные липиды. Примерами пространственно стабилизированных липосом являются те, в которых часть липидной составляющей, образующей пузырек, липосомы (А) содержит один или несколько гликолипидов, таких как моносиалоганглиозид G_{M1} , или (В) получена из одного или нескольких гидрофильных полимеров, таких как полиэтиленгликолевый (PEG) фрагмент. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, в области техники полагают, что по меньшей мере для пространственно стабилизированных липосом, содержащих ганглиозиды, сфингомиелин или PEG-производные липиды, увеличенное время полужизни в кровотоке этих пространственно стабилизированных липосом является следствием сниженного поглощения клетками ретикулоэндотелиальной системы (RES) (Allen *et al.*, *FEBS Letters*, 1987, 223, 42; Wu *et al.*, *Cancer Research*, 1993, 53, 3765).

Разнообразные липосомы, содержащие один или несколько гликолипидов, известны в данной области. Papahadjopoulos *и соавт.* (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1987, 507, 64) описали способность моносиалоганглиозидов G_{M1} , сульфата галактоцереброзида и фосфатидилинозитола увеличивать время полужизни липосом в крови. Эти полученные данные были прокомментированы Gabizon *и соавт.* (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988, 85, 6949). В патенте США № 4837028 и WO 88/04924, оба из которых принадлежат Allen *и соавт.*, раскрыты липосомы, содержащие (1) сфингомиелин и (2) ганглиозид G_{M1} или сложные эфиры сульфата галактоцереброзида. В патенте США № 5543152 (Webb *и соавт.*) раскрыты липосомы, содержащие сфингомиелин. Липосомы, содержащие 1,2-sn-димиристоилфосфатидилхолин, раскрыты в WO 97/13499 (Lim *et al.*).

В одном варианте осуществления используют катионные липосомы. Катионные липосомы обладают преимуществом в том, что они способны сливаться с клеточной мембраной. Некатионные липосомы, хотя и не могут сливаться настолько эффективно с плазматической мембраной, поглощаются макрофагами *in vivo*, и их можно использовать для доставки средств для RNAi к макрофагам.

Дополнительные преимущества липосом включают следующее: липосомы, полученные из натуральных фосфолипидов, биосовместимы и биоразрушаемы; липосомы могут включать широкий диапазон воды и жирорастворимых лекарственных средств; липосомы могут защищать инкапсулированные средства для RNAi во

внутренних отделениях от метаболизма и разрушения (Rosoff, в "Pharmaceutical Dosage Forms," Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, volume 1, p. 245). Важными аспектами в получении липосомных составов являются заряд поверхности липида, размер пузырька и водный объем липосом.

Положительно заряженный синтетический катионный липид, хлорид N-[1-(2,3-диолеилокси)пропил]-N,N,N-триметиламмония (DOTMA), можно использовать для образования малых липосом, которые самопроизвольно взаимодействуют с нуклеиновой кислотой с образованием комплексов липид-нуклеиновая кислота, которые способны сливаться с отрицательно заряженными липидами клеточных мембран клеток культуры тканей, что приводит к доставке средства для RNAi (см., например, Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987 и патент США № 4897355 касательно описания DOTMA и его применения с ДНК).

Аналог DOTMA, 1,2-бис(олеилокси)-3-(триметиламмоний)пропан (DOTAP), можно использовать в комбинации с фосфолипидом с образованием пузырьков, образующих комплекс с ДНК. Lipofectin™ (Bethesda Research Laboratories, Гейтерсберг, Мэриленд) представляет собой эффективное средство для доставки сильно анионных нуклеиновых кислот в клетки культуры живых тканей, которое содержит положительно заряженные DOTMA-липосомы, которые самопроизвольно взаимодействуют с отрицательно заряженными полинуклеотидами с образованием комплексов. В тех случаях, когда используют липосомы с достаточным положительным зарядом, тогда суммарный заряд полученных комплексов является также положительным. Положительно заряженные комплексы, полученные таким способом, самопроизвольно прикрепляются к отрицательно заряженным клеточным поверхностям, сливаются с плазматической мембраной и эффективно доставляют функциональные нуклеиновые кислоты, например, в клетки культуры тканей. Другой коммерчески доступный катионный липид, 1,2-бис(олеилокси)-3,3-(триметиламмоний)пропан ("DOTAP") (Boehringer Mannheim, Индианаполис, Индиана), отличается от DOTMA тем, что олеиловые фрагменты связаны сложноэфирными, а не простыми эфирными связями.

Другие опубликованные соединения с катионными липидами включают те, которые были конъюгированы с рядом фрагментов, в том числе, например, карбоксиспермином, который был конъюгирован с одним из двух типов липидов и включает такие соединения, как 5-карбоксиспермилглициндиоктаолеоиламид ("DOGS") (Transfectam™, Promega, Мэдисон, Висконсин) и дипальмитоилфосфатидилэтаноламина 5-карбоксиспермил-амид ("DPPEs") (см., например, патент США № 5 171 678).

Другой конъюгат с катионным липидом включает полученные производные липида с холестерином ("DC-Chol"), которые были составлены в виде липосом в

комбинации с DOPE (см., Gao, X. and Huang, L., *Biochim. Biophys. Res. Commun.*

179:280, 1991). Как сообщалось, липополилизин, полученный путем конъюгации

полилизина с DOPE, является эффективным при трансфекции в присутствии

сыворотки (Zhou, X. et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1065:8, 1991). Для определенных

5 клеточных линий такие липосомы, содержащие конъюгированные катионные липиды, как указывается, проявляют более низкую токсичность и обеспечивают более эффективную трансфекцию, чем DOTMA содержащие композиции. Другие коммерчески доступные продукты с катионными липидами включают DMR1E и DMR1E-HP (Vical, Ла-Хойя, Калифорния) и Lipofectamine (DOSPA) (Life Technology, Inc., Гейтерсберг, Мэриленд). Другие катионные липиды, подходящие для доставки олигонуклеотидов, описаны в WO 98/39359 и WO 96/37194.

Липосомные составы в особенности подходят для местного применения, при этом липосомы проявляют некоторые преимущества по сравнению с другими составами. Такие преимущества включают сниженное побочное действие по

15 отношению к высокой системной абсорбции введенного лекарственного средства, повышенное накопление введенного лекарственного средства в необходимой мишени и возможность вводить средство для RNAi в кожу. В некоторых вариантах осуществления липосомы используют для доставки средства для RNAi к эпидермальным клеткам и также для усиления проникновения средства для RNAi в

20 дермальные ткани, например, в кожу. Например, липосомы можно применять местно. Была документально зафиксирована местная доставка лекарственных средств, составленных в виде липосом, в кожу (см., например, Weiner et al., *Journal of Drug Targeting*, 1992, vol. 2, 405-410 и du Plessis et al., *Antiviral Research*, 18, 1992, 259-265; Mannino, R. J. and Fould-Fogerite, S., *Biotechniques* 6:682-690, 1988; Itani, T. et al. *Gene* 56:267-276, 1987; Nicolau, C. et al. *Meth. Enz.* 149:157-176, 1987; Straubinger, R. M. and Papahadjopoulos, D. *Meth. Enz.* 101:512-527, 1983; Wang, C. Y. and Huang, L., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:7851-7855, 1987).

Неионные липосомные системы также исследовали для определения их пригодности для доставки лекарственных средств в кожу, в частности, системы,

30 содержащие неионное поверхностно-активное вещество и холестерин. Неионные липосомные составы, содержащие Novasome I

(глицерилдилаурат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир) и Novasome II (глицерилдистеарат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир), использовали для доставки лекарственного средства в слой дермы кожи мышей. Такие составы со

35 средством для RNAi пригодны для лечения дерматологического нарушения.

Липосомы, которые включают иРНК, могут быть получены с высокой способностью деформироваться. Такая деформируемость может позволить липосомам проникать через пору, которая меньше, чем средний радиус липосомы. Например,

типом деформируемых липосом являются трансферсомы. Трансферсомы можно получить путем добавления поверхностных пограничных активаторов, обычно поверхностно-активных веществ, к стандартной липосомной композиции.

Трансферсомы, которые включают средство для RNAi, можно доставлять, например, подкожно путем инъекции для доставки средства для RNAi к кератиноцитам в коже.

Для того, чтобы пройти через неповрежденную кожу млекопитающего, липидные пузырьки должны пройти через ряд мелких пор, каждая с диаметром менее 50 нм, под воздействием подходящего внутрикожного градиента. Кроме того, благодаря свойствам липидов, такие трансферсомы могут быть самооптимизирующимися

(приспосабливающимися к форме пор, *например*, в коже), самовосстанавливающимися, и зачастую могут достигать свои мишени без разделения на фрагменты, и часто могут быть самозагружающимися.

Другие составы, применимые в настоящем изобретении, описаны в предварительных заявках США с серийными №№ 61/018616, поданной 2 января 2008 г.; 61/018611, поданной 2 января 2008 г.; 61/039748, поданной 26 марта 2008 г.; 61/047087, поданной 22 апреля 2008 г., и 61/051528, поданной 8 мая 2008 г. В РСТ заявке № PCT/US2007/080331, поданной 3 октября 2007 г., также описаны составы, применимые в настоящем изобретении.

Трансферсомы представляют собой еще один тип липосом и представляют собой липидные агрегаты с высокой способностью деформироваться, они являются перспективными кандидатами как средства доставки лекарственных средств.

Трансферсомы могут быть описаны как липидные капельки, которые обладают настолько высокой способностью деформироваться, что они легко могут проникать через поры, меньшие, чем капельки. Трансферсомы являются приспособляющимися к окружающей среде, в которой их используют, *например*, они являются самооптимизирующимися (приспосабливающимися к форме пор в коже), самовосстанавливающимися, зачастую достигают мишеней без разделения на фрагменты и часто могут быть самозагружающимися. Для получения трансферсом можно добавлять поверхностные пограничные активаторы, обычно поверхностно-активные вещества, к стандартной липосомной композиции. Трансферсомы использовали для доставки сывороточного альбумина в кожу. Как было показано, опосредованная трансферсомами доставка сывороточного альбумина была такой же эффективной, как подкожная инъекция раствора, содержащего сывороточный альбумин.

Поверхностно-активные вещества находят широкое применение в составах, таких как эмульсии (в том числе микроэмульсии) и липосомы. Наиболее распространенным способом классифицирования и ранжирования свойств многих различных типов поверхностно-активных веществ, как естественных, так и

синтетических, является использование гидролипидного баланса (HLB). Природа гидрофильной группы (также известной как "головка") предоставляет наиболее эффективное средство для распределения по категориям различных поверхностно-активных веществ, используемых в составах (Rieger, в *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

Если молекула поверхностно-активного вещества не ионизирована, то ее классифицируют как неионное поверхностно-активное вещество. Неионные поверхностно-активные вещества находят широкое применение в фармацевтических и косметических продуктах, и их можно применять при широком диапазоне значений pH. Обычно их значения HLB находятся в диапазоне от 2 до примерно 18, в зависимости от их структуры. Неионные поверхностно-активные вещества включают неионные сложные эфиры, такие как сложные эфиры этиленгликоля, сложные эфиры пропиленгликоля, сложные эфиры глицерила, сложные эфиры полиглицерила, сложные эфиры сорбитана, сложные эфиры сахарозы и этоксилированные сложные эфиры. Неионные алканоамиды и эфиры, как, например, этоксилаты жирного спирта, пропоксилированные спирты и этоксилированные/пропоксилированные блоксополимеры, также включены в данный класс. Полиоксиэтиленовые поверхностно-активные вещества являются наиболее распространенными представителями класса неионных поверхностно-активных веществ.

Если молекула поверхностно-активного вещества несет отрицательный заряд при растворении или диспергировании в воде, то поверхностно-активное вещество классифицируют как анионное. Анионные поверхностно-активные вещества включают карбоксилаты, как, например, омыляющие вещества, ациллактилаты, ациламины аминокислот, сложные эфиры серной кислоты, такие как алкилсульфаты и этоксилированные алкилсульфаты, сульфонаты, такие как алкилбензолсульфонаты, ацилизетионаты, ацилтаураты и сульфосукцинаты, и фосфаты. Наиболее важными представителями класса анионных поверхностно-активных веществ являются алкилсульфаты и омыляющие вещества.

Если молекула поверхностно-активного вещества несет положительный заряд при растворении или диспергировании в воде, то поверхностно-активное вещество классифицируют как катионное. Катионные поверхностно-активные вещества включают четвертичные соли аммония и этоксилированные амины. Четвертичные соли аммония являются наиболее применяемыми представителями данного класса.

Если молекула поверхностно-активного вещества обладает способностью нести либо положительный, либо отрицательный заряд, то поверхностно-активное вещество классифицируют как амфотерное. Амфотерные поверхностно-активные вещества включают производные акриловой кислоты, замещенные алкиламины, N-алкилбетаины и фосфатиды.

Было рассмотрено применение поверхностно-активных веществ в готовых лекарственных формах, составах и в эмульсиях (Rieger, в *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

иРНК для применения в способах согласно настоящему изобретению может также предусматриваться в виде мицеллярных составов. “Мицеллы” в данном документе определены как конкретный тип молекулярного ансамбля, в котором амфипатические молекулы организованы в виде сферической структуры, так что все гидрофобные части молекулы направлены вовнутрь, оставляя гидрофильные части соприкасающимися с окружающей водной фазой. Противоположное расположение имеет место, если окружающая среда гидрофобная.

Смешанный мицеллярный состав, подходящий для доставки через внутрикожные мембраны, может быть получен путем смешивания водного раствора композиции с siRNA, C₈-C₂₂алкилсульфата щелочного металла и мицеллообразующих соединений. Иллюстративные мицеллообразующие соединения включают лецитин, гиалуроновую кислоту, фармацевтически приемлемые соли гиалуроновой кислоты, гликолевую кислоту, молочную кислоту, вытяжку из ромашки, вытяжку из огурца, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, моноолеин, моноолеаты, монолаураты, масло бурачника, масло первоцвета вечернего, ментол, тригидроксиоксохоланил-глицин и его фармацевтически приемлемые соли, глицерин, полиглицерин, лизин, полилизин, триолеин, эфиры полиоксиэтилена и их аналоги, простые полидоканол-алкиловые эфиры и их аналоги, хенодесоксихолат, десоксихолат и их смеси. Мицеллообразующие соединения можно добавлять во время или после добавления алкилсульфата щелочного металла. Смешанные мицеллы будут образовываться, по сути, при любом виде смешивания ингредиентов, кроме интенсивного перемешивания для получения мицелл с меньшим размером.

В одном способе получают первую мицеллярную композицию, которая содержит композицию с siRNA и по меньшей мере алкилсульфат щелочного металла. Первую мицеллярную композицию затем смешивают по меньшей мере с тремя мицеллообразующими соединениями с образованием смешанной мицеллярной композиции. В другом способе мицеллярную композицию получают путем смешивания композиции с siRNA, алкилсульфата щелочного металла и по меньшей мере одного из мицеллообразующих соединений с последующим добавлением оставшихся мицеллообразующих соединений с интенсивным смешиванием.

Фенол и/или м-крезол можно добавлять к смешанной мицеллярной композиции для стабилизации состава и защиты от роста бактерий. В качестве альтернативы, фенол и/или м-крезол можно добавлять с мицеллообразующими ингредиентами. Изотоническое средство, такое как глицерин, также можно добавлять после образования смешанной мицеллярной композиции.

Для доставки мицеллярного состава в виде спрея состав можно поместить в аэрозольный распылитель и распылитель зарядить газом-вытеснителем. Газ-вытеснитель, который находится под давлением, находится в жидкой форме в распылителе. Соотношения ингредиентов корректируют так, что водная фаза и фаза газа-вытеснителя становятся одной, *т. е.* присутствует одна фаза. Если присутствует две фазы, то необходимо встряхнуть распылитель перед распылением части содержимого, *например*, посредством дозирующего клапана. Распыляемая доза фармацевтического средства выталкивается из дозирующего клапана в виде мелкодисперсной струи.

Газы-вытеснители могут включать водородсодержащие хлорфторуглероды, водородсодержащие фторуглероды, простой диметиловый эфир и простой диэтиловый эфир. В определенных вариантах осуществления можно использовать HFA 134a (1,1,1,2-тетрафторэтан).

Конкретные концентрации основных ингредиентов могут быть определены при помощи проведения относительно простых экспериментов. Для абсорбции через ротовую полость часто необходимо увеличить, *например*, по меньшей мере удвоить или утроить, дозу, предназначенную для инъекции или введения через желудочно-кишечный тракт.

В. Липидные частицы

иРНК, *например* dsRNA согласно настоящему изобретению, может быть полностью инкапсулирована в липидном составе, *например* LNP, или другой частице нуклеиновая кислота-липид.

Используемое в данном документе выражение "LNP" относится к стабильной частице нуклеиновая кислота-липид. LNP содержат катионный липид, некаатионный липид и липид, который предупреждает агрегацию частиц (*например*, конъюгат PEG-липид). LNP весьма пригодны для системных применений, поскольку они характеризуются длительным временем жизни в кровотоке после внутривенной (i.v.) инъекции и накапливаются в дистальных участках (*например*, участках, физически отделенных от места введения). LNP включают "pSPLP", которая включает инкапсулированный комплекс конденсирующее средство-нуклеиновая кислота, который приведен в PCT публикации № WO 00/03683. Частицы согласно настоящему изобретению обычно имеют средний диаметр от примерно 50 нм до примерно 150 нм, чаще от примерно 60 нм до примерно 130 нм, чаще от примерно 70 нм до примерно 110 нм, наиболее часто от примерно 70 нм до примерно 90 нм и по сути являются нетоксичными. Кроме того, нуклеиновые кислоты, когда присутствуют в частицах нуклеиновая кислота-липид согласно настоящему изобретению, устойчивы в водном растворе к разрушению нуклеазой. Частицы нуклеиновая кислота-липид и способ их получения раскрыт, *например*, в патентах США №№ 5976567; 5981501; 6534484;

6586410; 6815432; публикации США № 2010/0324120 и PCT публикации № WO 96/40964.

В одном варианте осуществления соотношение липида и лекарственного средства (соотношение масса/масса) (*например*, соотношение липида и dsRNA) будет находится в диапазоне от примерно 1:1 до примерно 50:1, от примерно 1:1 до примерно 25:1, от примерно 3:1 до примерно 15:1, от примерно 4:1 до примерно 10:1, от примерно 5:1 до примерно 9:1 или от примерно 6:1 до примерно 9:1. Диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным выше диапазонам, также рассматриваются как часть настоящего изобретения.

Катионный липид может представлять собой, например, хлорид N,N-диолеил-N,N-диметиламмония (DODAC), бромид N,N-дистеарил-N,N-диметиламмония (DDAB), хлорид N-(1-(2,3-диолеилокси)пропил)-N,N,N-триметиламмония (DOTAP), хлорид N-(1-(2,3-диолеилокси)пропил)-N,N,N-триметиламмония (DOTMA), N,N-диметил-2,3-диолеилокси)пропиламин (DODMA), 1,2-дилинолеилокси-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA), 1,2-дилиноленилокси-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA), 1,2-дилинолеилкарбамоилокси-3-диметиламинопропан (DLin-C-DAP), 1,2-дилинолеилокси-3-(диметиламино)ацетоксипропан (DLin-DAC), 1,2-дилинолеилокси-3-морфолинопропан (DLin-MA), 1,2-дилинолеоил-3-диметиламинопропан (DLinDAP), 1,2-дилинолеилтио-3-диметиламинопропан (DLin-S-DMA), 1-линолеоил-2-линолеилокси-3-диметиламинопропан (DLin-2-DMAP), хлористую соль 1,2-дилинолеилокси-3-триметиламинопропана (DLin-TMA.Cl), хлористую соль 1,2-дилинолеоил-3-триметиламинопропана (DLin-TAP.Cl), 1,2-дилинолеилокси-3-(N-метилпиперазино)пропан (DLin-MPZ) или 3-(N,N-дилинолеиламино)-1,2-пропандиол (DLinAP), 3-(N,N-диолеиламино)-1,2-пропандиол (DOAP), 1,2-дилинолеилокси-3-(2-N,N-диметиламино)этоксипропан (DLin-EG-DMA), 1,2-дилиноленилокси-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA), 2,2-дилинолеил-4-диметиламинометил-[1,3]-диоксолан (DLin-K-DMA) или его аналоги, (3aR,5s,6aS)-N,N-диметил-2,2-ди((9Z,12Z)-октадека-9,12-диенил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-5-амин (ALN100), (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино)бутаноат (MC3), 1,1'-(2-(4-(2-((2-гидроксидодецил)амино)этил)(2-гидроксидодецил)амино)этил)пиперазин-1-ил)этилазанидиол)дидодекан-2-ол (Tech G1) или их смесь. Катионный липид может содержать от примерно 20 мол. % до примерно 50 мол. % или примерно 40 мол. % от общего содержания липидов, присутствующих в частице.

В другом варианте осуществления можно использовать соединение 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан для получения наночастиц липид-siRNA. Синтез 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолана описан в

предварительной заявке на патент США номер 61/107998, поданной 23 октября 2008 г., которая включена в данный документ при помощи ссылки.

В одном варианте осуществления частицы липид-siRNA включают 40% 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолана; 10% DSPC; 40% холестерина; 10% PEG-C-DOMG (мольный процент) с размером частиц $63,0 \pm 20$ нм и соотношением siRNA/липид 0,027.

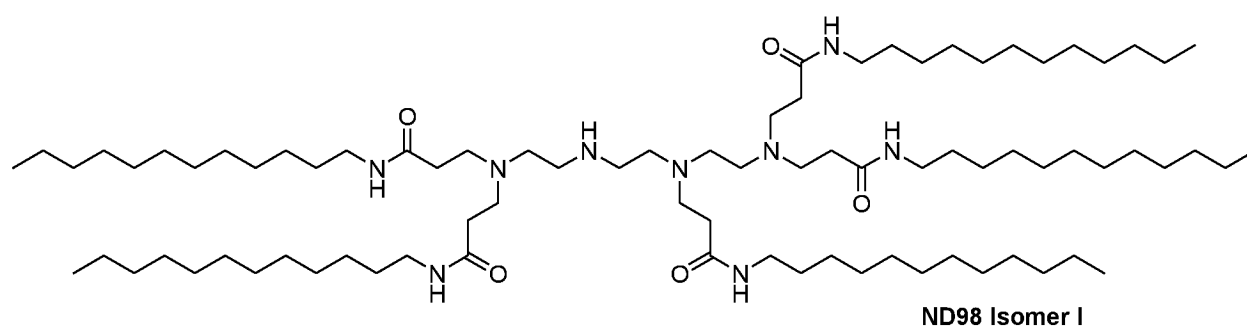
Ионизируемый/некатионный липид может представлять собой анионный липид или нейтральный липид, в том числе, без ограничения, дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), диолеоилфосфатидилхолин (DOPC), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), диолеоилфосфатидилглицерин (DOPG), дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG), диолеоил-фосфатидилэтанолламин (DOPE), пальмитоилолеоилфосфатидилхолин (POPC), пальмитоилолеоилфосфатидилэтанолламин (POPE), диолеоил-фосфатидилэтанолламин-4-(N-малеимидометил)-циклогексан-1-карбоксилат (DOPE-mal), дипальмитоилфосфатидилэтанолламин (DPPE), димиристоилфосфоэтанолламин (DMPE), дистеароил-фосфатидил-этанолламин (DSPE), 16-О-монометил-PE, 16-О-диметил-PE, 18-1-транс-PE, 1-стеароил-2-олеоил-фосфатидилэтанолламин (SOPE), холестерин или их смесь. Некатионный липид может составлять от примерно 5 мол. % до примерно 90 мол. %, примерно 10 мол. % или примерно 58 мол. % от общего содержания липидов, присутствующих в частице, если холестерин включен.

Конъюгированный липид, который ингибирует агрегацию частиц, может представлять собой, например, конъюгат полиэтиленгликоль (PEG)-липид, в том числе, без ограничения, PEG-диацилглицерин (DAG), PEG-диалкилоксипропил (DAA), PEG-фосфолипид, PEG-церамид (Cer) или их смесь. Конъюгат PEG-DAA может представлять собой, например, PEG-дилаурилоксипропил (C_{12}), PEG-димиристоилоксипропил (C_{14}), PEG-дипальмитилоксипропил (C_{16}) или PEG-дистеарилоксипропил (C_{18}). Конъюгированный липид, который предупреждает агрегацию частиц, может составлять от 0 мол. % до примерно 20 мол. % или примерно 2 мол. % от общего содержания липидов, присутствующих в частице.

В некоторых вариантах осуществления частицы нуклеиновая кислота-липид дополнительно включают холестерин в количестве, *например*, от примерно 10 мол. % до примерно 60 мол. % или примерно 48 мол. % от общего содержания липидов, присутствующих в частице.

В одном варианте осуществления липидоид ND98·4HCl (MW 1487) (см. заявку на патент США № 12/056230, поданную 26 марта 2008 г., которая включена в данный документ при помощи ссылки), холестерин (Sigma-Aldrich) и PEG-церамид C16 (Avanti Polar Lipids) можно использовать для получения наночастицы липид-dsRNA (*т. е.* частиц LNP01). Маточные растворы каждого в этаноле могут быть получены следующим образом: ND98, 133 мг/мл; холестерин, 25 мг/мл, PEG-церамид C16, 100

мг/мл. Маточные растворы ND98, холестерина и PEG-церамида C16 можно затем объединять, *например*, в молярном соотношении 42:48:10. Объединенный липидный раствор можно смешивать с водным раствором dsRNA (*например*, в ацетате натрия, pH 5) так, чтобы конечная концентрация этанола составляла примерно 35-45%, а конечная концентрация ацетата натрия составляла примерно 100-300 мМ. Наночастицы липид-dsRNA обычно образуются самопроизвольно при смешивании. В зависимости от необходимого распределения частиц по размеру полученную смесь наночастиц можно продавливать через поликарбонатную мембрану (*например*, с отсечением по размеру в 100 нм) при помощи, например, экструдера с термоцилиндром, как, например, Lipex Extruder (Northern Lipids, Inc). В некоторых случаях стадию экструзии можно пропустить. Удаление этанола и одновременная замена буфера могут быть осуществлены, например, при помощи диализа или тангенциальной поточной фильтрации. Буфер можно заменить, например, забуференным фосфатом физиологическим раствором (PBS) с pH примерно 7, *например*, pH примерно 6,9, pH примерно 7,0, pH примерно 7,1, pH примерно 7,2, pH примерно 7,3 или pH примерно 7,4.



Формула 1

Составы LNP01 описаны, *например*, в публикации международной заявки № WO 2008/042973, которая, таким образом, включена при помощи ссылки.

Дополнительные иллюстративные составы с липидом-dsRNA описаны в таблице А.

Таблица А

	Ионизируемый/катионный липид	Катионный липид/некатионный липид/холестерин/конъюгат PEG-липид Соотношение липид:siRNA
LNP-1	1,2-дифенилокси-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/холестерин/PEG-cDMA (57,1/7,1/34,4/1,4) липид:siRNA ~ 7:1
2-XTC	2,2-дифенолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DPPC/холестерин/PEG-cDMA 57,1/7,1/34,4/1,4 липид:siRNA ~ 7:1
LNP05	2,2-дифенолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DSPC/холестерин/PEG-DMG 57,5/7,5/31,5/3,5 липид:siRNA ~ 6:1

LNP06	2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DSPC/холестерин/PEG-DMG 57,5/7,5/31,5/3,5 липид:siRNA ~ 11:1
LNP07	2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DSPC/холестерин/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5 липид:siRNA ~ 6:1
LNP08	2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DSPC/холестерин/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5 липид:siRNA ~ 11:1
LNP09	2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DSPC/холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA 10:1
LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-диметил-2,2-ди((9Z,12Z)-октадека-9,12-диенил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-5-амин (ALN100)	ALN100/DSPC/холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA 10:1
LNP11	(6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино)бутаноат (MC3)	MC-3/DSPC/холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA 10:1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(бис(2-гидроксидецил)амино)этил)(2-гидроксидецил)амино)этил)пиперазин-1-ил)этилазанидиил)дидодекан-2-ол (Tech G1)	Tech G1/DSPC/холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA 10:1
LNP13	ХТС	ХТС/DSPC/хол/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA: 33:1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/хол/PEG-DMG 40/15/40/5 липид:siRNA: 11:1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/хол/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4,5/0,5 липид:siRNA: 11:1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/хол/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA: 7:1
LNP17	MC3	MC3/DSPC/хол/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA: 10:1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/хол/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA: 12:1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/хол/PEG-DMG 50/10/35/5 липид:siRNA: 8:1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/хол/PEG-DPG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA: 10:1

LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/хол/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA: 7:1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/хол/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA: 10:1

DSPC: дистеароилфосфатидилхолин;

DPPC: дипальмитоилфосфатидилхолин;

5 PEG-DMG: PEG-дидимиристоилглицерин (C14-PEG или PEG-C14) (PEG со ср. мол. весом 2000);

PEG-DSG: PEG-дистирилглицерин (C18-PEG или PEG-C18) (PEG со ср. мол. весом 2000);

PEG-cDMA: PEG-карбамоил-1,2-димиристоилоксипропиламин (PEG со ср. мол. весом 2000).

10 Составы, содержащие LNP (1,2-дилиноленилокси-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA)), описаны в международной публикации № WO2009/127060, поданной 15 апреля 2009 г., которая, таким образом, включена при помощи ссылки.

XTC-содержащие составы описаны, *например*, в предварительной заявке США с серийным № 61/148366, поданной 29 января 2009 г.; предварительной заявке США с
15 серийным № 61/156851, поданной 2 марта 2009 г.; предварительной заявке США с серийным № , поданной 10 июня 2009 г.; предварительной заявке США с серийным № 61/228373, поданной 24 июля 2009 г.; предварительной заявке США с серийным № 61/239686, поданной 3 сентября 2009 г., и международной заявке № PCT/US2010/022614, поданной 29 января 2010 г., которые, таким образом,
20 включены при помощи ссылки.

MC3-содержащие составы описаны, *например*, в публикации США № 2010/0324120, поданной 10 июня 2010 г., полное содержание которой, таким образом, включено при помощи ссылки.

25 ALNY-100-содержащие составы описаны, *например*, в международной заявке на патент с номером PCT/US09/63933, поданной 10 ноября 2009 г., которая, таким образом, включена при помощи ссылки.

C12-200-содержащие составы описаны в предварительной заявке США с серийным № 61/175770, поданной 5 мая 2009 г., и международной заявке № PCT/US10/33777, поданной 5 мая 2010 г., которые, таким образом, включены при помощи ссылки.

30 *Синтез ионизируемых/катионных липидов*

Любое из соединений, *например*, катионные липиды и т. п., используемые в частицах нуклеиновая кислота-липид согласно настоящему изобретению, можно получить при помощи известных методик органического синтеза, включая способы,

описанные более подробно в примерах. Все заместители являются такими, как определено ниже, если не указано иное.

“Алкил” означает углеводород с прямой цепью или разветвленный, нециклический или циклический, насыщенный алифатический углеводород, содержащий от 1 до 24 атомов углерода. Типичные насыщенные алкилы с прямой цепью включают метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил и т. п.; тогда как насыщенные разветвленные алкилы включают изопропил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, изопентил и т. п. Типичные насыщенные циклические алкилы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т. п.; тогда как ненасыщенные циклические алкилы включают циклопентенил и циклогексенил и т. п.

“Алкенил” означает алкил, который определен выше, содержащий по меньшей мере одну двойную связь между соседними атомами углерода. Алкенилы включают как цис-, так и транс-изомеры. Типичные алкенилы с прямой цепью и разветвленные алкенилы включают этиленил, пропиленил, 1-бутенил, 2-бутенил, изобутиленил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-метил-1-бутенил, 2-метил-2-бутенил, 2,3-диметил-2-бутенил и т. п.

“Алкинил” означает любой алкил или алкенил, которые определены выше, которые дополнительно содержат по меньшей мере одну тройную связь между соседними атомами углерода. Типичные алкинилы с прямой цепью и разветвленные алкинилы включают ацетиленил, пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-метил-1-бутинил и т. п.

“Ацил” означает любой алкил, алкенил или алкинил, в которых атом углерода в точке присоединения замещен оксогруппой, которая определена ниже. Например, -C(=O)алкил, -C(=O)алкенил и -C(=O)алкинил представляют собой ацильные группы.

“Гетероцикл” означает 5-7-членное моноциклическое или 7-10-членное бициклическое, гетероциклическое кольцо, которое является либо насыщенным, ненасыщенным, либо ароматическим и которое содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и где гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и гетероатом азота необязательно может быть кватернизирован, в том числе бициклические кольца, в которых любой из вышеперечисленных гетероциклов слит с бензольным кольцом. Гетероцикл может быть присоединен через любой гетероатом или атом углерода. Гетероциклы включают гетероарилы, которые определены ниже. Гетероциклы включают морфолинил, пирролидинонил, пирролидинил, пиперидинил, пиперизинил, гидантоинил, валеролактамыл, оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидропиридинил, тетрагидропримидинил, тетрагидротииофенил, тетрагидротииопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидротииофенил, тетрагидротииопиранил и т. п.

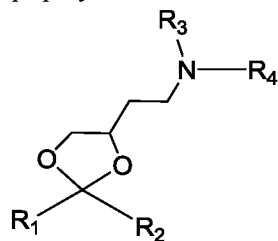
Выражения “необязательно замещенный алкил”, “необязательно замещенный алкенил”, “необязательно замещенный алкинил”, “необязательно замещенный ацил” и “необязательно замещенный гетероцикл” означают, что при замещении по меньшей мере один атом водорода заменяется заместителем. В случае оксо-заместителя (=O) замещаются два атома водорода. В связи с этим, заместители включают оксо, галоген, гетероцикл, -CN, -OR_x, -NR_xR_y, -NR_xC(=O)R_y, -NR_xSO₂R_y, -C(=O)R_x, -C(=O)OR_x, -C(=O)NR_xR_y, -SOnR_x и -SOnNR_xR_y, где n равняется 0, 1 или 2, R_x и R_y являются одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, алкил или гетероцикл, и каждый из указанных заместителей алкила и гетероцикла дополнительно может быть замещен одним или несколькими из оксо, галогена, -OH, -CN, алкила, -OR_x, гетероцикла, -NR_xR_y, -NR_xC(=O)R_y, -NR_xSO₂R_y, -C(=O)R_x, -C(=O)OR_x, -C(=O)NR_xR_y, -SOnR_x и -SOnNR_xR_y.

“Галоген” означает фтор, хлор, бром и йод.

В некоторых вариантах осуществления в способах согласно настоящему изобретению может потребоваться использование защитных групп. Методика с использованием защитных групп хорошо известна специалистам в данной области (см., например, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Green, T.W. *et al.*, Wiley-Interscience, New York City, 1999). Вкратце, защитные группы в контексте настоящего изобретения представляют собой любую группу, которая снижает или устраняет нежелательную химическую активность функциональной группы. Защитную группу можно добавлять к функциональной группе для блокирования ее химической активности во время определенных реакций и затем удалять с открытием исходной функциональной группы. В некоторых вариантах осуществления используют “защитную группу для спиртовой группы”. “Защитная группа для спиртовой группы” представляет собой любую группу, которая уменьшает или устраняет нежелательную химическую активность спиртовой функциональной группы. Защитные группы можно добавлять и удалять при помощи методик, хорошо известных в данной области.

Синтез формулы A

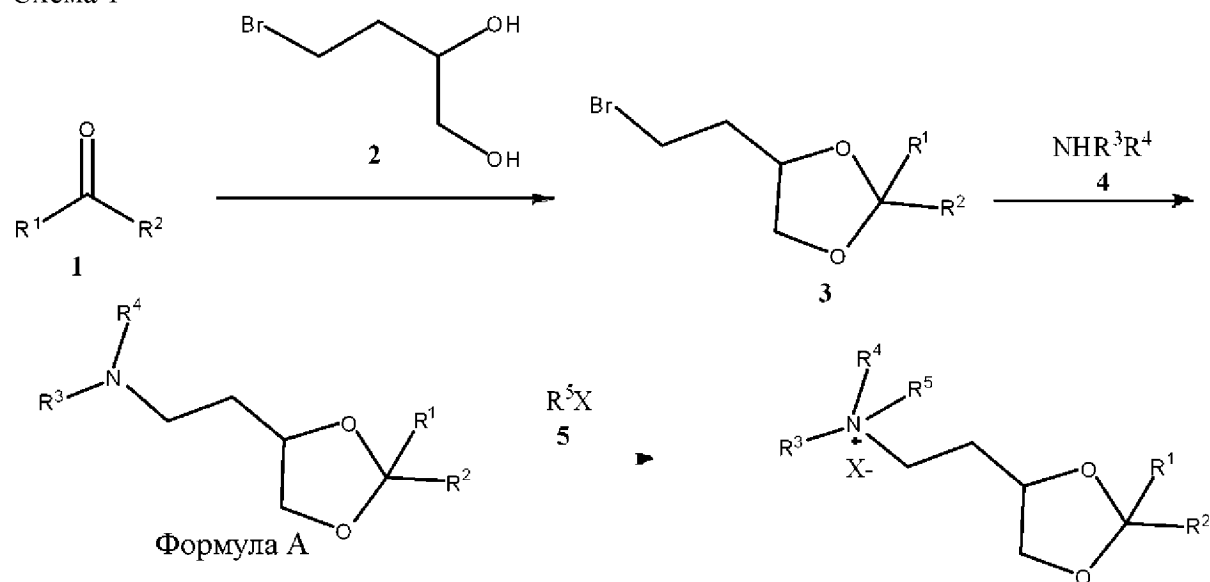
В некоторых вариантах осуществления частицы нуклеиновая кислота-липид согласно настоящему изобретению составляют при помощи катионного липида формулы A:



где R₁ и R₂ независимо представляют собой алкил, алкенил или алкинил, при этом каждый необязательно может быть замещен, а R₃ и R₄ независимо представляют собой низший алкил или R₃ и R₄ могут, взятые вместе, образовывать

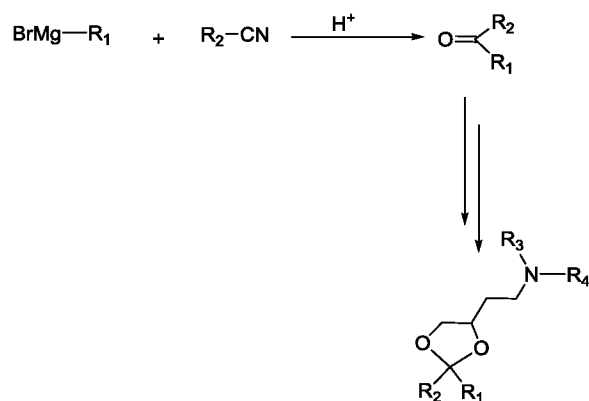
необязательно замещенное гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления катионный липид представляет собой ХТС, (2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан). Как правило, липид формулы А, приведенной выше, может быть получен в при помощи следующих схем реакций 1 или 2, где все заместители являются такими, как определено выше, если не указано иное.

Схема 1



Липид А, где R1 и R2 независимо представляют собой алкил, алкенил или алкинил, при этом каждый необязательно может быть замещен, а R3 и R4 независимо представляют собой низший алкил или R3 и R4 могут, взятые вместе, образовывать необязательно замещенное гетероциклическое кольцо, может быть получен согласно схеме 1. Кетон 1 и бромид 2 могут быть приобретены или получены согласно способам, известным специалисту в данной области. Реакция между 1 и 2 дает кеталь 3. Обработка кетала 3 с амином 4 дает липиды формулы А. Липиды формулы А можно превращать в соответствующую аммонийную соль при помощи органической соли формулы 5, где X представляет собой анион, противоион, выбранный из галогена, гидроксида, фосфата, сульфата или т. п.

Схема 2

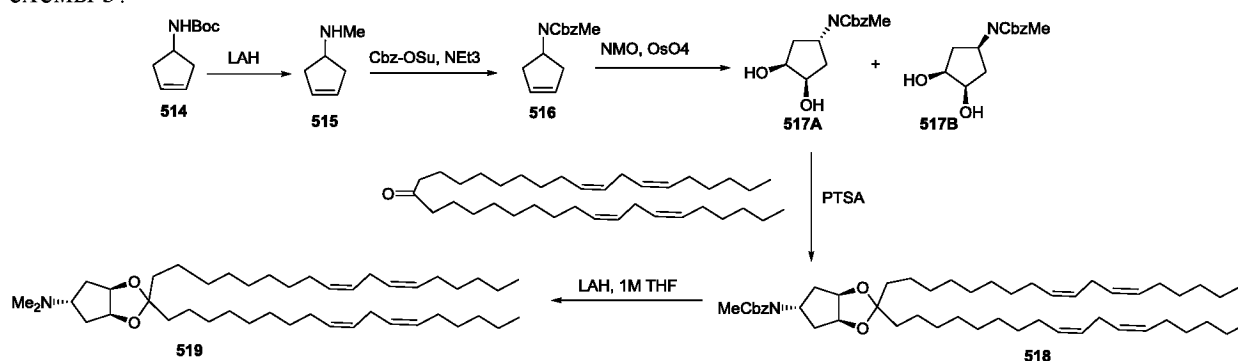


В качестве альтернативы, исходный материал, кетон 1, может быть получен согласно схеме 2. Реактив Гриньяра 6 и цианид 7 могут быть приобретены или получены согласно способам, известным специалисту в данной области. Реакция между 6 и 7 дает кетон 1. Превращение кетона 1 в соответствующие липиды формулы А является таким, как описано на схеме 1.

Синтез MC3

Получение DLin-M-C3-DMA (*m. e.* (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино)бутаноата) было следующим. Раствор (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ола (0,53 г), гидрохлорида 4-N,N-диметиламиномасляной кислоты (0,51 г), 4-N,N-диметиламинопиридина (0,61 г) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (0,53 г) в дихлорметане (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор промывали разбавленной хлористоводородной кислотой, за которой следовал разбавленный водный бикарбонат натрия. Органические фракции высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при помощи роторного вакуумного испарителя. Остаток проходил через колонку с силикагелем (20 г) с использованием градиента элюирования 1-5% метанол/дихлорметан. Фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли и растворитель удаляли с получением бесцветного масла (0,54 г). Синтез ALNY-100

Синтез кетала 519 [ALNY-100] осуществляли с использованием следующей схемы 3:



Синтез 515

К перемешиваемой суспензии LiAlH_4 (3,74 г, 0,09852 моля) в 200 мл безводного THF в двухгорлой RBF (1 л) медленно добавляли раствор 514 (10 г, 0,04926 моля) в 70 мл THF при 0°C в атмосфере азота. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем нагревали до появления конденсации в течение 4 ч. Течение реакции контролировали при помощи TLC. После завершения реакции (определяли при помощи TLC) смесь охлаждали до 0°C и гасили аккуратным добавлением насыщенного раствора Na_2SO_4 . Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при комнатной температуре и отфильтровывали. Остаток хорошо промывали THF. Фильтрат и осадок, полученный при промывке, смешивали, и разводили 400 мл диоксана и 26 мл конц. HCl , и перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. Летучие вещества отгоняли в вакууме с получением хлористоводородной соли 515 в виде белого твердого вещества. Выход: 7,12 г. ^1H -ЯМР (DMSO , 400 МГц): δ = 9,34 (широкий, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,74 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 5H).

Синтез 516

К перемешанному раствору соединения 515 в 100 мл сухого DCM в 250 мл двухгорлой RBF добавляли NEt_3 (37,2 мл, 0,2669 моля) и охлаждали до 0°C в атмосфере азота. После медленного добавления N-(бензилокси-карбонилокси)-сукцинимид (20 г, 0,08007 моля) в 50 мл сухого DCM реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры. После завершения реакции (2-3 ч., определяли при помощи TLC) смесь промывали последовательно раствором 1 н. HCl (1 x 100 мл) и насыщенным раствором NaHCO_3 (1 x 50 мл). Органический слой затем высушивали над безводн. Na_2SO_4 и растворитель выпаривали с получением неочищенного материала, который очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем с получением 516 в виде липкой массы. Выход: 11 г (89%). ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ = 7,36-7,27 (m, 5H), 5,69 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,96 (br., 1H) 2,74 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^-$ -232,3 (96,94%).

Синтез 517A и 517B

Циклопентен 516 (5 г, 0,02164 моля) растворяли в растворе 220 мл ацетона и воды (10:1) в одnogорлой 500 мл RBF и к нему добавляли N-метил-морфолин-N-оксид (7,6 г, 0,06492 моля), за которым следовали 4,2 мл 7,6% раствора OsO_4 (0,275 г, 0,00108 моля) в трет-бутаноле при комнатной температуре. После завершения реакции (~ 3 ч.) смесь гасили при помощи добавления твердого Na_2SO_3 и полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь разводили DCM (300 мл) и промывали водой (2 x 100 мл), после чего следовал насыщенный раствор NaHCO_3 (1 x 50 мл), вода (1 x 30 мл) и в конце соляной раствор (1 x 50 мл). Органическую фазу высушивали над безводн. Na_2SO_4 и растворитель удаляли в вакууме. В результате очистки неочищенного материала при помощи

колоночной хроматографии с силикагелем получали смесь диастереоизомеров, которые разделяли при помощи преп. HPLC. Выход: - 6 г неочищенного продукта.

517A - пик-1 (белое твердое вещество), 5,13 г (96%). ¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ= 7,39-7,31 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,78-4,73 (m, 1H), 4,48-4,47 (d, 2H), 3,94-3,93 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,72-1,67 (m, 4H). LC-MS - [M+H]⁺-266,3, [M+NH₄]⁺-283,5 присутствует, HPLC-97,86%. Стереохимию подтверждали при помощи рентгенограммы.

Синтез 518

При помощи процедуры, аналогичной описанной для синтеза соединения 505, соединение 518 (1,2 г, 41%) получали в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ= 7,35-7,33 (m, 4H), 7,30-7,27 (m, 1H), 5,37-5,27 (m, 8H), 5,12 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,58-4,57 (m, 2H), 2,78-2,74 (m, 7H), 2,06-2,00 (m, 8H), 1,96-1,91 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,37-1,25 (br m, 36H), 0,87 (m, 6H). HPLC-98,65%.

Общая процедура для синтеза соединения 519

Раствор соединения 518 (1 экв.) в гексане (15 мл) добавляли по каплям к охлажденному на льду раствору ЛАН в THF (1 М, 2 экв.). После завершения добавления смесь нагревали при 40°C в течение 0,5 ч., затем охлаждали опять на ледяной бане. Смесь аккуратно гидролизovali насыщенным водным Na₂SO₄, затем фильтровали через целит и переводили в масло. С помощью колоночной хроматографии получали чистое 519 (1,3 г, 68%), которое получали в виде бесцветного масла. ¹³C-ЯМР δ = 130,2, 130,1 (x2), 127,9 (x3), 112,3, 79,3, 64,4, 44,7, 38,3, 35,4, 31,5, 29,9 (x2), 29,7, 29,6 (x2), 29,5 (x3), 29,3 (x2), 27,2 (x3), 25,6, 24,5, 23,3, 226, 14,1; электрораспыление MS (+ve): Молекулярный вес для C₄₄H₈₀NO₂ (M + H)⁺ вычисл. 654,6, обнаруженный 654,6.

Составы, полученные либо при помощи стандартного способа, либо при помощи способа без экструзии, можно характеризовать одинаковым образом. Например, составы, как правило, характеризуют при помощи визуального осмотра. Это должны быть белесые прозрачные растворы, в которых нет агрегатов или осадка. Размер частиц и распределение частиц по размеру липидных наночастиц можно измерять при помощи рассеяния света, используя, например, Malvern Zetasizer Nano ZS (Malvern, США). Размер частиц должны быть примерно 20-300 нм, например, 40-100 нм. Распределение частиц по размеру должно быть одновершинным. Общую концентрацию dsRNA в составе, а также захваченную фракцию определяют при помощи анализа на исключение красителя. Образец составленной dsRNA можно инкубировать со связывающимся с РНК красителем, например Ribogreen (Molecular Probes), в присутствии или при отсутствии разрушающего состав поверхностно-активного вещества, например 0,5% Triton-X100. Общую dsRNA в составе можно определять по сигналу от образца, содержащего поверхностно-активное вещество, по отношению к калибровочной кривой. Захваченную фракцию определяют путем

вычитания содержания “свободной” dsRNA (которое измерено по сигналу при отсутствии поверхностно-активного вещества) из общего содержания dsRNA. Процент захваченной dsRNA, как правило, составляет >85%. Для состава LNP размер частиц составляет по меньшей мере 30 нм, по меньшей мере 40 нм, по меньшей мере 50 нм, по меньшей мере 60 нм, по меньшей мере 70 нм, по меньшей мере 80 нм, по меньшей мере 90 нм, по меньшей мере 100 нм, по меньшей мере 110 нм и по меньшей мере 120 нм. Подходящий диапазон, как правило, составляет от примерно по меньшей мере 50 нм до примерно по меньшей мере 110 нм, от примерно по меньшей мере 60 нм до примерно по меньшей мере 100 нм или от примерно по меньшей мере 80 нм до примерно по меньшей мере 90 нм.

Композиции и составы для перорального введения включают порошки или гранулы, микрочастица, наночастицы, суспензии или растворы в воде или неводной среде, капсулы, желатиновые капсулы, пакетики с порошком для приготовления раствора, таблетки или минитаблетки. Могут быть необходимы загустители, ароматизирующие вещества, разбавители, эмульгаторы, диспергирующие средства или связующие вещества. В некоторых вариантах осуществления пероральные составы являются такими, в которых dsRNA, описанные в настоящем изобретении, вводятся в сочетании с одним или несколькими веществами, способствующими проникновению, поверхностно-активными веществами и хелаторами. Подходящие поверхностно-активные вещества включают жирные кислоты и/или их сложные эфиры или соли, желчные кислоты и/или их соли. Подходящие желчные кислоты/соли желчных кислот включают хенодезоксихолевую кислоту (CDCA) и урсодезоксиходезоксихолевую кислоту (UDCA), холевую кислоту, дегидрохолевую кислоту, дезоксихолевую кислоту, глюхолевую кислоту, глихолевую кислоту, гликодезоксихолевую кислоту, таурохолевую кислоту, тауродезоксихолевую кислоту, тауро-24,25-дигидро-фузидат натрия и гликодигидрофузидат натрия. Подходящие жирные кислоты включают арахидоновую кислоту, ундекановую кислоту, олеиновую кислоту, лауриновую кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, дикапрат, трикапрат, моноолеин, дилаурин, глицерил 1-монокапрат, 1-додецилазациклогептан-2-он, ацилкарнитин, ацилхолин или моноглицерид, диглицерид или их фармацевтически приемлемую соль (*например*, натриевую). В некоторых вариантах осуществления используют комбинации веществ, способствующих проникновению, например, жирные кислоты/соли жирных кислот в комбинации с желчными кислотами/солями желчных кислот. Одной иллюстративной комбинацией является натриевая соль лауриновой кислоты, каприновой кислоты и UDCA. Дополнительные вещества, способствующие проникновению, включают полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, полиоксиэтилен-20-цетиловый эфир, dsRNA,

описанные в настоящем изобретении, могут быть доставлены перорально, в форме гранул, в том числе распыляемых высушенных частиц, или образуют комплексы с образованием микро- или наночастиц. Комплексообразующие средства для dsRNA

5 включают поли-аминокислоты; полиимины; полиакрилаты; полиалкилакрилаты, полиоксэтаны, полиалкилцианоакрилаты; катионизированные желатины, альбумины, крахмалы, акрилаты, полиэтиленгликоли (PEG) и крахмалы; полиалкилцианоакрилаты; DEAE-производные полиимины, поллуланы, целлюлозы и крахмалы. Подходящие комплексообразующие средства включают хитозан, N-триметилхитозан, поли-L-лизин, полигистидин, полиорнитин, полиспермины, протамин, поливинилпиридин,

10 политиодиэтиламинотетилэтилен (PTDAE), полиаминостирол (*например*, p-амино), поли(метилцианоакрилат), поли(этилцианоакрилат), поли(бутилцианоакрилат), поли(изобутилцианоакрилат), поли(изогексилцианоакрилат), DEAE-метакрилат, DEAE-гексилакрилат, DEAE-акриламид, DEAE-альбумин и DEAE-декстран,

15 полиметилакрилат, полигексилакрилат, поли(D,L-молочную кислоту), сополимер DL-молочной и гликолевой кислоты (PLGA), альгинат и полиэтиленгликоль (PEG).

Пероральные составы для dsRNA и их получение описаны подробно в патенте США № 6887906, публикации США № 20030027780 и патенте США № 6747014, каждый из которых включен в данный документ при помощи ссылки.

Композиции и составы для парентерального, интрапаренхиматозного (в 20 головной мозг), подбололочечного, интравентрикулярного или внутривенного введения могут включать стерильные водные растворы, которые также могут содержать буферы, разбавители и другие соответствующие добавки, такие как, без ограничения, вещества, способствующие проникновению, соединения-носители и другие фармацевтически приемлемые носители или наполнители.

25 Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают, без ограничения, растворы, эмульсии и содержащие липосомы составы. Такие композиции могут быть получены из ряда компонентов, который включает, без ограничения, предварительно полученные жидкости, самоэмульгирующиеся твердые вещества и самоэмульгирующиеся полутвердые вещества. В частности, 30 предпочтительными являются составы, которые целенаправленно воздействуют на печень при лечении заболеваний печени, таких как гепатокарцинома.

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению, которые в целях удобства могут находиться в виде единичной лекарственной формы, можно получать согласно традиционным методикам, хорошо известным в фармацевтической 35 промышленности. Такие методики включают стадию приведения активных ингредиентов во взаимодействие с фармацевтическим(фармацевтическими) носителем(носителями) или наполнителем(наполнителями). Как правило, составы получают путем равномерного и тщательного приведения активных ингредиентов во

взаимодействие с жидкими носителями или мелкоизмельченными твердыми носителями или и теми, и другими, а затем, при необходимости, придания продукту формы.

Композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены в любой из многих возможных лекарственных форм, как, например, без ограничения, таблетки, капсулы, желатиновые капсулы, жидкие сиропы, пластичные гели, суппозитории и клизмы. Композиции согласно настоящему изобретению также могут быть составлены в виде суспензий в водной, неводной или смешанной среде. Водные суспензии дополнительно могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, в том числе, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, сорбит и/или декстран. Суспензия также может содержать стабилизаторы.

С. Дополнительные составы

i. Эмульсии

Композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены и составлены в виде эмульсий. Эмульсии, как правило, являются гетерогенными системами одной жидкости, диспергированной в другой, в форме капелек, диаметр которых обычно превышает 0,1 мкм (см., например, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199; Rosoff, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245; Block в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335; Higuchi *et al.*, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301). Эмульсии часто представляют собой двухфазные системы, содержащие две несмешиваемые жидкие фазы, тщательно перемешанные и диспергированные одна в другой. Как правило, эмульсии могут быть эмульсиями по типу либо "вода в масле" (w/o), либо "масло в воде" (o/w). В тех случаях, когда водная фаза является мелкораспыленной в общем объеме масляной фазы и диспергированной в виде мельчайших капелек в нем, тогда полученную композицию называют эмульсией по типу "вода в масле" (w/o). В качестве альтернативы, в тех случаях, когда масляная фаза является мелкораспыленной в общем объеме водной фазы и диспергированной в виде мельчайших капелек в нем, тогда полученную композицию называют эмульсией по типу "масло в воде" (o/w). Эмульсии могут содержать дополнительные компоненты-вдобавок к диспергированным фазам и активное лекарственное средство, которое может присутствовать в виде раствора либо в водной фазе, масляной фазе либо как таковое в качестве отдельной фазы. Фармацевтические наполнители, такие как эмульгаторы, стабилизаторы, красители и

антиоксиданты, могут присутствовать в эмульсиях при необходимости.

Фармацевтические эмульсии также могут представлять собой множественные эмульсии, которые состоят из более чем двух фаз, такие как, например, в случае эмульсий по типу "масло-в-воде-в-масле" (o/w/o) и "вода-в-масле-в-воде" (w/o/w).

- 5 Такие сложные составы часто обеспечивают определенные преимущества, которые не обеспечивают простые двухкомпонентные эмульсии. Множественные эмульсии, в которых отдельные масляные капельки эмульсии o/w включают маленькие водные капельки, составляющие эмульсию w/o/w. Аналогично этому система масляных капелек, заключенная в каплях воды, стабилизированных в масляной диспергирующей
- 10 фазе, обеспечивает эмульсию o/w/o.

- Эмульсии характеризуются малой термодинамической устойчивостью, или она у них отсутствует. Часто диспергированная или дисперсная фаза эмульсии хорошо диспергирована в дисперсионной или диспергирующей фазе и поддерживается в такой форме при помощи эмульгаторов или вязкости состава. Любая фаза эмульсии может
- 15 быть полутвердой или твердой, как и в случае мазевых основ, подобных эмульсии, и кремов. Другие способы стабилизации эмульсий охватывают применение эмульгаторов, которые могут быть включены в любую фазу эмульсии. Эмульгаторы в целом могут быть классифицированы на четыре категории: синтетические
- 20 поверхностно-активные вещества, встречающиеся в природе эмульгаторы, абсорбционные базы и высокодисперсные твердые вещества (см., *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199).

- 25 Синтетические поверхностно-активные вещества, также известные как сурфактанты, нашли широкое применение в составе эмульсий, и их рассматривали в литературе (см., *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rieger, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and
- 30 Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285; Idson, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volume 1, p. 199). Поверхностно-активные вещества обычно являются амфифильными и содержат гидрофильную и гидрофобную часть.
- 35 Соотношение гидрофильной и гидрофобной природы поверхностно-активного вещества называют гидролипидным балансом (HLB), и оно является ценным инструментом в распределении на категории и выборе поверхностно-активных веществ при получении составов. Поверхностно-активные вещества можно классифицировать на различные классы, исходя из природы гидрофильной группы:

неионные, анионные, катионные и амфотерные (см., *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY Rieger, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285).

Встречающиеся в природе эмульгаторы, используемые в составах эмульсий, включают ланолин, пчелиный воск, фосфатиды, лецитин и гуммиарабик.

Абсорбционные базы, такие как безводный ланолин и гидрофильный вазелин, обладают гидрофильными свойствами, так что они могут впитывать воду с

образованием эмульсий w/o, тем не менее сохраняя свою полутвердую консистенцию.

Мелкоизмельченные твердые вещества также использовали в качестве подходящих эмульгаторов в особенности в комбинации с поверхностно-активными веществами и в вязких препаратах. Они включают полярные неорганические твердые вещества, такие как гидроксиды тяжелых металлов, неразбухающие глины, такие как бентонит, аттапульгит, гекторит, каолин, монтмориллонит, коллоидный силикат алюминия и коллоидный алюмосиликат магния, пигменты и неполярные твердые вещества, такие как углерод или глицерил тристеарат.

Большое разнообразие неэмульгирующих материалов также включают в составы эмульсий и вносят вклад в свойства эмульсий. Они включают жиры, масла, воски, жирные кислоты, жирные спирты, жирные сложные эфиры, увлажнители, гидрофильные коллоиды, консерванты и антиоксиданты (Block, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335; Idson, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199).

Гидрофильные коллоиды или гидроколлоиды включают встречающиеся в природе смолы и синтетические полимеры, такие как полисахариды (например, гуммиарабик, агар, альгиновую кислоту, каррагенан, гуаровую камедь, камедь карайи и трагакант), производные целлюлозы (например, карбоксиметилцеллюлозу и карбоксипропилцеллюлозу) и синтетические полимеры (например, карбомеры, простые эфиры целлюлозы и карбоксивиниловые полимеры). Они диспергируются или набухают в воде с образованием коллоидных растворов, которые стабилизируют эмульсии путем образования крепких межфазных пленок вокруг капелек диспергированной фазы и путем повышения вязкости дисперсионной фазы.

Поскольку эмульсии часто содержат некоторое количество ингредиентов, таких как углеводы, белки, стеролы и фосфатиды, которые могут легко поддерживать рост микробов, то такие составы часто включают консерванты. Широко используемые консерванты, включенные в составы эмульсий, включают метилпарабен, пропилпарабен, четвертичные соли аммония, бензалкония хлорид, сложные эфиры p-

гидроксibenзойной кислоты и борную кислоту. Антиоксиданты также обычно добавляют к составам эмульсий для предупреждения разрушения состава.

Используемые антиоксиданты могут быть ловушками свободных радикалов, как, например, токоферолы, алкил галлаты, бутилированный гидроксианизол,

- 5 бутилированный гидрокситолуол, или восстановителями, такими как аскорбиновая кислота и матабисульфит натрия, и синергистами антиоксидантов, такими как лимонная кислота, винная кислота и лецитин.

- Применение составов эмульсий посредством дерматологического, перорального и парентерального путей и способы их получения были рассмотрены в литературе (см.,
10 *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199). Составы эмульсий для пероральной доставки очень широко применяют из-за удобства составления, а также с
15 позиции эффективности при абсорбции и биооступности (см., *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Idson, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman,
20 Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199). Слабительные средства на основе минеральных масел, жирорастворимые витамины и питательные препараты с высоким содержанием жира находятся среди материалов, которые обычно вводят перорально в виде эмульсий o/w.

ii. Микроэмульсии

- 25 В одном варианте осуществления настоящего изобретения композиции иРНК и нуклеиновые кислоты составлены в виде микроэмульсий. Микроэмульсия может быть определена как система воды, масла и амфифильного вещества, которая является отдельным оптически изотропным и термодинамически устойчивым жидким раствором (см., *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery
30 Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245). Обычно микроэмульсии являются системами, которые получают путем сперва диспергирования масла в водном растворе поверхностно-активного вещества, а затем
35 добавления достаточного количества четвертого компонента, как правило, спирта со средней длиной цепи для образования прозрачной системы. Таким образом, микроэмульсии также были описаны как термодинамически устойчивые, изотропически чистые дисперсии двух несмешиваемых жидкостей, которые

стабилизируются межфазными пленками поверхностно-активных молекул (Leung and Shah, в Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215). Микроэмульсии обычно получают путем объединения от трех до пяти компонентов, которые включают масло, воду, 5 поверхностно-активное вещество, вторичное поверхностно-активное вещество и электролит. То, является ли микроэмульсия эмульсией по типу "вода в масле" (w/o) или по типу "масло в воде" (o/w), зависит от свойств используемого масла и поверхностно-активного вещества и от структуры и геометрической упаковки полярных головок и углеводородных хвостов молекул поверхностно-активного 10 вещества (Schott, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271).

Активно изучался феноменологический подход с использованием фазовой диаграммы, и с его помощью специалистами в данной области были получены обширные данные о том, как составлять микроэмульсии (см., *например*, Ansel's 15 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Block, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335). По сравнению с традиционными эмульсиями микроэмульсии предлагают 20 преимущество стабилизации водонерастворимых лекарственных средств в составе термодинамически устойчивых капелек, которые образуются самопроизвольно.

Поверхностно-активные вещества, используемые в получении микроэмульсий, включают, без ограничения, ионные поверхностно-активные вещества, неионные 25 поверхностно-активные вещества, Brij 96, полиоксиэтиленолеиловые эфиры, сложные эфиры жирных кислот и полиглицерина, тетраглицерина монолаурат (ML310), тетраглицерина моноолеат (MO310), гексаглицерина моноолеат (PO310), гексаглицерина пентаолеат (PO500), декаглицерина монокапрат (MCA750), декаглицерина моноолеат (MO750), декаглицерина секвиолеат (SO750), декаглицерина 30 декаолеат (DAO750) отдельно или в комбинации со вторичными поверхностно-активными веществами. Вторичное поверхностно-активное вещество, обычно спирт с короткой цепью, такой как этанол, 1-пропанол и 1-бутанол, служит для увеличения межфазной текучести путем проникновения в пленку из поверхностно-активного вещества и, таким образом, создания неупорядоченной пленки из-за пустого 35 пространства, образующегося среди молекул поверхностно-активного вещества. Однако микроэмульсии могут быть получены без применения вторичных поверхностно-активных веществ, и в данной области известны самоэмульгирующиеся системы микроэмульсий без спирта. Водной фазой, как правило, может быть вода,

водный раствор лекарственного средства, глицерин, PEG300, PEG400, полиглицерины, пропиленгликоли и производные этиленгликоля. Масляная фаза может включать, без ограничения, материалы, такие как Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, сложные эфиры жирных кислот, среднецепочечные (C8-C12) моно-, ди- и триглицериды, полиоксиэтилированные сложные эфиры жирных кислот и глицерила, жирные спирты, полиглицеролизированные глицериды, насыщенные полиглицеролизированные C8-C10глицериды, растительные масла и силиконовое масло.

Микроэмульсии представляют особый интерес с точки зрения растворимости лекарственного средства и повышенной абсорбции лекарственных средств. Липидные микроэмульсии (как o/w, так и w/o) были предложены для увеличения пероральной биодоступности лекарственных средств, включая пептиды (см., например, патент США №№ 6191105; 7063860; 7070802; 7157099; Constantinides *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1993, 13, 205).

Микроэмульсии обеспечивают преимущества в виде улучшенной растворимости лекарственного средства, защиты лекарственного средства от ферментативного гидролиза, возможного увеличения абсорбции лекарственного средства за счет индуцированных поверхностно-активным веществом изменений текучести мембран и проницаемости, удобства получения, удобства перорального введения по сравнению с твердой лекарственной формой, улучшенная клиническая действенность и пониженной токсичности (см., например, патент США №№ 6191105; 7063860; 7070802; 7157099; Constantinides *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385; Ho *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1996, 85, 138-143). Часто микроэмульсии могут образовываться самопроизвольно, когда их компоненты объединяют при температуре окружающего воздуха. Это может быть в особенности преимущественным, когда составляют термолабильные лекарственные средства, пептиды или иРНК. Микроэмульсии также были эффективными при трансдермальной доставке активных компонентов как при косметических, так и при фармацевтических применениях. Предполагается, что композиции и составы микроэмульсий согласно настоящему изобретению будут способствовать повышенной системной абсорбции иРНК и нуклеиновых кислот из желудочно-кишечного тракта, а также улучшать локальное клеточное поглощение иРНК и нуклеиновых кислот.

Микроэмульсии согласно настоящему изобретению также могут содержать дополнительные компоненты и добавки, такие как сорбитанмоностеарат (Grill 3), Labrasol и вещества, способствующие проникновению, для улучшения свойств состава и для повышения абсорбции иРНК и нуклеиновых кислот согласно настоящему изобретению. Вещества, способствующие проникновению, используемые в микроэмульсиях согласно настоящему изобретению, могут классифицироваться, как принадлежащие одной из пяти основных категорий: поверхностно-активные вещества,

жирные кислоты, соли желчных кислот, хелатирующие средства и нехелатирующие неперфорированно-активные вещества (Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p. 92). Каждый из этих классов рассматривался выше.

iii. Микрокастицы

5 Средство для RNAi согласно настоящему изобретению может быть включено в частицу, *например*, микрокастицу. Микрокастицы можно получать при помощи сушки распылением, но также можно получать другими способами, в том числе лиофилизацией, выпариванием, сушкой в псевдосжиженном слое, сушкой в вакууме или при помощи комбинации этих методик.

10 *iv. Вещества, способствующие проникновению*

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении применяют разнообразные вещества, способствующие проникновению, для воздействия на эффективную доставку нуклеиновых кислот, в частности иРНК, в кожу животных. Большинство лекарственных средств присутствуют в растворе как в ионизированной, так и в неионизированной формах. Однако, как правило, только жирорастворимые или липофильные лекарственные средства легко проходят через клеточные мембраны. Было установлено, что даже нелипофильные лекарственные средства могут проходить через клеточные мембраны, если мембрана, через которую необходимо пройти, обработана веществом, способствующим проникновению. Вдобавок к обеспечению диффузии нелипофильных лекарственных средств через клеточные мембраны вещества, способствующие проникновению, также повышают проницаемость для липофильных лекарственных средств.

Вещества, способствующие проникновению, можно классифицировать как принадлежащие одной из пяти основных категорий, *т. е.* поверхностно-активные вещества, жирные кислоты, соли желчных кислот, хелатирующие средства и нехелатирующие неперфорированно-активные вещества (см., *например*, Malmsten, M. *Surfactants and polymers in drug delivery*, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p.92). Каждый из вышеуказанных классов веществ, способствующих проникновению, описан ниже более подробно.

Поверхностно-активные вещества (или "сурфактанты") являются химическими структурными единицами, которые при растворении в водном растворе снижают поверхностное натяжение раствора или межфазное натяжение между водным раствором и другой жидкостью, в результате чего абсорбция иРНК через слизистую повышается. Вдобавок к солям желчных кислот и жирным кислотам, эти вещества, способствующие проникновению, включают, например, лаурилсульфат натрия, полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир и полиоксиэтилен-20-цетиловый эфир (см., *например*, Malmsten, M. *Surfactants and polymers in drug delivery*, Informa Health Care,

New York, NY, 2002; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92) и перфторированные эмульсии, такие как FC-43. Takahashi *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1988, 40, 252).

Разнообразные жирные кислоты и их производные, которые действуют как
5 вещества, способствующие проникновению, включают, например, олеиновую кислоту, лауриновую кислоту, каприновую кислоту (н-декановую кислоту), миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, дикапрат, трикапрат, моноолеин (1-моноолеоил-рац-глицерин), дилаурин, каприловую кислоту, арахидоновую кислоту, глицерин 1-монокапрат, 1-
10 додецилазациклопептан-2-он, ацилкарнитины, ацилхолины, их C₁₋₂₀алкиловые сложные эфиры (*например*, метиловый, изопропиловый и трет-бутиловый) и их моно- и диглицериды (*т. е.* олеат, лаурат, капрат, миистат, пальмитат, стеарат, линолеат и *т. д.*). (см., *например*, Touitou, E., *et al.* Enhancement in Drug Delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; El
15 Hariri *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1992, 44, 651-654).

Физиологическая роль желчи включает содействие в распределении и абсорбции липидов и жирорастворимых витаминов (см., *например*, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002;
20 Brunton, Chapter 38 in: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., Hardman *et al.* Eds., McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935). Разные природные соли желчных кислот и их синтетические производные действуют как вещества, способствующие проникновению. Таким образом, выражение "соли желчных кислот" включают любые встречающиеся в природе компоненты желчи, а
25 также любое из их синтетических производных. Подходящие соли желчных кислот включают, например, холевую кислоту (или ее фармацевтически приемлемую натриевую соль, холат натрия), дегидрохолевую кислоту (дегидрохолат натрия), дезоксихолевую кислоту (дезоксихолат натрия), глюхолевую кислоту (глюхолат натрия), глихолевую кислоту (глихолат натрия), гликодезоксихолевую кислоту
30 (гликодезоксихолат натрия), таурохолевую кислоту (таурохолат натрия), тауродезоксихолевую кислоту (тауродезоксихолат натрия), хенодезоксихолевую кислоту (хенодезоксихолат натрия), урсодезоксихолевую кислоту (UDCA), тауро-24,25-дигидро-фузидат (STDHF) натрия, гликодигидрофузидат натрия и
полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир (ПОЕ) (см., *например*, Malmsten, M. Surfactants and
35 polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Swinyard, Chapter 39 In: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, pages 782-783; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems,

1990, 7, 1-33; Yamamoto *et al.*, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1992, 263, 25; Yamashita *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1990, 79, 579-583).

Хелатирующие средства, используемые применительно к настоящему изобретению, можно определить как соединения, которые удаляют ионы металла из раствора путем образования комплексов с ними, в результате чего абсорбция иРНК через слизистую повышается. В отношении их применения в качестве веществ, способствующих проникновению, в настоящем изобретении хелатирующие средства обладают дополнительным преимуществом, также выступая в качестве ингибиторов ДНКазы, поскольку большинство охарактеризованных ДНК-нуклеаз требуют двухвалентный ион металла для катализа и, таким образом, ингибируются хелатирующими средствами (Jarrett, *J. Chromatogr.*, 1993, 618, 315-339). Подходящие хелатирующие средства включают, без ограничения, динатриевый этилендиаминтетраацетат (EDTA), лимонную кислоту, салицилаты (*например*, салицилат натрия, 5-метоксисалицилат и гомовалинат), N-ацилпроизводные коллагена, лаурет-9 и N-аминоацилпроизводные бета-дикетонных (енамины) (см., *например*, Katdare, A. *et al.*, *Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery*, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, page 92; Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33; Buur *et al.*, *J. Control Rel.*, 1990, 14, 43-51).

Используемые в данном документе нехелатирующие неповерхностно-активные соединения, способствующие проникновению, могут быть определены как соединения, которые проявляют небольшую активность в качестве хелатирующих средств или в качестве поверхностно-активных веществ, но которые тем не менее повышают абсорбцию иРНК через слизистую пищеварительного тракта (см., *например*, Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33). Этот класс веществ, способствующих проникновению, включает, например, ненасыщенные цикломочевины, производные 1-алкил- и 1-алкенилазацикло-алканона (Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, page 92) и нестероидные противовоспалительные средства, такие как диклофенак натрия, индометацин и фенилбутазон (Yamashita *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1987, 39, 621-626).

Средства, которые усиливают поглощение иРНК на клеточном уровне, также можно добавлять к фармацевтическим и другим композициям согласно настоящему изобретению. Например, катионные липиды, такие как липофектин (Junichi *et al.*, патент США №5705188), катионные производные глицерина и поликатионные молекулы, такие как полилизин (Lollo *et al.*, заявка PCT WO 97/30731), также, как известно, усиливают клеточное поглощение dsRNA. Примеры коммерчески доступных реагентов для трансфекции включают среди прочего, например, Lipofectamine™ (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), Lipofectamine 2000™ (Invitrogen; Карлсбад,

Калифорния), 293fectin™ (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), Cellfectin™ (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), DMRIE-C™ (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), FreeStyle™ MAX (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), Lipofectamine™ 2000 CD (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), Lipofectamine™ (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния),
5 RNAiMAX (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), Oligofectamine™ (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), Optifect™ (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), реагент для трансфекции X-tremeGENE Q2 (Roche; Грензахерштрассе, Швейцария), реагент для липосомной трансфекции DOTAP (Грензахерштрассе, Швейцария), реагент для липосомной трансфекции DOSPER (Грензахерштрассе, Швейцария) или Fugene (Грензахерштрассе, Швейцария), реагент Transfectam® (Promega; Мэдисон, Висконсин), реагент для трансфекции TransFast™ (Promega; Мэдисон, Висконсин), реагент Tfx™-20 (Promega; Мэдисон, Висконсин), реагент Tfx™-50 (Promega; Мэдисон, Висконсин), DreamFect™ (OZ Biosciences; Марсель, Франция), EcoTransfect (OZ Biosciences; Марсель, Франция), реагент для трансфекции TransPass^a D1 (New England Biolabs; Ипсвич, Массачусетс, США),
10 LyoVec™/LipoGen™ (Invitrogen; Сан-Диего, Калифорния, USA), реагент для трансфекции PerFectin (Genlantis; Сан-Диего, Калифорния, США), реагент для трансфекции NeuroPORTER (Genlantis; Сан-Диего, Калифорния, США), реагент для трансфекции GenePORTER (Genlantis; Сан-Диего, Калифорния, США), реагент для трансфекции GenePORTER 2 (Genlantis; Сан-Диего, Калифорния, США), реагент для трансфекции Cytofectin (Genlantis; Сан-Диего, Калифорния, США), реагент для трансфекции VaculoPORTER (Genlantis; Сан-Диего, Калифорния, США), реагент для трансфекции TroganPORTER™ (Genlantis; Сан-Диего, Калифорния, США), RiboFect (Bioline; Тонтон, Массачусетс, США), PlasFect (Bioline; Тонтон, Массачусетс, США), UniFECTOR (B-Bridge International; Маунтин-Вью, Калифорния, США), SureFECTOR (B-Bridge International; Маунтин-Вью, Калифорния, США) или HiFect™ (B-Bridge International, Маунтин-Вью, Калифорния, США).

Для усиления проникновения введенных нуклеиновых кислот можно использовать другие средства, в том числе гликоли, такие как этиленгликоль и пропиленгликоль, пирролы, такие как 2-пиррол, азоны и терпены, такие как лимонен и ментон.
30

в. Носители

Определенные композиции согласно настоящему изобретению также содержат в составе соединения-носители. Используемые в данном документе выражения “соединение-носитель” или “носитель” могут означать нуклеиновую кислоту или ее
35 аналог, которые являются инертными (*т. е.* не обладают биологической активностью *per se*), но распознаются в качестве нуклеиновой кислоты *in vivo* процессами, которые снижают биодоступность нуклеиновой кислоты с биологической активностью, например, путем разрушения биологически активной нуклеиновой кислоты или путем

содействия ее удалению из кровотока. Совместное введение нуклеиновой кислоты и соединения-носителя, обычно с избытком последнего вещества, может привести к существенному сокращению количества нуклеиновой кислоты, перерабатываемой печенью, почками или другими внесосудистыми депо, предположительно вследствие конкуренции между соединением-носителем и нуклеиновой кислотой за общий рецептор. Например, переработка частично фосфотиоатной dsRNA в ткани печени может быть снижена при ее совместном введении с полиинозиновой кислотой, сульфатом декстрана, полицитидиновой кислотой или 4-ацетамидо-4'-изотиоцианостильбен-2,2'-дисульфокислотой (Miyao *et al.*, DsRNA Res. Dev., 1995, 5, 115-121; Takakura *et al.*, DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177-183).

vi. *Наполнители*

В отличие от соединения-носителя “фармацевтический носитель” или “наполнитель” представляет собой фармацевтически приемлемый растворитель, суспендирующее средство или любую другую фармакологически инертную среду для доставки одной или нескольких нуклеиновых кислот в организм животного.

Наполнитель может быть жидким или твердым, и его выбирают с учетом предполагаемого способа введения с тем, чтобы обеспечить необходимый объем, консистенцию и *т. д.*, при объединении с нуклеиновой кислотой и другими компонентами данной фармацевтической композиции. Типичные фармацевтические носители включают, без ограничения, связывающие средства (*например*, прежелатинизированный маисовый крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлозу и *т. д.*); наполнители (*например*, лактозу и другие сахара, микрокристаллическую целлюлозу, пектин, желатин, сульфат кальция, этилцеллюлозу, полиакрилаты или вторичный кислый фосфат кальция и *т. д.*); смазывающие вещества (*например*, стеарат магния, тальк, кремнезем, коллоидный диоксид кремния, стеариновую кислоту, стеараты металла, гидрогенизированные растительные масла, кукурузный крахмал, полиэтиленгликоли, бензоат натрия, ацетат натрия и *т. д.*); разрыхлители (*например*, крахмал, натрия крахмалгликолат и *т. д.*) и смачивающие средства (*например*, лаурилсульфат натрия и *т. д.*).

Фармацевтически приемлемые органические или неорганические наполнители, подходящие для введения, отличного от парентерального, которые не реагируют неблагоприятным образом с нуклеиновыми кислотами, также можно применять для составления композиций согласно настоящему изобретению. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают, без ограничения, воду, солевые растворы, спирты, полиэтиленгликоли, желатин, лактозу, амилозу, стеарат магния, тальк, кремниевую кислоту, вязкий парафин, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон и *т. п.*

Составы для местного применения нуклеиновых кислот могут включать стерильные и нестерильные водные растворы, неводные растворы в обычных растворителях, таких как спирты, или растворы нуклеиновых кислот в жидких или твердых масляных основах. Растворы также могут содержать буферы, разбавители и другие подходящие добавки. Можно использовать фармацевтически приемлемые органические или неорганические наполнители, подходящие для введения, отличного от парентерального, которые не взаимодействуют неблагоприятным образом с нуклеиновыми кислотами.

Подходящие фармацевтически приемлемые наполнители включают, без ограничения, воду, солевые растворы, спирт, полиэтиленгликоли, желатин, лактозу, амилозу, стеарат магния, тальк, кремниевую кислоту, вязкий парафин, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон и т. п.

vii. Другие компоненты

Композиции согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать другие вспомогательные компоненты, традиционно встречающиеся в фармацевтических композициях, при уровнях применения, установленных в данной области. Таким образом, например, композиции могут содержать дополнительные совместимые фармацевтически активные материалы, такие как, например, противозудные средства, вяжущие средства, местные анестетики или противовоспалительные средства, или могут содержать дополнительные материалы, пригодные для физического составления композиций согласно настоящему изобретению в различных лекарственных формах, такие как красители, ароматизирующие вещества, консерванты, антиоксиданты, замутнители, загустители и стабилизаторы. Однако такие материалы при добавлении не должны чрезмерно вступать в конфликт с биологическими активностями компонентов композиций согласно настоящему изобретению. Составы могут быть стерильными и, при необходимости, их можно смешивать со вспомогательными средствами, *например*, смазывающими веществами, консервантами, стабилизаторами, смачивающими средствами, эмульгаторами, солями для оказания влияния на осмотическое давление, буферами, красящими веществами, ароматизаторами и/или душистыми веществами и т. п., которые не взаимодействуют неблагоприятным образом с нуклеиновой(нуклеиновыми) кислотой(кислотами) состава.

Водные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, в том числе, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, сорбит и/или декстран. Суспензия также может содержать стабилизаторы.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, включают (a) одно или несколько соединений, представляющих собой иРНК, и (b) одно или несколько средств, которые действуют по

механизму, отличному от RNAi, и которые пригодны в лечении нарушения свертываемости крови. Примеры таких средств включают, без ограничения, противовоспалительное средство, средства против стеатоза, противовирусное средство и/или средство против фиброза. Кроме того, другие вещества, обычно используемые для защиты печени, такие как силимарин, также можно использовать в сочетании с *иРНК*, описанными в данном документе. Другие средства, пригодные для лечения заболеваний печени, включают телбивудин, энтекавир и ингибиторы протеазы, такие как телапревир и другие, раскрытые, например, в публикациях заявок на патент США №№ 2005/0148548, 2004/0167116 и 2003/0144217, Tung *et al.*, и в публикации заявки на патент США № 2004/0127488, Hale *et al.*.

Токсичность и терапевтическая эффективность таких соединений могут быть определены стандартными фармацевтическими процедурами на клеточных культурах или экспериментальных животных, *например*, для определения LD50 (дозы, летальной для 50% популяции) и ED50 (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Соотношение доз между токсичным и терапевтическим действием является терапевтическим индексом, и его можно выражать как соотношение LD50/ED50. Предпочтительными являются соединения, которые характеризуются высоким терапевтическим индексом.

Данные, полученные при анализах клеточных культур и исследованиях на животных, можно использовать при составлении ряда доз для применения у людей. В настоящем изобретении доза композиций, описанных в данном документе, как правило, находится в диапазоне циркулирующих концентраций, который включают ED50 с малой токсичностью или без таковой. Доза может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы и используемого пути введения. Для любого соединения, применяемого в способах, описанных в настоящем изобретении, терапевтически эффективную дозу можно первоначально установить по результатам анализов клеточных культур. Доза может быть составлена для животных моделей для получения диапазона концентрации циркулирующего в плазме соединения или, при необходимости, полипептидного продукта целевой последовательности (*например*, достижения уменьшенной концентрации полипептида), что включает IC₅₀ (*т. е.* концентрацию исследуемого соединения, при помощи которой достигают полумаксимальное ингибирование симптомов), как устанавливают в клеточной культуре. Такую информацию можно использовать для более точного определения пригодной дозы у людей. Уровни в плазме можно измерять, например, при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В дополнении к их введению, рассматриваемому выше, *иРНК*, описанные в настоящем изобретении, можно вводить в комбинации с другими известными средствами, эффективными в лечении патологических процессов, опосредованных

экспрессией PCSK9. В любом случае, курирующий врач может корректировать количество и временные рамки введения иРНК, исходя из результатов, наблюдаемых при использовании стандартных средств измерения эффективности, известных в данной области или описанных в данном документе.

5

IV. Способы ингибирования экспрессии PCSK9

Настоящее изобретение предусматривает способы ингибирования экспрессии пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9) в клетке. Способы включают приведение клетки в контакт со средством для RNAi, *например* двухцепочечным средством для RNAi, в количестве, эффективном для ингибирования экспрессии PCSK9 в клетке, ингибируя, таким образом, экспрессию PCSK9 в клетке.

Приведение клетки в контакт с двухцепочечным средством для RNAi можно выполнять *in vitro* или *in vivo*. *In vivo* приведение клетки в контакт со средством для RNAi включает приведение клетки или группы клеток субъекта, *например* субъекта-человека, в контакт со средством для RNAi. Также возможны комбинации *in vitro* и *in vivo* способов приведения в контакт. Приведение в контакт может быть непосредственным или опосредованным, как рассматривалось выше. Более того, приведение в контакт клетки можно выполнять посредством нацеливающего лиганда, в том числе любого лиганда, описанного в данном документе или известного в данной области. В предпочтительных вариантах осуществления нацеливающий лиганд представляет собой углеводный фрагмент, *например* лиганд, представляющий собой GalNAc₃, или любой другой лиганд, который направляет средство для RNAi к месту, представляющему интерес, *например*, печени субъекта.

Выражение “ингибирование”, используемое в данном документе, используют взаимозаменяемо с “сокращением”, “сайленсингом”, “понижающей регуляцией” и другими подобными выражениями, и оно включает любой уровень ингибирования.

Подразумевают, что фраза “ингибирование экспрессии PCSK9” означает ингибирование экспрессии любого гена PCSK9 (такого как, *например*, ген PCSK9 мыши, ген PCSK9 крысы, ген PCSK9 обезьяны или ген PCSK9 человека), а также вариантов или мутантов гена PCSK9. Таким образом, ген PCSK9 может быть геном PCSK9 дикого типа, мутантным геном PCSK9 или трансгенным геном PCSK9 в контексте клеток, группы клеток или организма, подвергнутых генетической манипуляции.

“Ингибирование экспрессии гена PCSK9” включает любой уровень ингибирования гена PCSK9, *например*, по меньшей мере частичную супрессию экспрессии гена PCSK9. Экспрессию гена PCSK9 можно оценивать, исходя из уровня или изменения уровня любой переменной, связанной с экспрессией гена PCSK9, *например*, уровня мРНК PCSK9, уровня белка PCSK9 или уровней липидов. Данный

уровень можно оценивать в отдельной клетке или в группе клеток, в том числе, например, образце, полученном от субъекта.

Ингибирование можно оценивать по снижению абсолютного или относительного уровня одной или нескольких переменных, которые связаны с экспрессией PCSK9, по сравнению с контрольным уровнем. Контрольным уровнем может быть любой тип контрольного уровня, который используют в области техники, *например*, исходный уровень до введения препарата или уровень, определенный у подобного субъекта, клетки или образца, которые не обработаны или обработаны контролем (таким как, *например*, контроль только с буфером или контроль с неактивным средством).

В некоторых вариантах осуществления способов согласно настоящему изобретению экспрессия гена PCSK9 ингибируется по меньшей мере примерно на 5%, по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 55%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 65%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 85%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 91%, по меньшей мере примерно на 92%, по меньшей мере примерно на 93%, по меньшей мере примерно на 94%, по меньшей мере примерно на 95%, по меньшей мере примерно на 96%, по меньшей мере примерно на 97%, по меньшей мере примерно на 98% или по меньшей мере примерно на 99%.

Доказательством ингибирования экспрессии гена PCSK9 может служить снижение количества мРНК, экспрессируемой первой клеткой или первой группой клеток (такие клетки могут присутствовать, *например*, в образце, полученном от субъекта), в которых транскрибируется ген PCSK9 и которую или которые обрабатывали (*например*, посредством приведения клетки или клеток в контакт со средством для RNAi согласно настоящему изобретению или посредством введения средства для RNAi согласно настоящему изобретению субъекту, в организме которого клетки находятся или находились), так что экспрессия гена PCSK9 ингибируется по сравнению со второй клеткой или второй группой клеток, по сути, идентичных первой клетке или группе клеток, но которую или которые не обрабатывали (контрольная(ые) клетка(и)). В предпочтительных вариантах осуществления ингибирование оценивают посредством выражения уровня мРНК в обработанных клетках как процент от уровня мРНК в контрольных клетках с помощью следующей формулы:

$$\frac{(\text{мРНК в контрольных клетках}) - (\text{мРНК в обработанных клетках})}{(\text{мРНК в контрольных клетках})} \cdot 100\%$$

В альтернативном случае, ингибирование экспрессии гена PCSK9 можно оценивать по снижению показателя, который функционально связан с экспрессией гена PCSK9, *например*, экспрессией белка PCSK9, к примеру, уровней липидов, уровней холестерина, *например*, уровней LDLc. Сайленсинг гена PCSK9 можно выявить в любой клетке, экспрессирующей PCSK9 либо конститутивно, либо при помощи генной инженерии, и с помощью любого анализа, известного в данной области. Печень является основным местом экспрессии PCSK9. Другие важные места экспрессии включают поджелудочную железу, почку и кишечник.

Доказательством ингибирования экспрессии белка PCSK9 может служить снижение уровня белка PCSK9, который экспрессируется клеткой или группой клеток (*например*, уровня белка, экспрессируемого в образце, полученном от субъекта). Как объяснялось выше в отношении оценки супрессии мРНК, ингибирование уровней экспрессии белка в обработанной клетке или группе обработанных клеток можно аналогично выражать как процент от уровня белка в контрольной клетке или группе контрольных клеток.

Контрольная клетка или группа контрольных клеток, которые можно использовать для оценки ингибирования экспрессии гена PCSK9, включают клетку или группу клеток, которые еще не были в контакте со средством для RNAi согласно настоящему изобретению. Например, контрольная клетка или группа контрольных клеток могут быть получены от отдельного субъекта (*например*, субъекта-человека или субъекта-животного) перед лечением субъекта средством для RNAi.

Уровень мРНК PCSK9, которая экспрессируется клеткой или группой клеток, можно определять при помощи любого способа, известного в данной области, для оценки экспрессии мРНК. В одном варианте осуществления уровень экспрессии PCSK9 в образце определяют путем выявления транскрибируемого полинуклеотида или его части, *например*, мРНК гена PCSK9. РНК можно извлекать из клеток при помощи методик извлечения РНК, включая, например, извлечение с помощью кислого фенола/гуанидинизотиоцианата (RNAzol B; Biogenesis), наборы для получения РНК RNeasy (Qiagen) или PAXgene (PreAnalytix, Швейцария). Типичные форматы анализов, в которых используется гибридизация рибонуклеиновых кислот, включают ядерные "run-on" анализы, RT-PCR, анализы защиты от РНКаз (Melton *et al.*, *Nuc. Acids Res.* 12:7035), нозерн-блоттинг, гибридизацию *in situ* и микроматричные анализы.

В одном варианте осуществления уровень экспрессии PCSK9 определяют при помощи зонда для нуклеиновой кислоты. Выражение "зонд", используемое в данном документе, означает любую молекулу, которая способна селективно связываться со специфическим PCSK9. Зонды могут быть синтезированы специалистом в данной

области техники или получены из соответствующих биологических препаратов. Могут быть особым образом сконструированы зонды, содержащие метку. Примеры молекул, которые можно использовать в качестве зондов, включают, без ограничения, РНК, ДНК, белки, антитела и органические молекулы.

5 Выделенные мРНК можно использовать при анализах на основе гибридизации или амплификации, которые включают, без ограничения, анализы, представляющие собой саузерн- или нозерн-блоттинг, анализы, представляющие собой полимеразную цепную реакцию (PCR), и матрицы с зондами. Один способ определения уровней мРНК включает приведение выделенной мРНК в контакт с молекулой нуклеиновой
10 кислоты (зондом), которая может гибридизоваться с мРНК PCSK9. В одном варианте осуществления мРНК иммобилизуют на твердой поверхности и приводят в контакт с зондом, например, путем пропускания выделенной мРНК через агарозный гель и переноса мРНК из геля на мембрану, такую как нитроцеллюлоза. В альтернативном варианте осуществления зонд(ы) иммобилизуют на твердой поверхности и мРНК
15 приводят в контакт с зондом(ами), например, на генном микрочипе Affymetrix. Специалист в данной области может легко адаптировать известные способы обнаружения мРНК для применения в определении уровней мРНК PCSK9.

 Альтернативный способ определения уровня экспрессии PCSK9 в образце включает способ амплификации нуклеиновой кислоты и/или обратной транскрипции (с
20 получением кДНК), например, мРНК в образце, *например*, при помощи RT-PCR (экспериментальный вариант осуществления изложен в Mullis, 1987, патенте США № 4683202), лигазной цепной реакции (Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:189-193), самоподдерживающейся репликации последовательностей (Guatelli et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1874-1878), транскрипционно-опосредованной
25 амплификационной системы (Kwoh et al. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:1173-1177), Q-бета репликазы (Lizardi et al. (1988) *Bio/Technology* 6:1197), репликации по типу "катыщегося кольца" (Lizardi et al., патент США № 5854033), или любой другой способ амплификации нуклеиновой кислоты, за которым следует обнаружение амплифицированных молекул при помощи методик, хорошо известных специалисту в
30 данной области. Такие схемы обнаружения особенно пригодны для обнаружения молекул нуклеиновой кислоты, если такие молекулы присутствуют в очень малых количествах. В конкретных аспектах согласно настоящему изобретению уровни экспрессии PCSK9 определяют при помощи флуорогенной RT-PCR (*т. е.* системы TaqMan™ System).

35 Уровни экспрессии мРНК PCSK9 можно контролировать при помощи мембранного блота (как, например, используемого при анализе гибридизации, такого как нозерн, саузерн, дот и т. п.) или микролунок, опытных пробирок, гелей, гранул или волокон (или любой твердой подложки, содержащей связанную нуклеиновую

кислоту). См. патенты США №№ 5770722, 5874219, 5744305, 5677195 и 5445934, которые включены в данный документ при помощи ссылки. Определение уровня экспрессии PCSK9 также может включать использование зондов для нуклеиновой кислоты в растворе.

5 В предпочтительных вариантах осуществления уровень экспрессии мРНК оценивают с использованием анализов с разветвленной ДНК (bDNA) или PCR в режиме реального времени (qPCR). Применение таких способов описано и проиллюстрировано в разделе "Примеры", представленном в данном документе.

10 Уровень экспрессии белка PCSK9 можно определить, используя любой способ, известный в данной области для измерения уровней белка. Такие способы включают, например, электрофорез, капиллярный электрофорез, высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC), тонкослойную хроматографию (TLC), гипердиффузионную хроматографию, реакции преципитации в жидкости или геле, абсорбционную спектроскопию, колориметрические анализы, 15 спектрофотометрические анализы, проточную цитометрию, иммунодиффузию (одиночную или двойную), иммуноэлектрофорез, вестерн-блоттинг, радиоиммунологический анализ (RIA), твердофазные иммуноферментные анализы (ELISA), иммунофлюоресцентные анализы, электрохемилюминисцентные анализы и т. п.

20 Выражение "образец", используемое в данном документе, означает отбор похожих жидкостей, клеток или тканей, выделенных из организма субъекта, а также жидкостей, клеток или тканей, присутствующих в организме субъекта. Примеры биологических жидкостей включают кровь, сыворотку и серозные жидкости, плазму, лимфу, мочу, спинномозговую жидкость, слюну, внутриглазные жидкости и т. п. 25 Образцы тканей могут включать образцы из тканей, органов или локальных участков. Например, образцы можно получить из конкретных органов, частей органов или жидкостей или клеток в этих органах. В определенных вариантах осуществления образцы можно получить из печени (*например*, всей печени, или определенных сегментов печени, или определенных типов клеток в печени, таких как, *например*, 30 гепатоциты). В предпочтительных вариантах осуществления "образец, полученный от субъекта" означает кровь или плазму, полученные от субъекта. В дополнительных вариантах осуществления "образец, полученный от субъекта" означает ткань печени, полученную от субъекта.

35 В некоторых вариантах осуществления способов согласно настоящему изобретению средство для RNAi вводят субъекту так, что средство для RNAi доставляется к конкретному месту в организме субъекта. Ингибирование экспрессии PCSK9 можно оценивать при помощи измерений уровня или изменения уровня мРНК PCSK9 или белка PCSK9 в образце, полученном из жидкости или ткани из конкретного

места в организме субъекта. В предпочтительных вариантах осуществления местом является печень. Местом также может быть подсекция или подгруппа клеток из любого из указанных выше мест. Место также может включать клетки, которые экспрессируют конкретный тип рецептора.

5

V. Способы лечения или предупреждения ассоциированного с PCSK9 заболевания

Настоящее изобретение также предусматривает способы лечения или предупреждения заболеваний и состояний, на которые можно воздействовать путем

10 понижающей регуляции экспрессии гена PCSK9. Например, композиции, описанные в данном документе, можно применять для лечения липидемии, *например* гиперлипидемии, и других форм нарушения баланса липидов, таких как гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, и патологических состояний, ассоциированных с этими нарушениями, таких как болезни сердца и болезни,

15 протекающие с расстройством кровообращения. Другие заболевания и состояния, на которые можно воздействовать путем понижающей регуляции экспрессии гена PCSK9, включают лизосомную болезнь накопления, в том числе, без ограничения, болезнь Ниманна-Пика, болезнь Тея-Сакса, дефицит лизосомальной кислой липазы и болезнь Гоше. Способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества

20 или профилактически эффективного количества средства для RNAi согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение эффективного количества siRNA PCSK9 пациенту с гетерозиготным LDLR-генотипом.

Эффект снижения экспрессии гена PCSK9 предпочтительно приводит к

25 снижению уровней LDLc (холестерина липопротеинов низкой плотности) в крови и, более конкретно, в сыворотке млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления уровни LDLc снижаются по меньшей мере на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более по сравнению с уровнями перед обработкой.

Используемое в данном документе выражение "субъект" включает человека или

30 отличного от человека животного, предпочтительно позвоночного и более предпочтительно млекопитающего. Субъект может включать трансгенный организм. Наиболее предпочтительно, субъектом является человек, как, например, человек, страдающий от ассоциированного с PCSK9 заболевания или предрасположенный к его

35 развитию.

В некоторых вариантах осуществления способов согласно настоящему изобретению, экспрессия PCSK9 снижается в течение длительного отрезка времени, *например*, по меньшей мере одной недели, двух недель, трех недель, или четырех

недель, или дольше. Например, в некоторых случаях экспрессия гена PCSK9 подавляется по меньшей мере примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% путем введения средства, представляющего собой иРНК, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления ген PCSK9 подавляется по меньшей мере на примерно 60%, 70% или 80% путем введения средства, представляющего собой иРНК. В некоторых вариантах осуществления ген PCSK9 подавляется по меньшей мере примерно на 85%, 90% или 95% путем введения двухцепочечного олигонуклеотида.

Средства для RNAi согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту при помощи любого способа введения, известного в данной области, в том числе, без ограничения, подкожного, внутривенного, внутримышечного, внутриглазного, внутрибронхиального, внутриплеврального, внутрибрюшинного, внутриартериального, лимфатического, спинномозгового и любых их комбинаций. В предпочтительных вариантах осуществления средства вводят подкожно.

В некоторых вариантах осуществления введение осуществляют посредством инъекции вещества замедленного всасывания. Инъекция вещества замедленного всасывания может высвобождать средство для RNAi устойчивым образом в течение длительного периода времени. Таким образом, при помощи инъекции вещества замедленного всасывания можно снижать частоту введения доз, необходимых для получения необходимого действия, *например* необходимого ингибирования PCSK9, или терапевтического или профилактического действия. Инъекция вещества замедленного всасывания может также предусматривать более устойчивые концентрации в сыворотке. Инъекции вещества замедленного всасывания могут включать подкожные инъекции или внутримышечные инъекции. В предпочтительных вариантах осуществления инъекция вещества замедленного всасывания является подкожной инъекцией.

В некоторых вариантах осуществления введение осуществляют посредством насоса. Насос может быть внешним насосом или имплантированным хирургическим путем насосом. В определенных вариантах осуществления насос является подкожно имплантированным осмотическим насосом. В других вариантах осуществления насос является инфузионным насосом. Инфузионный насос можно применять для внутривенных, подкожных, артериальных или эпидуральных инфузий. В предпочтительных вариантах осуществления инфузионный насос является подкожным инфузионным насосом. В других вариантах осуществления насос является имплантируемым хирургическим путем насосом, который доставляет средство для RNAi в печень.

Другие способы введения включают эпидуральное, внутричерепное, интрацеребровентрикулярное, назальное введение, внутриартериальное,

внутрисердечное, внутрикостную инфузию, подоболочечное, и интравитреальное, и легочное. Способ введения можно выбрать, исходя из того, необходимо местное или системное лечение, и исходя из области, которая подлежит лечению. Путь и место введения можно выбрать для увеличения нацеленного воздействия.

5 Способ включает введение средства, представляющего собой иРНК, *например*, дозы, достаточной для понижения уровней мРНК PCSK9 в течение по меньшей мере 5, более предпочтительно 7, 10, 14, 21, 25, 30 или 40 дней; и необязательно введение второй разовой дозы dsRNA, где вторую разовую дозу вводят по меньшей мере через 5, более предпочтительно 7, 10, 14, 21, 25, 30 или 40 дней после введения первой разовой
10 дозы, ингибируя, таким образом, экспрессию гена PCSK9 у субъекта.

 В одном варианте осуществления дозы средства, представляющего собой иРНК, согласно настоящему изобретению вводят не более одного раза каждые четыре недели, не более одного раза каждые три недели, не более одного раза каждые две недели или не более одного раза каждую неделю. В другом варианте осуществления введения
15 могут продолжаться в течение одного, двух, трех или шести месяцев, или одного года, или дольше.

 В другом варианте осуществления введение может предусматриваться, когда уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (LDLc) достигают или превосходят predetermined минимальный уровень, как, например, более 70 мг/дл,
20 130 мг/дл, 150 мг/дл, 200 мг/дл, 300 мг/дл или 400 мг/дл.

 Как правило, средство, представляющее собой иРНК не активизирует иммунную систему, *например*, оно не повышает уровни цитокинов, как, например, уровни TNF-альфа или IFN-альфа. Например, при измерении при помощи анализов, таких как анализ PBMC *in vitro*, как, например, описано в данном документе,
25 повышение уровней TNF-альфа или IFN-альфа составляет менее 30%, 20% или 10% от уровня в контрольных клетках, обработанных контрольной dsRNA, такой как dsRNA, которая не нацелена на PCSK9.

 Например, субъекту можно вводить терапевтическое количество средства, представляющего собой иРНК, как, например, 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2,0 мг/кг
30 или 2,5 мг/кг dsRNA. Средство, представляющее собой иРНК, можно вводить путем внутривенной инфузии в течение некоторого периода времени, как, например, в течение периода 5 минут, 10 минут, 15 минут, 20 минут или 25 минут. Введение повторяют, например, регулярно, как, например, раз в две недели (*т. е.* каждые две недели) в течение одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев или
35 дольше. После первичного режима обработки обработки можно вводить менее часто. Например, после введения раз в две недели в течение трех месяцев введение можно повторять один раз в месяц в течение шести месяцев, или года, или дольше. Введение средства, представляющего собой иРНК, может снижать уровни PCSK9, *например*, в

клетке, ткани, крови, моче или другой части организма пациента, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80% или по меньшей мере на 90% или более.

Перед введением полной дозы средства, представляющего собой иРНК, пациентам можно вводить меньшую дозу, как, например, на 5% инфузионной реакции, и наблюдать их в отношении отрицательного действия, как, например, аллергических реакций или в отношении повышения уровней липидов или кровяного давления. В другом примере пациента можно наблюдать в отношении нежелательного иммуностимулирующего действия, как, например, повышения уровней цитокина (например, TNF-альфа или INF-альфа).

Эффект лечения или предупредительное действие очевидны, когда наблюдается статистически значимое улучшение одного или нескольких показателей болезненного состояния, или по отсутствию усугубления или развития симптомов в тех случаях, когда их, при иных обстоятельствах, прогнозировали. В качестве примера, благоприятное изменение измеряемого показателя заболевания по меньшей мере на 10% и предпочтительно по меньшей мере на 20%, 30%, 40%, 50% или более может служить признаком эффективного лечения. Об эффективности для данного средства, представляющего собой иРНК, согласно настоящему изобретению или состава такого средства, представляющего собой иРНК, можно также судить при помощи экспериментальной животной модели для данного заболевания, которая известна в данной области. При использовании экспериментальной животной модели, эффективность лечения доказана, если наблюдают статистически значимое снижение маркера или уменьшение симптома.

В одном варианте осуществления средство для RNAi вводят в дозе от примерно 0,25 мг/кг до примерно 50 мг/кг, например, от примерно 0,25 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг, от примерно 0,25 мг/кг до примерно 1 мг/кг, от примерно 0,25 мг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 0,25 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 15 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 20 мг/кг до примерно 30 мг/кг, от примерно 25 мг/кг до примерно 35 мг/кг или от примерно 40 мг/кг до примерно 50 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления средство для RNAi вводят в дозе примерно 0,25 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг, примерно 1 мг/кг, примерно 2 мг/кг, примерно 3 мг/кг, примерно 4 мг/кг, примерно 5 мг/кг, примерно 6 мг/кг, примерно 7 мг/кг, примерно 8 мг/кг, примерно 9 мг/кг, примерно 10 мг/кг, примерно 11 мг/кг, примерно 12 мг/кг, примерно 13 мг/кг, примерно 14 мг/кг, примерно 15 мг/кг,

примерно 16 мг/кг, примерно 17 мг/кг, примерно 18 мг/кг, примерно 19 мг/кг, примерно 20 мг/кг, примерно 21 мг/кг, примерно 22 мг/кг, примерно 23 мг/кг, примерно 24 мг/кг, примерно 25 мг/кг, примерно 26 мг/кг, примерно 27 мг/кг, примерно 28 мг/кг, примерно 29 мг/кг, 30 мг/кг, примерно 31 мг/кг, примерно 32 мг/кг, примерно 33 мг/кг, примерно 34 мг/кг, примерно 35 мг/кг, примерно 36 мг/кг, примерно 37 мг/кг, примерно 38 мг/кг, примерно 39 мг/кг, примерно 40 мг/кг, примерно 41 мг/кг, примерно 42 мг/кг, примерно 43 мг/кг, примерно 44 мг/кг, примерно 45 мг/кг, примерно 46 мг/кг, примерно 47 мг/кг, примерно 48 мг/кг, примерно 49 мг/кг или примерно 50 мг/кг. В одном варианте осуществления средство, представляющее собой иРНК, вводят в дозе примерно 25 мг/кг.

Доза средства для RNAi, которую вводят субъекту, может быть подобрана с уравниванием риска и пользы определенной дозы, например, для достижения необходимого уровня супрессии гена PCSK9 (который определяют, *например*, исходя из супрессии мРНК PCSK9, экспрессии белка PCSK9 или снижения уровней липидов) или необходимого терапевтического или профилактического действия, вместе с тем одновременно избегая нежелательного побочного действия.

В некоторых вариантах осуществления средство для RNAi вводят двумя или более дозами. При необходимости облегчить проведение повторяющихся или частых инфузий, может быть целесообразным вживление устройства для доставки, *например*, насоса, полупостоянного стента (*например*, внутривенного, внутрибрюшинного, интракостального или внутрисуставного), или сосуда. В некоторых вариантах осуществления число или количество последовательных доз зависит от достижения необходимого действия, *например*, супрессии гена PCSK9, или достижения терапевтического или профилактического действия, *например*, уменьшения симптома гиперхолестеринемии. В некоторых вариантах осуществления средство для RNAi вводят в соответствии со схемой. Например, средство для RNAi можно вводить один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю или пять раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления схема включает введения с равными интервалами, *например*, каждый час, каждые четыре часа, каждые шесть часов, каждые восемь часов, каждые двенадцать часов, каждый день, каждые 2 дня, каждые 3 дня, каждые 4 дня, каждые 5 дней, раз в неделю, раз в две недели или раз в месяц. В других вариантах осуществления схема включает введения с небольшим интервалом с последующим более длительным периодом времени, в течение которого средство не вводят. Например, схема может включать первоначальный набор доз, которые вводят в течение относительно короткого периода времени (*например*, примерно каждые 6 часов, примерно каждые 12 часов, примерно каждые 24 часа, примерно каждые 48 часов или примерно каждые 72 часа) с последующим более длительным периодом времени (*например*, примерно 1 неделя, примерно 2 недели, примерно 3 недели,

примерно 4 недели, примерно 5 недель, примерно 6 недель, примерно 7 недель или примерно 8 недель), в течение которого средство для RNAi не вводят. В одном варианте осуществления средство для RNAi первоначально вводят каждый час, а впоследствии вводят с более длительными интервалами (*например*, раз в день, раз в неделю, раз в две недели или раз в месяц). В другом варианте осуществления средство для RNAi первоначально вводят ежедневно, а впоследствии вводят с более длительными интервалами (*например*, раз в неделю, раз в две недели или раз в месяц). В некоторых вариантах осуществления более длительный интервал увеличивается со временем, или его определяют, исходя из достижения необходимого действия. В конкретном варианте осуществления средство для RNAi вводят один раз в день в течение первой недели с последующим введением доз раз в неделю, начиная с восьмого дня введения. В другом конкретном варианте осуществления средство для RNAi вводят через день в течение первой недели с последующим введением доз раз в неделю, начиная с восьмого дня введения.

В одном варианте осуществления средство, представляющее собой иРНК, вводят два раза в неделю. В одном варианте осуществления средство, представляющее собой иРНК, вводят два раза в неделю в дозе 1 мг/кг. В другом варианте осуществления средство, представляющее собой иРНК, вводят два раза в неделю в дозе 2 мг/кг.

В одном варианте осуществления средство, представляющее собой иРНК, вводят один раз каждые две недели. В одном варианте осуществления средство, представляющее собой иРНК, вводят один раз каждые две недели в дозе 1 мг/кг. В другом варианте осуществления средство, представляющее собой иРНК, вводят один раз каждые две недели в дозе 2 мг/кг.

В одном варианте осуществления средство, представляющее собой иРНК, вводят один раз в неделю. В одном варианте осуществления средство, представляющее собой иРНК, вводят один раз в неделю в дозе 0,5 мг/кг. В одном варианте осуществления средство, представляющее собой иРНК, вводят один раз в неделю в дозе 1 мг/кг. В другом варианте осуществления средство, представляющее собой иРНК, вводят один раз в неделю в дозе 2 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления средство для RNAi вводят при режиме дозирования, который включает “фазу насыщения” из введений с небольшими интервалами, за которой может следовать “фаза поддержания”, в которой средство для RNAi вводят с более длительными интервалами. В одном варианте осуществления фаза насыщения включает пять ежедневных введений средства для RNAi в течение первой недели. В другом варианте осуществления фаза поддержания включает введения средства для RNAi один или два раза в неделю. В дополнительном варианте осуществления фаза поддержания длится 5 недель. В одном варианте осуществления

фаза насыщения включает введение дозы 2 мг/кг, 1 мг/кг или 0,5 мг/кг пять раз в неделю. В другом варианте осуществления фаза поддержания включает введение дозы 2 мг/кг, 1 мг/кг или 0,5 мг/кг один раз, два раза или три раза в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели, один раз в месяц, один раз каждые два
5 месяцев, один раз каждые три месяца, один раз каждые четыре месяца, один раз каждые пять месяцев или один раз каждые шесть месяцев.

Любую из этих схем необязательно можно повторять для одного или нескольких повторов. Число повторов может зависеть от достижения необходимого действия, *например* супрессии гена PCSK9, и/или достижения терапевтического или
10 профилактического действия, *например* снижения уровней сывороточного холестерина или уменьшения симптома гиперхолестеринемии.

В дополнительных вариантах осуществления введение siRNA осуществляют в комбинации с дополнительным терапевтическим средством. siRNA и дополнительное терапевтическое средство можно вводить в комбинации в одной и той же композиции,
15 например парентерально, или дополнительное терапевтическое средство можно вводить как часть отдельной композиции или другим способом, описанным в данном документе.

Примеры дополнительных терапевтических средств включают средства, известные для лечения нарушений липидного обмена, таких как гиперхолестеринемия, атеросклероз или дислипидемия. Например, siRNA, описанные в настоящем изобретении, можно вводить, *например*, с ингибитором редуктазы HMG-CoA (*например*, статином), фибратом, секвестрантом желчных кислот, ниацином, антитромбоцитарным средством, ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, антагонистом рецепторов ангиотензина II (*например*, лозартаном калия, как, например,
20 Cozaar® от Merck & Co.), ингибитором ацилCoA:холестерин-ацилтрансферазы (ACAT), ингибитором абсорбции холестерина, ингибитором транспортного белка эфиров холестерина (CETP), ингибитором микросомального белка-переносчика триглицеридов (MTTP), модулятором холестерина, модулятором желчной кислоты, агонистом рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR), средством для генной
25 терапии, комплексным защитным веществом для сосудов (*например*, AGI-1067 от Atherogenics), ингибитором гликопротеина IIb/IIIa, аспирином или аспирино-подобным веществом, ингибитором IBAT (*например*, S-8921 от Shionogi), ингибитором синтеза сквалена или ингибитором моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP)-I.

Иллюстративные ингибиторы редуктазы HMG-CoA включают аторвастатин
35 (Lipitor®/Tahor/Sortis/Torvast/Cardyl от Pfizer), правастатин (Pravachol от Bristol-Myers Squibb, Mevalotin/Sanapprav от Sankyo), симвастатин (Zocor®/Sinvacor от Merck, Denan от Boehringer Ingelheim, Lipovas от Banyu), ловастатин (Mevacor/Mevinacor от Merck, Lovastatina от Bexal, Liposcler от Cера Schwarz Pharma), флувастатин

- (Lescol®/Locol/Lochol от Novartis, Cranoc от Fujisawa, Digaril от Solvay), церивастатин (Lipobay/Glaxo от Bayer, Baycol от SmithKline), розувастатин (Crestor® от AstraZeneca) и питивастатин (итавастатин/ризивастатин) (Nissan Chemical, Kowa Kogyo, Sankyo и Novartis). Иллюстративные фибраты включают, *например*, безафибрат (*например*, Befizal®/Cedur®/Bezalip® от Roche, Bezatol от Kissei), клофибрат (*например*, Atromid-S® от Wyeth), фенофибрат (*например*, Lipidil/Lipantil от Fournier, Tricor® от Abbott, Lipantil от Takeda, дженерики), гемфиброзил (*например*, Lopid/Lipur от Pfizer) и ципрофибрат (Modalim® от Sanofi-Synthelabo). Иллюстративные секвестранты желчных кислот включают, *например*, холестирамин (Questran® и Questran Light™ от Bristol-Myers Squibb), колестипол (*например*, Colestid от Pharmacia) и колесевелам (WelChol™ от Genzyme/Sankyo). Иллюстративные средства для терапии с ниацином включают, *например*, составы с быстрым высвобождением, такие как Nicobid от Aventis, Niacor от Upsher-Smith, Nicolar от Aventis и Perycit от Sanwakagaku. Составы замедленного высвобождения с ниацином включают, *например*, Niaspan от Kos Pharmaceuticals и Slo-Niacin от Upsher-Smith. Иллюстративные антитромбоцитарные средства включают, *например*, аспирин (*например*, аспирин от Bayer), клопидогрель (Plavix от Sanofi-Synthelabo/Bristol-Myers Squibb) и тиклопидин (*например*, Ticlid от Sanofi-Synthelabo и Panaldine от Daiichi). Другие аспирин-подобные соединения пригодные в комбинации с dsRNA, нацеленными на PCSK9, включают, *например*, Asacard (медленно высвобождающийся аспирин от Pharmacia) и памикогрель (Kanebo/Angelini Ricerche/CEPA). Иллюстративные ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента включают, *например*, рамиприл (*например*, Altace от Aventis) и эналаприл (*например*, Vasotec от Merck & Co.). Иллюстративные ингибиторы ацилСоА:холестерин-ацилтрансферазы (ACAT) включают, *например*, авазимиб (Pfizer), эфлюцимиб (BioMsrieux Pierre Fabre/Eli Lilly), CS-505 (Sankyo и Kyoto) и SMP-797 (Sumito). Иллюстративные ингибиторы абсорбции холестерина включают, *например*, эзетимиб (Zetia® от Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals) и Pamaqueside (Pfizer). Иллюстративные ингибиторы CETP включают, *например*, торцетрапиб (также называемый CP-529414 от Pfizer), JTT-705 (Japan Tobacco) и CETi-I (Avant Immunotherapeutics). Иллюстративные ингибиторы микросомального белка-переносчика триглицеридов (MTP) включают, *например*, имплитапид (Bayer), R-103757 (Janssen) и CP-346086 (Pfizer). Другие иллюстративные модуляторы холестерина включают, *например*, NO-1886 (Otsuka/TAP Pharmaceutical), CI-1027 (Pfizer) и WAY-135433 (Wyeth-Ayerst).
- Иллюстративные модуляторы желчной кислоты включают, *например*, HBS-107 (Hisamitsu/Banyu), Btg-511 (British Technology Group), BARI-1453 (Aventis), S-8921 (Shionogi), SD-5613 (Pfizer) и AZD-7806 (AstraZeneca). Иллюстративные агонисты рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, (PPAR) включают, *например*,

тезаглитазар (AZ-242) (AstraZeneca), нетоглитазон (MCC-555) (Mitsubishi/Johnson & Johnson), GW-409544 (Ligand Pharmaceuticals/GlaxoSmithKline), GW-501516 (Ligand Pharmaceuticals/GlaxoSmithKline), LY-929 (Ligand Pharmaceuticals и Eli Lilly), LY-465608 (Ligand Pharmaceuticals и Eli Lilly), LY-518674 (Ligand Pharmaceuticals и Eli Lilly) и МК-767 (Merck и Kyorin). Иллюстративные средства для разновидностей генной терапии включают, *например*, AdGWEGF 121.10 (GenVec), ApoA1 (UCB Pharma/Groupe Fournier), EG-004 (Trinam) (Ark Therapeutics) и АТФ-связывающая кассета-транспортер-А1 (ABCA1) (CV Therapeutics/Incyte, Aventis, Xenon).

Иллюстративные ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa включают, *например*, роксифибан (также называемый DMP754, Bristol-Myers Squibb), гантофибан (Merck KGaA/Yamanouchi) и кромафибан (Millennium Pharmaceuticals). Иллюстративные ингибиторы синтеза сквалена включают, *например*, BMS-1884941 (Bristol-Myers Squibb), CP-210172 (Pfizer), CP-295697 (Pfizer), CP-294838 (Pfizer) и TAK-475 (Takeda). Иллюстративным ингибитором MCP-I является, *например*, RS-504393 (Roche Bioscience). Противоатеросклеротическое средство BO-653 (Chugai Pharmaceuticals) и производное никотиновой кислоты Nyclin (Yamanouchi Pharmaceuticals) также подходят для введения в комбинации с dsRNA, описанной в настоящем изобретении.

Иллюстративные средства комбинированной терапии, подходящие для введения с dsRNA, нацеленными на PCSK9, включают, *например*, адвикор (ниацин/ловастатин от Kos Pharmaceuticals), амлодипин/аторвастатин (Pfizer) и эзетимиб/симвастатин (*например*, таблетки Vytorin® с дозировкой 10/10, 10/20, 10/40 и 10/80, Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals). Средства для лечения гиперхолестеринемии, и подходящие для введения в комбинации с dsRNA, нацеленными на PCSK9, включают, *например*, ловастатин, ниацин, таблетку с пролонгированным действием Altoprev® (Andrx Labs), ловастатин, таблетки Caduet® (Pfizer), амлодипин безилат, аторвастатин в форме кальциевой соли, таблетки Crestor® (AstraZeneca), розувастатин в форме кальциевой соли, капсулы Lescol® (Novartis), флувастатин в форме натриевой соли Lescol® (Reliant, Novartis), флувастатин в форме натриевой соли, таблетки Lipitor® (Parke-Davis), аторвастатин в форме кальциевой соли, капсулы Lofibra® (Gate), таблетки с пролонгированным действием Ниаспан (Kos), ниацин, таблетки Pravachol (Bristol-Myers Squibb), правастатин в форме натриевой соли, таблетки TriCor® (Abbott), фенофибрат, таблетки Vytorin® с дозировкой 10/10 (Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals), эзетимиб, симвастатин, таблетки WelChol™ (Sankyo), колесевелам в форме хлористоводородной соли, таблетки Zetia® (Schering), эзетимиб, таблетки Zetia® (Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals) и эзетимиб, таблетки Zocor® (Merck).

В одном варианте осуществления средство, представляющее собой иПНК, вводят в комбинации с комбинацией эзетимиба/симвастатина (*например*, Vytorin® (Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals)). В одном варианте осуществления средство,

представляющее собой иРНК, вводят пациенту и затем пациенту вводят дополнительное терапевтическое средство (или *vice versa*). В другом варианте осуществления средство, представляющее собой иРНК, и дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно.

5 В другом аспекте в настоящем изобретении описан способ инструктирования конечного пользователя, *например* лица, осуществляющего уход или лечение, или субъекта, в отношении того, как вводить средство, представляющее собой иРНК, описанное в данном документе. Способ включает, необязательно, предоставление конечному пользователю одной или нескольких доз средства, представляющего собой иРНК, и инструктирование конечного пользователя по введению средства, представляющего собой иРНК, в режиме, описанном в данном документе, таким образом, инструктируя конечного пользователя.

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения пациента путем отбора пациента при условии, что пациент нуждается в снижении уровня LDL, снижении уровня LDL без снижения уровня HDL, снижении уровня ApoB или снижении уровня общего холестерина. Способ включает введение пациенту siRNA в количестве, достаточном для снижения уровней LDL или уровней ApoB у пациента, *например*, без снижения в значительной степени уровней HDL.

Генетическая предрасположенность играет роль в развитии ассоциированных с целевым геном заболеваний, *например*, гиперлипидемии. Таким образом, пациента, нуждающегося в siRNA, можно выявить путем анализа семейного анамнеза или, например, тестирования на наличие одного или нескольких генетических маркеров или вариантов. Примеры генов, вовлеченных в гиперлипидемию, включают, без ограничения, *например*, таковые рецептора LDL (LDLR), аполипротеинов (ApoA1, ApoB, ApoE и т. п.), транспортного белка эфиров холестерина (CETP), липопротеинлипазы (LPL), печеночной липазы (LIPC), эндотелиальной липазы (EL), лецитин:холестерин ацилтрансферазы (LCAT).

Медицинский работник, такой как врач, медицинская сестра, или член семьи могут принять во внимание семейный анамнез перед назначением или введением средства, представляющего собой иРНК, согласно настоящему изобретению. Кроме того, можно выполнить анализ для определения генотипа или фенотипа. Например, можно выполнить ДНК-анализ с образцом от пациента, *например* образцом крови, для установления PCSK9-генотипа и/или -фенотипа перед введением пациенту dsRNA к PCSK9. В другом варианте осуществления выполняют анализ для установления родственного генотипа и/или фенотипа, *например*, LDLR-генотипа. Примеры генетических вариантов гена LDLR можно найти в уровне техники, *например*, в следующих публикациях, которые включены при помощи ссылки: Costanza *et al* (2005) *Am J Epidemiol.* 15;161(8):714-24; Yamada *et al.* (2008) *J Med Genet.* Jan;45(1):22-8,

электронная публикация 31 августа 2007 г.; и Boes *et al* (2009) *Exp. Gerontol* 44: 136-160, электронная публикация 17 ноября 2008 г.

5 VI. Наборы

Настоящее изобретение также предусматривает наборы для применения любого из средств, представляющих собой иРНК, и/или осуществления любого из способов согласно настоящему изобретению. Такие наборы включают одно или несколько средств для RNAi и инструкции по применению, *например*, инструкции для
10 ингибирования экспрессии PCSK9 в клетке путем приведения клетки в контакт со средством(ами) для RNAi в количестве, эффективном для ингибирования экспрессии PCSK9. Наборы могут необязательно дополнительно содержать средства для приведения клетки в контакт со средством для RNAi (*например*, устройство для инъекции) или средства для определения степени ингибирования PCSK9 (*например*,
15 средства для определения степени ингибирования мРНК PCSK9 или белка TTR). Такие средства для определения степени ингибирования PCSK9 могут включать средства для получения образца от субъекта, такого как, *например*, образец плазмы. Наборы согласно настоящему изобретению необязательно могут дополнительно содержать средства для введения средства(средств) для RNAi субъекту или средства для
20 определения терапевтически эффективного или профилактически эффективного количества.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое значение, которое обычно понятно специалисту в
25 области техники, к которой относится настоящее изобретение. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные таковым, описанным в данном документе, можно применять в практическом осуществлении или испытании иРНК и способов, описанных в настоящем изобретении, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патент, патенты и другие литературные источники,
30 которые упоминаются в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте. В случае конфликта, настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не подразумеваются как ограничивающие.

35

ПРИМЕРЫ

Материалы и способы

Следующие материалы и способы использовали в примерах.

Синтез кДНК с использованием набора "ABI High capacity cDNA reverse transcription kit" (Applied Biosystems, Форт-Суми, Калифорния, № по кат. 4368813)

Мастер-микс из 2 мкл 10X буфера, 0,8 мкл 25X dNTP, 2 мкл случайных праймеров, 1 мкл обратной транскриптазы, 1 мкл ингибитора РНКазы и 3,2 мкл H₂O на реакцию добавляли в 10 мкл общей РНК. кДНК получали с использованием термоциклера Bio-Rad C-1000 или S-1000 (Hercules, Калифорния) посредством следующих стадий: 25°C 10 мин., 37°C 120 мин., 85°C 5 с, хранение при 4°C.

Клеточная культура и трансфекции

Клетки Hep3B, HepG2 или HeLa (ATCC, Манассас, Вирджиния) выращивали практически до слияния при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в рекомендованной среде (ATCC), дополненной 10% FBS и глутамином (ATCC), перед отделением от чашки Петри путем обработки трипсином. Для дуплексов, отсортированных в 96-луночном формате, трансфекцию выполняли путем добавления 44,75 мкл Opti-MEM с 0,25 мкл Lipofectamine RNAiMax на лунку (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния, № по кат. 13778-150) к 5 мкл каждого дуплекса siRNA в отдельной лунке в 96-луночном планшете. Смесь затем инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут. Пятьдесят мкл полных питательных сред без антибиотика, содержащих ~2 x 10⁴ клеток, затем добавляли к смеси siRNA. Для дуплексов, отсортированных в 384-луночном формате, 5 мкл Opti-MEM с 0,1 мкл Lipofectamine RNAiMax (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния, № по кат. 13778-150) смешивали с 5 мкл каждого дуплекса siRNA на отдельную лунку. Смесь затем инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут с последующим добавлением 40 мкл полных питательных сред без антибиотика, содержащих ~8 x 10³ клеток. Клетки инкубировали в течение 24 часов перед очисткой РНК. Эксперименты в отношении разовой дозы выполняли при конечной концентрации дуплекса 10 нМ и 0,1 нМ и эксперименты в отношении эффекта дозы выполняли с использованием 8 X 5-кратных серийных разведений, начиная с 2 нМ.

Трансфекция посредством свободного поглощения

Пять мкл каждой конъюгированной с GalNac siRNA в PBS объединяли с 3X10⁴ свежеразмороженных криосохраненных гепатоцитов макаков-крабоедов (In Vitro Technologies-Celsis, Балтимор, Мэриленд; серийный номер JQD), ресуспендированных в 95 мкл сред "In Vitro Gro CP media" (In Vitro Technologies-Celsis, Балтимор, Мэриленд), в каждой лунке 96-луночного планшета или 5 мкл siRNA и 45 мкл сред, содержащих 1,2x10³ клеток, для формата 384-луночного планшета. Смеси инкубировали в течение примерно 24 часов при 37°C в атмосфере 5% CO₂. siRNA тестировали при множестве концентраций от 500 до 0,1 нМ для экспериментов в отношении разовой дозы и с использованием 8 X 5-кратных серийных разведений, начиная с 500 нМ, для экспериментов в отношении эффекта дозы.

Выделение общей РНК с использованием набора "DYNABEADS mRNA Isolation Kit" (Invitrogen, номер по каталогу 610-12)

Клетки собирали и лизировали в 150 мкл лизирующего/связывающего буфера, затем смешивали в течение 5 минут при 850 об./мин. с помощью Eppendorf

- 5 Thermomixer (скорость смешивания была одинаковой на протяжении процесса). Десять микролитров магнитных гранул и 80 мкл смеси лизирующего/связывающего буфера добавляли в круглодонный планшет и смешивали в течение 1 минуты. Магнитные гранулы фиксировали при помощи магнитного стенда и супернатант удаляли без смещения гранул. После удаления супернатанта лизированные клетки добавляли к
- 10 оставшимся гранулам и смешивали в течение 5 минут. После удаления супернатанта магнитные гранулы промывали 2 раза 150 мкл промывочного буфера А и смешивали в течение 1 минуты. Гранулы опять фиксировали и супернатант удаляли. Гранулы затем промывали 150 мкл промывочного буфера В, фиксировали и супернатант удаляли. Гранулы затем промывали 150 мкл элюирующего буфера, фиксировали и супернатант
- 15 удаляли. Гранулам давали возможность высохнуть в течение 2 минут. После высыхания добавляли 50 мкл элюирующего буфера и смешивали в течение 5 минут при 70°C. Гранулы фиксировали на магните в течение 5 минут. Удаляли пятьдесят мкл супернатанта и добавляли в другой 96-луночный планшет.

- Для 384-луночного формата клетки лизировали в течение одной минуты путем
- 20 добавления 50 мкл лизирующего/связывающего буфера. Применяли два мкл магнитных гранул на лунку. Необходимый объем гранул делили на аликвоты, фиксировали на магнитном стенде и удаляли раствор для хранения гранул. Гранулы затем ресуспендировали в необходимом объеме лизирующего/связывающего буфера (25 мкл на лунку) и 25 мкл суспензии с гранулами добавляли к лизированным клеткам.
- 25 Смесь лизата и гранул инкубировали в течение 10 минут на VibraTransaltor при параметре №7 (UnionScientific Corp., Рэндоллстаун, Мэриленд). Впоследствии гранулы фиксировали при помощи магнитного стенда, супернатант удаляли и гранулы промывали один раз 90 мкл буфера А с последующими отдельными стадиями промывания 90 мкл буфера В и 100 мкл элюирующего буфера. Гранулы пропитывали
- 30 каждым промывочным буфером в течение ~1 минуты (без использования смешивания). После конечной стадии промывания гранулы ресуспендировали в 15 мкл элюирующего буфера в течение 5 минут при 70°C с последующим фиксированием гранул и удалением супернатанта (до 8 мкл) для синтеза кДНК и/или хранения очищенной РНК (-20°C).
- 35 *PCR в режиме реального времени*

Два мкл кДНК добавляли к мастер-миксу, содержащему 0,5 мкл зонда TaqMan для GAPDH человека (Applied Biosystems, № по кат. 4326317E), 0,5 мкл зонда TaqMan для PCSK9 человека (Applied Biosystems, № по кат. Hs03037355_m1) для клеток

человека или 0,5 мкл набора реагентов "Custom TaqMan Assay" для GAPDH яванского макака (150 нМ супо GAP F праймер-5'-GCATCCTGGGCTACACTGA (SEQ ID NO: 5); 150 нМ супо GAP R праймер-5'-TGGGTGTCGCTGTTGAAGTC (SEQ ID NO: 6) 250 нМ супо GAP зонд-5'-5HEX-CCAGGTGGTCTCCTCC-BHQ1-Q-3' (SEQ ID NO: 7)), 0,5 мкл набора реагентов "Custom TaqMan Assay" для PCSK9 яванского макака (900 нМ супо PCSK9 F праймер 5'-ACGTGGCTGGCATTGCA (SEQ ID NO: 8); 900 нМ супо PCSK9 R праймер 5'-AAGTGGATCAGTCTCTGCCTCAA (SEQ ID NO: 9); 250 нМ супо PCSK9 зонд 5'-6FAM-CATGATGCTGTCTGCCGAGCCG-BHQ1-Q-3' (SEQ ID NO: 10)) для клеток яванского макака, и 5 мкл мастер-микса с зондом Lightcycler 480 (Roche, № по кат. 04887301001) на лунку в 384-луночном планшете (Roche, № по кат. 04887301001). PCR в режиме реального времени выполняли в системе "Roche LC480 Real Time PCR system" (Roche) с применением $\Delta\Delta C_t$ (RQ)-анализа. Каждый дуплекс исследовали при двух независимых трансфекциях и каждую трансфекцию оценивали в двух параллельных испытаниях, если не указано иное.

Для вычисления относительного кратного изменения данные в реальном времени анализировали с применением $\Delta\Delta C_t$ -способа и нормализовали в соответствии с таковыми анализом, выполненным с клетками, трансфицированными 10 нМ AD-1955, или имитационными трансфицированными клетками. Для анализов со свободным поглощением данные нормализовали в соответствии с таковыми по обработанным PBS или GalNAc-1955 (самая высокая концентрация для экспериментальных соединений) клеткам. IC_{50} вычисляли с применением модели согласования по 4 параметрам с использованием XLFit и нормализовали в соответствии с таковыми для клеток, трансфицированных AD-1955 в таком же диапазоне доз или в отношении его наиболее низкой дозы.

Смысловая и антисмысловая последовательности AD-1955 представляют собой: смысловая: 5'-cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT-3' (SEQ ID NO: 11) и антисмысловая: 5'-UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT-3' (SEQ ID NO: 12).

Таблица В. Сокращения нуклеотидных мономеров, используемые в представлении последовательности нуклеиновой кислоты.

Сокращение	Нуклеотид(ы)
A	аденозин-3'-фосфат
Ab	бета-L-аденозин-3'-фосфат
Af	2'-фтораденозин-3'-фосфат
Afs	2'-фтораденозин-3'-фосфотиоат
As	аденозин-3'-фосфотиоат
C	цитидин-3'-фосфат

Сокращение	Нуклеотид(ы)
Cb	бета-L-цитидин-3'-фосфат
Cf	2'-фторцитидин-3'-фосфат
Cfs	2'-фторцитидин-3'-фосфотиоат
Cs	цитидин-3'-фосфотиоат
G	гуанозин-3'-фосфат
Gb	бета-L-гуанозин-3'-фосфат
Gbs	бета-L-гуанозин-3'-фосфотиоат
Gf	2'-фторгуанозин-3'-фосфат
Gfs	2'-фторгуанозин-3'-фосфотиоат
Gs	гуанозин-3'-фосфотиоат
T	5'-метилуридин-3'-фосфат
Tf	2'-фтор-5-метилуридин-3'-фосфат
Tfs	2'-фтор-5-метилуридин-3'-фосфотиоат
Ts	5-метилуридин-3'-фосфотиоат
U	уридин-3'-фосфат
Uf	2'-фторуридин-3'-фосфат
Ufs	2'-фторуридин-3'-фосфотиоат
Us	уридин-3'-фосфотиоат
N	любой нуклеотид (G, A, C, T или U)
a	2'-О-метиладенозин-3'-фосфат
as	2'-О-метиладенозин-3'-фосфотиоат
c	2'-О-метилцитидин-3'-фосфат
cs	2'-О-метилцитидин-3'-фосфотиоат
g	2'-О-метилгуанозин-3'-фосфат
gs	2'-О-метилгуанозин-3'-фосфотиоат
t	2'-О-метил-5-метилуридин-3'-фосфат
ts	2'-О-метил-5-метилуридин-3'-фосфотиоат
u	2'-О-метилуридин-3'-фосфат
us	2'-О-метилуридин-3'-фосфотиоат
dT	2'-дезокситимидин
dTs	2'-дезокситимидин-3'-фосфотиоат
dU	2'-дезоксиуридин
s	фосфотиоатная связь
L96	N-[трис(GalNAc-алкил)-амидодеканойл]-4-гидроксипролинол- Нур-(GalNAc-алкил)3
(Aeo)	2'-О-метоксиэтиладенозин-3'-фосфат

Сокращение	Нуклеотид(ы)
(Aeos)	2'-О-метоксиэтиладенозин-3'-фосфотиоат
(Geo)	2'-О-метоксиэтилгуанозин-3'-фосфат
(Geos)	2'-О-метоксиэтилгуанозин-3'-фосфотиоат
(Teo)	2'-О-метоксиэтил-5-метилуридин-3'-фосфат
(Teos)	2'-О-метоксиэтил-5-метилуридин-3'-фосфотиоат
(m5Ceo)	2'-О-метоксиэтил-5-метилцитидин-3'-фосфат
(m5Ceos)	2'-О-метоксиэтил-5-метилцитидин-3'-фосфотиоат
(A3m)	3'-О-метиладенозин-2'-фосфат
(A3mx)	3'-О-метил-ксилофуранозиладенозин-2'-фосфат
(G3m)	3'-О-метилгуанозин-2'-фосфат
(G3mx)	3'-О-метил-ксилофуранозилгуанозин-2'-фосфат
(C3m)	3'-О-метилцитидин-2'-фосфат
(C3mx)	3'-О-метил-ксилофуранозилцитидин-2'-фосфат
(U3m)	3'-О-метилуридин-2'-фосфат
(U3mx)	3'-О-метилксилоуридин-2'-фосфат
(Chd)	2'-О-гексадецил-цитидин-3'-фосфат
(pshe)	гидроксиэтилфосфотиоат
(Uhd)	2'-О-гексадецил-уридин-3'-фосфат
(Tgn)	тимидин-глицоль-нуклеиновая кислота (GNA), S-изомер
(Cgn)	цитидин-глицоль-нуклеиновая кислота (GNA)
(Chd)	2'-О-гексадецил-цитидин-3'-фосфат
(Ggn)	2'-О-гексадецил-цитидин-3'-фосфат
(Agn)	аденозин-глицоль-нуклеиновая кислота (GNA)
P	5'-фосфат
(m5Cam)	2'-О-(N-метилацетамид)-5-метилцитидин-3'-фосфат
(m5Cams)	2'-О-(N-метилацетамид)-5-метилцитидин-3'-фосфотиоат
(Tam)	2'-О-(N-метилацетамид)тимидин-3'-фосфат
(Tams)	2'-О-(N-метилацетамид)тимидин-3'-фосфотиоат
(Aam)	2'-О-(N-метилацетамид)аденозин-3'-фосфат
(Aams)	2'-О-(N-метилацетамид)аденозин-3'-фосфотиоат
(Gam)	2'-О-(N-метилацетамид)гуанозин-3'-фосфат
(Gams)	2'-О-(N-метилацетамид)гуанозин-3'-фосфотиоат
(Uyh)	2'-О-(1-гексил-4-метилен-1,2,3-триазалил)-уридин-3'-фосфат
(Ayh)	2'-О-(1-гексил-4-метилен-1,2,3-триазалил)-аденозин-3'-фосфат
(Gyh)	2'-О-(1-гексил-4-метилен-1,2,3-триазалил)-гуанозин-3'-фосфат
(Cyh)	2'-О-(1-гексил-4-метилен-1,2,3-триазалил)-цитидин-3'-фосфат

Пример 1. Синтез конъюгированных с GalNAc олигонуклеотидов

Серию дуплексов siRNA, охватывающих последовательность мРНК PCSK9, конструировали, синтезировали и конъюгировали с трехвалентным GalNAc на 3-конце смысловой нити, применяя методики, описанные выше. Последовательности таких
5 дуплексов показаны в таблице 1. Такие же последовательности также синтезировали с различными нуклеотидными модификациями и конъюгировали с трехвалентным GalNAc. Последовательности модифицированных дуплексов показаны в таблице 2.

Таблица 1. Немодифицированные последовательности для PCSK9

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
AD-53649.1	A-110542.1	CGAGGACGGCGACUACGAGGA	13	A-109239.2	UCCUCGUAGUCGCCGUCCUCGUC	234	459	481
AD-53661.1	A-110544.1	ACCGCUGCGCCAAGGAUCCGU	14	A-109243.2	ACGGAUCCUUGGCGCAGCGGUGG	235	554	576
AD-53667.1	A-110545.1	GCUGCGCCAAGGAUCCGUGGA	15	A-109245.2	UCCACGGAUCCUUGGCGCAGCGG	236	557	579
AD-53679.1	A-110547.1	CUACGUGGUGGUGCUAAGGA	16	A-109249.2	UCCUUCAGCACCACACGUAGGU	237	591	613
AD-53685.1	A-110548.1	CCCGCCGGGGAUACCUCACCA	17	A-109251.2	UGGUGAGGUAUCCCGCGGGCA	238	668	690
AD-53691.1	A-110549.1	CCGCCGGGGAUACCUCACCAA	18	A-109253.2	UUGGUGAGGUAUCCCGCGGGC	239	669	691
AD-53650.1	A-110550.1	GCCGGGGAUACCUCACCAAGA	19	A-109255.2	UCUUGGUGAGGUAUCCCGCGCG	240	671	693
AD-53656.1	A-110551.1	CCGGGGAUACCUCACCAAGAU	20	A-109257.2	AUCUUGGUGAGGUAUCCCGCGCG	241	672	694
AD-53668.1	A-110553.1	AUACCUCACCAAGAUCCUGCA	21	A-109261.2	UGCAGGAUCUUGGUGAGGUAUCC	242	678	700
AD-53674.1	A-110554.1	CACCAAGAUCCUGCAUGUCUU	22	A-109263.2	AAGACAUGCAGGAUCUUGGUGAG	243	684	706
AD-53680.1	A-110555.1	CAAGAUCUGCAUGUCUCCA	23	A-109265.2	UGGAAGACAUGCAGGAUCUUGGU	244	687	709
AD-53692.1	A-110557.1	GUUGCCCCAUGUCGACUACAU	24	A-109269.2	AUGUAGUCGACAUGGGGCAACUU	245	768	790
AD-53651.1	A-110558.1	GCCCCAUGUCGACUACAUCGA	25	A-109271.2	UCCAUGUAGUCGACAUGGGGCAA	246	771	793
AD-53657.1	A-110559.1	CCAUGUCGACUACAUCGAGGA	26	A-109273.2	UCCUCGAUGUAGUCGACAUGGGG	247	774	796
AD-53663.1	A-110560.1	UCGACUACAUCGAGGAGGACU	27	A-109275.2	AGUCCUCCUGAUGUAGUCGACA	248	779	801
AD-53669.1	A-110561.1	ACUACAUCGAGGAGGACUCCU	28	A-109277.2	AGGAGUCCUCCUGAUGUAGUCG	249	782	804
AD-53675.1	A-110562.1	UACAUCGAGGAGGACUCCUCU	29	A-109279.2	AGAGGAGUCCUCCUGAUGUAGU	250	784	806
AD-53681.1	A-110563.1	UCGAGGAGGACUCCUCUGUCU	30	A-109281.2	AGACAGAGGAGUCCUCCUGAUG	251	788	810
AD-53687.1	A-110564.1	CGAGGAGGACUCCUCUGUCUU	31	A-109283.2	AAGACAGAGGAGUCCUCCUGAU	252	789	811
AD-53693.1	A-110565.1	GUACCGGGCGGAUGAAUACCA	32	A-109285.2	UGGUUUCAUCCGCCGGUACCG	253	855	877
AD-53652.1	A-110566.1	CCUGGUGGAGGUGUAUCUCCU	33	A-109287.2	AGGAGAUACACCUCCACAGGCU	254	894	916
AD-53658.1	A-110567.1	CUGGUGGAGGUGUAUCUCCUA	34	A-109289.2	UAGGAGAUACACCUCCACAGGC	255	895	917
AD-53664.1	A-110568.1	GGUGGAGGUGUAUCUCCUAGA	35	A-109291.2	UCUAGGAGAUACACCUCCACAG	256	897	919

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
AD-53670.1	A-110569.1	UGGAGGUGUAUCCUAGACA	36	A-109293.2	UGUCUAGGAGAUACACCUCCACC	257	899	921
AD-53676.1	A-110570.1	AGGUGUAUCCUAGACACCA	37	A-109295.2	UGGUGUCUAGGAGAUACACCUCC	258	902	924
AD-53682.1	A-110571.1	GUAUCCUAGACACCAGCAU	38	A-109297.2	AUGCUGGUGUCUAGGAGAUACAC	259	906	928
AD-53688.1	A-110572.1	UAUCCUAGACACCAGCAUA	39	A-109299.2	UAUCCUGGUGUCUAGGAGAUACA	260	907	929
AD-53694.1	A-110573.1	UCUCCUAGACACCAGCAUACA	40	A-109301.2	UGUAUCCUGGUGUCUAGGAGAUAA	261	909	931
AD-53653.1	A-110574.1	UCCUAGACACCAGCAUACAGA	41	A-109303.2	UCUGUAUCCUGGUGUCUAGGAGA	262	911	933
AD-53659.1	A-110575.1	AGACACCAGCAUACAGAGUGA	42	A-109305.2	UCACUCUGUAUCCUGGUGUCUAG	263	915	937
AD-53665.1	A-110576.1	CACCAGCAUACAGAGUGACCA	43	A-109307.2	UGGUCACUCUGUAUCCUGGUGUC	264	918	940
AD-53671.1	A-110577.1	UACAGAGUGACCACCGGAAA	44	A-109309.2	UUUCCCGUGGUCACUCUGUAUG	265	926	948
AD-53677.1	A-110578.1	ACAGAGUGACCACCGGAAAU	45	A-109311.2	AUUUCCCGUGGUCACUCUGUAU	266	927	949
AD-53683.1	A-110579.1	GAGUGACCACCGGAAAUCGA	46	A-109313.2	UCGAUUUCCCGUGGUCACUCUG	267	930	952
AD-53689.1	A-110580.1	GGAAAUCGAGGCGAGGUGAU	47	A-109315.2	AUGACCCUGCCUCGAUUUCCCG	268	942	964
AD-53695.1	A-110581.1	AAUCGAGGCGAGGUGAUGGU	48	A-109317.2	ACCAUGACCCUGCCUCGAUUUC	269	945	967
AD-53654.1	A-110582.1	GCAGGUGAUGGUCACCGACU	49	A-109319.2	AGUCGGUGACCAUGACCCUGCCC	270	953	975
AD-53660.1	A-110583.1	CAGGGUCAUGGUCACCGACUU	50	A-109321.2	AAGUCGGUGACCAUGACCCUGCC	271	954	976
AD-53666.1	A-110584.1	GGUCAUGGUCACCGACUUCGA	51	A-109323.2	UCGAAGUCGGUGACCAUGACCCU	272	957	979
AD-53672.1	A-110585.1	UCAUGGUCACCGACUUCGAGA	52	A-109325.2	UCUCGAAGUCGGUGACCAUGACC	273	959	981
AD-53678.1	A-110586.1	AGGACGGGACCCGCUUCCACA	53	A-109327.2	UGUGGAAGCGGGUCCCGUCCUCC	274	992	1014
AD-53684.1	A-110587.1	CGGGACCCGCUUCCACAGACA	54	A-109329.2	UGUCUGUGGAAGCGGGUCCCGUC	275	996	1018
AD-53690.1	A-110588.1	UCCACAGACAGGCCAGCAAGU	55	A-109331.2	ACUUGCUGGCCUGUCUGUGGAAG	276	1007	1029
AD-53696.1	A-110589.1	CCUGCGGUGCUAACUGCCA	56	A-109333.2	UGGCAGUUGAGCACGCGCAGGCU	277	1107	1129
AD-53702.1	A-110590.1	CUGCGGUGCUAACUGCCAA	57	A-109335.2	UUGGCAGUUGAGCACGCGCAGGC	278	1108	1130
AD-53708.1	A-110591.1	CGUGCUAACUGCCAAGGGAA	58	A-109337.2	UUCCCUUGGCAGUUGAGCACGCG	279	1113	1135
AD-53714.1	A-110592.1	CACCCUCAUAGGCCUGGAGUU	59	A-109339.2	AACUCCAGGCCUAUGAGGGUGCC	280	1149	1171
AD-53720.1	A-110593.1	ACCCUCAUAGGCCUGGAGUUU	60	A-109341.2	AAACUCCAGGCCUAUGAGGGUGC	281	1150	1172
AD-53726.1	A-110594.1	CCCUCAUAGGCCUGGAGUUUA	61	A-109343.2	UAAACUCCAGGCCUAUGAGGGUG	282	1151	1173

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
AD-53732.1	A-110595.1	CCUCAUAGGCCUGGAGUUUUAU	62	A-109345.2	AUAAACUCCAGGCCUAUGAGGGU	283	1152	1174
AD-53738.1	A-110596.1	CUCAUAGGCCUGGAGUUUUAU	63	A-109347.2	AAUAAACUCCAGGCCUAUGAGGG	284	1153	1175
AD-53697.1	A-110597.1	UAGGCCUGGAGUUUAUUCGGA	64	A-109349.2	UCCGAAUAAACUCCAGGCCUAUG	285	1157	1179
AD-53703.1	A-110598.1	AGGCCUGGAGUUUAUUCGGAA	65	A-109351.2	UUCCGAAUAAACUCCAGGCCUAU	286	1158	1180
AD-53709.1	A-110599.1	GGCCUGGAGUUUAUUCGAAA	66	A-109353.2	UUUCCGAAUAAACUCCAGGCCUA	287	1159	1181
AD-53715.1	A-110600.1	GCCUGGAGUUUAUUCGAAAA	67	A-109355.2	UUUCCGAAUAAACUCCAGGCCU	288	1160	1182
AD-53721.1	A-110601.1	GGAGUUUAUUCGAAAAGCCA	68	A-109357.2	UGGCUUUUCCGAAUAAACUCCAG	289	1164	1186
AD-53727.1	A-110602.1	GUUUUAUUCGAAAAGCCAGCU	69	A-109359.2	AGCUGGCUUUUCCGAAUAAACUC	290	1167	1189
AD-53733.1	A-110603.1	GGGCUGGGUGCGUGCGGUCA	70	A-109361.2	UGACCAGCACGACCCAGCCCUC	291	1277	1299
AD-53739.1	A-110604.1	GGUCACCGCUGCCGGCAACUU	71	A-109363.2	AAGUUGCCGCGAGCGGUGACCAG	292	1293	1315
AD-53698.1	A-110605.1	GGGACGAUGCCUGCCUCUACU	72	A-109365.2	AGUAGAGGCAGGCAUCGUCCCGG	293	1316	1338
AD-53704.1	A-110606.1	CAACUUUGCCGCGUGUGUGGA	73	A-109367.2	UCCACACAGCGCCAAAGUUGGU	294	1419	1441
AD-53710.1	A-110607.1	UUGGCCGCGUGUGUGACCUCU	74	A-109369.2	AGAGGUCCACACAGCGGCCAAAG	295	1424	1446
AD-53716.1	A-110608.1	UGGCCGCGUGUGUGACCUCUU	75	A-109371.2	AAGAGGUCCACACAGCGGCCAAA	296	1425	1447
AD-53722.1	A-110609.1	GGCCGCGUGUGUGACCUCUUU	76	A-109373.2	AAAGAGGUCCACACAGCGGCCAA	297	1426	1448
AD-53728.1	A-110610.1	UGUGUGGACCUCUUUGCCCCA	77	A-109375.2	UGGGGCAAAGAGGUCCACACAGC	298	1432	1454
AD-53734.1	A-110611.1	GGGAGGACAUCAUUGGUGCCU	78	A-109377.2	AGGCACCAUUGAUUGUCCUCCCU	299	1454	1476
AD-53740.1	A-110612.1	ACUGCAGACCCUGCUUUGUGU	79	A-109379.2	ACACAAAGCAGGUGCUGCAGUCG	300	1481	1503
AD-53699.1	A-110613.1	GCAUUGCAGCCAUGAUGCUGU	80	A-109381.2	ACAGCAUCAUGGCUGCAAUGCCA	301	1541	1563
AD-53705.1	A-110614.1	GUUGAGGCAGAGACUGAUCCA	81	A-109383.2	UGGAUCAGUCUCUGCCUAACUC	302	1590	1612
AD-53711.1	A-110615.1	UGAGGCAGAGACUGAUCCACU	82	A-109385.2	AGUGGAUCAGUCUCUGCCUAAC	303	1592	1614
AD-53717.1	A-110616.1	GAGGCAGAGACUGAUCCACUU	83	A-109387.2	AAGUGGAUCAGUCUCUGCCUAA	304	1593	1615
AD-53723.1	A-110617.1	GGCAGAGACUGAUCCACUUCU	84	A-109389.2	AGAAGUGGAUCAGUCUCUGCCUC	305	1595	1617
AD-53729.1	A-110618.1	CAGAGACUGAUCCACUUCUCU	85	A-109391.2	AGAGAAGUGGAUCAGUCUCUGCC	306	1597	1619
AD-53735.1	A-110619.1	ACUGAUCCACUUCUCUGCCAA	86	A-109393.2	UUGGCAGAGAAGUGGAUCAGUCU	307	1602	1624
AD-53741.1	A-110620.1	AUCCACUUCUCUGCCAAAGAU	87	A-109395.2	AUCUUUGGCAGAGAAGUGGAUCA	308	1606	1628

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
AD-53700.1	A-110621.1	GGCCUGGUUCCUGAGGACCA	88	A-109397.2	UGGUCCUCAGGGAACCAGGCCUC	309	1638	1660
AD-53706.1	A-110622.1	GGUACUGACCCCAACCUUGU	89	A-109399.2	ACCAGGUUGGGGUAGUACCCG	310	1662	1684
AD-53712.1	A-110623.1	GUUGGCAGCUGUUUUGCAGGA	90	A-109401.2	UCCUGCAAAACAGCUGCCAACCU	311	1715	1737
AD-53718.1	A-110624.1	UGGCAGCUGUUUUGCAGGACU	91	A-109403.2	AGUCCUGCAAAACAGCUGCCAAC	312	1717	1739
AD-53724.1	A-110625.1	GCAGCUGUUUUGCAGGACUGU	92	A-109405.2	ACAGUCCUGCAAAACAGCUGCCA	313	1719	1741
AD-53730.1	A-110626.1	UCUGCCGGGCCACAACGCUU	93	A-109407.2	AAGCGUUGUGGGCCCGCAGACC	314	1883	1905
AD-53736.1	A-110627.1	CUGCCGGGCCACAACGCUU	94	A-109409.2	AAAGCGUUGUGGGCCCGCAGAC	315	1884	1906
AD-53742.1	A-110628.1	GCCCAACGCUUUUGGGGGU	95	A-109411.2	ACCCCAAAAGCGUUGUGGGCCC	316	1891	1913
AD-53701.1	A-110629.1	CGCUUUUGGGGGUGAGGGUGU	96	A-109413.2	ACACCCUACCCCCAAAAGCGUU	317	1899	1921
AD-53707.1	A-110630.1	CUUUUGGGGGUGAGGGUGUCU	97	A-109415.2	AGACACCCUACCCCCAAAAGCG	318	1901	1923
AD-53713.1	A-110631.1	UUUUGGGGGUGAGGGUGUCUA	98	A-109417.2	UAGACACCCUACCCCCAAAAGC	319	1902	1924
AD-53719.1	A-110632.1	GGGGUGAGGGUGUCUACGCCA	99	A-109419.2	UGGCGUAGACACCCUACCCCCA	320	1907	1929
AD-53725.1	A-110633.1	GGGUGAGGGUGUCUACGCCAU	100	A-109421.2	AUGGCGUAGACACCCUACCCCC	321	1908	1930
AD-53731.1	A-110634.1	GGUGAGGGUGUCUACGCCAUU	101	A-109423.2	AAUGGCGUAGACACCCUACCCCC	322	1909	1931
AD-53737.1	A-110635.1	AGGGUGUCUACGCCAUUGCCA	102	A-109425.2	UGGCAAUUGGCGUAGACACCCUCA	323	1913	1935
AD-53743.1	A-110636.1	GUGUCUACGCCAUUGCCAGGU	103	A-109427.2	ACCUGGCAAUGGCGUAGACACCC	324	1916	1938
AD-53749.1	A-110637.1	UGCAGCGUCCACACAGCUCCA	104	A-109429.2	UGGAGCUGUGUGGACGCGUGAGU	325	1960	1982
AD-53755.1	A-110638.1	GCAUGGGGACCCGUGUCCACU	105	A-109431.2	AGUGGACACGGGUCCCCAUGCUG	326	1994	2016
AD-53761.1	A-110639.1	CCCACAAGCCGCCUGUGCUGA	106	A-109433.2	UCAGCACAGGCGGCUUGUGGGUG	327	2078	2100
AD-53767.1	A-110640.1	GAGGCCACGAGGUCAGCCCAA	107	A-109435.2	UUGGGCUGACCUCGUGGCCUCAG	328	2097	2119
AD-53773.1	A-110641.1	CACGAGGUCAGCCCAACCAGU	108	A-109437.2	ACUGGUUGGGCUGACCUCGUGGC	329	2102	2124
AD-53779.1	A-110642.1	GGGAGGCCAGCAUCCACGCUU	109	A-109439.2	AAGCGUGGAUGCUGGCCUCCUG	330	2135	2157
AD-53785.1	A-110643.1	AUCCACGCUUCCUGCUGCCA	110	A-109441.2	AUGGCAGCAGGAAGCGUGGAUGC	331	2146	2168
AD-53744.1	A-110644.1	GGAAUGCAAAGUCAAGGAGCA	111	A-109443.2	UGCUCUUAGACUUUGCAUUCAG	332	2178	2200
AD-53750.1	A-110645.1	AAUCCCGCCCCUCAGGAGCA	112	A-109445.2	UGCUCUGAGGGGCGGGGAUUC	333	2202	2224
AD-53762.1	A-110647.1	GCUGGGGCGAGCUUUAAAAU	113	A-109449.2	AUUUUAAGCUCAGCCCCAGCCC	334	2479	2501

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
AD-53768.1	A-110648.1	GGAGGUGCCAGGAAGCUCCCU	114	A-109451.2	AGGGAGCUUCCUGGCACCUCCAC	335	2648	2670
AD-53774.1	A-110649.1	ACUGUGGGGCAUUUACCAUU	115	A-109453.2	AAUGGUGAAAUGCCCCACAGUGA	336	2674	2696
AD-53780.1	A-110650.1	CCACCAAGGAGGCAGGAUUCU	116	A-109455.2	AGAAUCCUGCCUCCUUGGUGGAG	337	2811	2833
AD-53786.1	A-110651.1	CACCAAGGAGGCAGGAUUCUU	117	A-109457.2	AAGAAUCCUGCCUCCUUGGUGGA	338	2812	2834
AD-53804.1	A-110701.1	ACCAAGGAGGCAGGAUUCUUU	118	A-109557.2	AAAGAAUCCUGCCUCCUUGGUGG	339	2813	2835
AD-53810.1	A-110702.1	GGAGGCAGGAUUUCCCAUU	119	A-109559.2	AAUGGGAAGAAUCCUGCCUCCUU	340	2818	2840
AD-53816.1	A-110703.1	GAGGCAGGAUUUCCCAUGA	120	A-109561.2	UCAUGGGAAGAAUCCUGCCUCCU	341	2819	2841
AD-53745.1	A-110652.1	UGAUGGCCCUCAUCUCCAGCU	121	A-109459.2	AGCUGGAGAUAGAGGGCAUCAGC	342	2904	2926
AD-53822.1	A-110704.1	CUUUCUGGAUGGCAUCUAGCA	122	A-109563.2	UGCUGAUGCCAUCAGAAAGCU	343	2971	2993
AD-53751.1	A-110653.1	UUUCUGGAUGGCAUCUAGCCA	123	A-109461.2	UGGCUAGAUGCCAUCCAGAAAGC	344	2972	2994
AD-53827.1	A-110705.1	UUCUGGAUGGCAUCUAGCCAA	124	A-109565.2	UUGGCUAGAUGCCAUCCAGAAAG	345	2973	2995
AD-53757.1	A-110654.1	UCUGGAUGGCAUCUAGCCAGA	125	A-109463.2	UCUGGCUAGAUGCCAUCCAGAAA	346	2974	2996
AD-53833.1	A-110706.1	CUGGAUGGCAUCUAGCCAGAA	126	A-109567.2	UUCUGGCUAGAUGCCAUCCAGAA	347	2975	2997
AD-53793.1	A-110707.1	CUUUACUCUGCUCUAGCCAA	127	A-109569.2	UUGGCAUAGAGCAGAGUAAAGGU	348	3053	3075
AD-53799.1	A-110708.1	UUUACUCUGCUCUAGCCAGA	128	A-109571.2	UCUGGCAUAGAGCAGAGUAAAGG	349	3054	3076
AD-53763.1	A-110655.1	GCUCUAGCCAGGCUGUGCUA	129	A-109465.2	UAGCACAGCCUGGCAUAGAGCAG	350	3062	3084
AD-53769.1	A-110656.1	CUCAGCCAACCCGUCCACUA	130	A-109467.2	UAGUGGAGCGGGUUGGCUGAGAC	351	3158	3180
AD-53805.1	A-110709.1	UCAGCCAACCCGUCCACUAA	131	A-109573.2	UUAGUGGAGCGGGUUGGCUGAGA	352	3159	3181
AD-53811.1	A-110710.1	CCUGCCAAGCUCACACAGCAA	132	A-109575.2	UUGCUGUGUGAGCUUGGCAGGCA	353	3245	3267
AD-53781.1	A-110658.1	GCCAAGCUCACACAGCAGGAA	133	A-109471.2	UUCCUGCUGUGAGCUUGGCAG	354	3248	3270
AD-53817.1	A-110711.1	CCAAGCUCACACAGCAGGAAA	134	A-109577.2	UUUCCUGCUGUGAGCUUGGCA	355	3249	3271
AD-53787.1	A-110659.1	CAAGCUCACACAGCAGGAACU	135	A-109473.2	AGUUCCUGCUGUGAGCUUGGC	356	3250	3272
AD-53823.1	A-110712.1	AAGCUCACACAGCAGGAACUU	136	A-109579.2	AAGUUCCUGCUGUGAGCUUGG	357	3251	3273
AD-53746.1	A-110660.1	CUGAAGCCAAGCCUUCUUA	137	A-109475.2	UAAGAAGAGGCUUGGCUUCAGAG	358	3298	3320
AD-53828.1	A-110713.1	UGAAGCCAAGCCUUCUUA	138	A-109581.2	UUAAGAAGAGGCUUGGCUUCAGA	359	3299	3321
AD-53752.1	A-110661.1	GAAGCCAAGCCUUCUUA	139	A-109477.2	AGUAAGAAGAGGCUUGGCUUCAG	360	3300	3322

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
AD-53758.1	A-110662.1	AAGCCAAGCCUCUUCUACUU	140	A-109479.2	AAGUAAGAAGAGGCUUGGCUUCA	361	3301	3323
AD-53834.1	A-110714.1	AGUGAGGCUGGGAAGGGGAAA	141	A-109583.2	UUUCCCCUCCCAGCCUCACUGU	362	3355	3377
AD-53764.1	A-110663.1	GUGAGGCUGGGAAGGGGAACA	142	A-109481.2	UGUCCCCCUCCCAGCCUCACUG	363	3356	3378
AD-53770.1	A-110664.1	GGCUGGGAAGGGGAACACAGA	143	A-109483.2	UCUGUGUCCCCUCCCAGCCUC	364	3360	3382
AD-53776.1	A-110665.1	GAAGGGGAACACAGACCAGGA	144	A-109485.2	UCCUGGUCUGUGUCCCCUCCC	365	3366	3388
AD-53782.1	A-110666.1	AAGGGGAACACAGACCAGGAA	145	A-109487.2	UUCUGGUCUGUGUCCCCUCC	366	3367	3389
AD-53794.1	A-110715.1	AGGGGAACACAGACCAGGAAA	146	A-109585.2	UUUCCUGGUCUGUGUCCCCUUC	367	3368	3390
AD-53788.1	A-110667.1	GGGAACACAGACCAGGAAGCU	147	A-109489.2	AGCUCCUGGUCUGUGUCCCCU	368	3370	3392
AD-53747.1	A-110668.1	ACUGUCCCUCCUUGAGCACCA	148	A-109491.2	UGGUGCUCAAGGAGGGACAGUUG	369	3509	3531
AD-53753.1	A-110669.1	CCAGCCCACCCAAGCAAGCA	149	A-109493.2	UGCUUGCUUGGGUGGGGCUUGUG	370	3527	3549
AD-53759.1	A-110670.1	CCCCACCAAGCAAGCAGACA	150	A-109495.2	UGUCUGCUUGCUUGGGUGGGGCU	371	3531	3553
AD-53765.1	A-110671.1	CCCACCAAGCAAGCAGACAU	151	A-109497.2	AUGUCUGCUUGCUUGGGUGGGGC	372	3532	3554
AD-53771.1	A-110672.1	CCACCAAGCAAGCAGACAUU	152	A-109499.2	AAUGUCUGCUUGCUUGGGUGGGG	373	3533	3555
AD-53777.1	A-110673.1	CACCAAGCAAGCAGACAUUU	153	A-109501.2	AAAUGUCUGCUUGCUUGGGUGGG	374	3534	3556
AD-53783.1	A-110674.1	ACCAAGCAAGCAGACAUUUA	154	A-109503.2	UAAAUGUCUGCUUGCUUGGGUGG	375	3535	3557
AD-53789.1	A-110675.1	CCAAGCAAGCAGACAUUUUAU	155	A-109505.2	AUAAAUGUCUGCUUGCUUGGGUG	376	3536	3558
AD-53800.1	A-110716.1	CCAAGCAAGCAGACAUUUUAU	156	A-109587.2	AAUAAAUGUCUGCUUGCUUGGGU	377	3537	3559
AD-53748.1	A-110676.1	CAAGCAAGCAGACAUUUUUCU	157	A-109507.2	AGAUAAAUGUCUGCUUGCUUGGG	378	3538	3560
AD-53754.1	A-110677.1	AAGCAAGCAGACAUUUUUCUU	158	A-109509.2	AAGAUAAAUGUCUGCUUGCUUGG	379	3539	3561
AD-53760.1	A-110678.1	AGCAAGCAGACAUUUUUCUUU	159	A-109511.2	AAAGAUAAAUGUCUGCUUGCUUG	380	3540	3562
AD-53806.1	A-110717.1	Аналогичная	160	A-109589.2	Аналогичная	381	Аналог	Анал
AD-56975.1	A-116394.4		160	A-109589.5		381		
AD-56976.1	A-116407.1		160	A-109589.11		381		
AD-56977.1	A-116406.2		160	A-109589.11		381		
AD-56978.1	A-116418.1		160	A-109589.18		381		
AD-56979.1	A-116393.1		160	A-109589.6		381		

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
AD-56980.1	A-116408.1	Аналогичная	160	A-109589.12	Аналогичная	381	Аналогичная	Аналогичная
AD-56981.1	A-116419.1		160	A-109589.19		381		
AD-56982.1	A-116426.1		160	A-109589.19		381		
AD-56983.1	A-116400.1		160	A-109589.7		381		
AD-56984.1	A-116409.1		160	A-109589.13		381		
AD-56985.1	A-116420.1		160	A-109589.20		381		
AD-56986.1	A-116428.1		160	A-109589.20		381		
AD-56986.2	A-116428.2		160	A-109589.17		381		
AD-56987.1	A-116410.1		160	A-109589.14		381		
AD-56988.1	A-116421.1		160	A-109589.21		381		
AD-56989.1	A-116430.1		160	A-109589.21		381		
AD-56990.1	A-116432.1		160	A-109589.9		381		
AD-56991.1	A-116415.1		160	A-109589.15		381		
AD-56992.1	A-116434.1		160	A-109589.15		381		
AD-56993.1	A-116416.1		160	A-109589.16		381		
AD-56994.1	A-116436.1		160	A-109589.22		381		
AD-56995.1	A-116417.1		160	A-109589.17		381		
AD-56996.1	A-116438.1		160	A-109589.17		381	Аналогичная	Аналогичная
AD-56997.1	A-116450.1		160	A-109589.17		381		
AD-56998.1	A-116471.1		160	A-109589.17		381		
AD-56999.1	A-116479.2		160	A-109589.17		381		
AD-57000.1	A-116492.3		160	A-109589.17		381		
AD-57001.1	A-116440.1		160	A-109589.17		381		
AD-57002.1	A-116452.1		160	A-109589.17		381		
AD-57003.1	A-116460.1		160	A-109589.17		381		
AD-57004.1	A-116473.1		160	A-109589.17		381		

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
AD-57005.1	A-116486.1		160	A-109589.17		381		
AD-57006.1	A-116494.3		160	A-109589.17		381		
AD-57007.1	A-116442.1		160	A-109589.17		381		
AD-57008.1	A-116453.1		160	A-109589.17		381		
AD-57009.1	A-116462.1		160	A-109589.17		381		
AD-57010.1	A-116475.1		160	A-109589.17		381		
AD-57011.1	A-116488.1		160	A-109589.17		381		
AD-57012.1	A-116498.1		160	A-109589.17		381		
AD-57013.1	A-116444.1		160	A-109589.17		381		
AD-57014.1	A-116454.1		160	A-109589.17		381		
AD-57015.1	A-116464.1		160	A-109589.17		381		
AD-57016.1	A-116477.1		160	A-109589.17		381		
AD-57017.1	A-116490.1		160	A-109589.17		381		
AD-57018.1	A-116500.1		160	A-109589.17		381		
AD-57019.1	A-116446.1		160	A-109589.17		381		
AD-57020.1	A-116455.1		160	A-109589.23		381		
AD-57021.1	A-116481.1		160	A-109589.23		381		
AD-57022.1	A-116448.1		160	A-109589.23		381		
AD-57023.1	A-116467.1		160	A-109589.23		381		
AD-57024.1	A-116483.1		160	A-109589.23		381		
AD-57025.1	A-116449.1		160	A-109589.23		381		
AD-57026.1	A-116457.1		160	A-109589.23		381		
AD-57027.1	A-116469.1		160	A-109589.23		381		
AD-53812.1	A-110718.1	AAGCAGACAUUUUAUCUUUUGA	161	A-109591.2	UCCAAAAGAUAAAUGUCUGCUUGC	382	3543	3565
AD-53818.1	A-110719.1	AGCAGACAUUUUAUCUUUUGGA	162	A-109593.2	UCCAAAAGAUAAAUGUCUGCUUG	383	3544	3566
AD-53766.1	A-110679.1	GCAGACAUUUUAUCUUUUGGGU	163	A-109513.2	ACCCAAAAGAUAAAUGUCUGCUU	384	3545	3567

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
AD-53772.1	A-110680.1	AGACAUUUUUCUUUUGGGUCU	164	A-109515.2	AGACCCAAAAGAUAAAUGUCUGC	385	3547	3569
AD-53824.1	A-110720.1	GACAUUUUUCUUUUGGGUCUU	165	A-109595.2	AAGACCCAAAAGAUAAAUGUCUG	386	3548	3570
AD-53778.1	A-110681.1	ACAUUUUUCUUUUGGGUCUGU	166	A-109517.2	ACAGACCCAAAAGAUAAAUGUCU	387	3549	3571
AD-53784.1	A-110682.1	UUUAUCUUUUGGGUCUGUCCU	167	A-109519.2	AGGACAGACCCAAAAGAUAAAUG	388	3552	3574
AD-53829.1	A-110721.1	UUAUCUUUUGGGUCUGUCCUU	168	A-109597.2	AAGGACAGACCCAAAAGAUAAAU	389	3553	3575
AD-53790.1	A-110683.1	UAUCUUUUGGGUCUGUCCUCU	169	A-109521.2	AGAGGACAGACCCAAAAGAUAAA	390	3554	3576
AD-53835.1	A-110722.1	AUCUUUUGGGUCUGUCCUCUU	170	A-109599.2	AAGAGGACAGACCCAAAAGAUAA	391	3555	3577
AD-53796.1	A-110684.1	UCUUUUGGGUCUGUCCUCUCU	171	A-109523.2	AGAGAGGACAGACCCAAAAGAUAA	392	3556	3578
AD-53802.1	A-110685.1	UUUUGGGUCUGUCCUCUCUGU	172	A-109525.2	ACAGAGAGGACAGACCCAAAAGA	393	3558	3580
AD-53808.1	A-110686.1	UUUGGGUCUGUCCUCUCUGUU	173	A-109527.2	AACAGAGAGGACAGACCCAAAAG	394	3559	3581
AD-53795.1	A-110723.1	UUGGGUCUGUCCUCUCUGUUU	174	A-109601.2	AAACAGAGAGGACAGACCCAAA	395	3560	3582
AD-53801.1	A-110724.1	UGGGUCUGUCCUCUCUGUUGA	175	A-109603.2	UCAACAGAGAGGACAGACCCAAA	396	3561	3583
AD-53807.1	A-110725.1	GGGUCUGUCCUCUCUGUUGCA	176	A-109605.2	UGCAACAGAGAGGACAGACCCAA	397	3562	3584
AD-53814.1	A-110687.1	GGUCUGUCCUCUCUGUUGCCU	177	A-109529.2	AGGCAACAGAGAGGACAGACCCA	398	3563	3585
AD-53820.1	A-110688.1	GUCUGUCCUCUCUGUUGCCUU	178	A-109531.2	AAGGCAACAGAGAGGACAGACCC	399	3564	3586
AD-53825.1	A-110689.1	UCUGUCCUCUCUGUUGCCUUU	179	A-109533.2	AAAGGCAACAGAGAGGACAGACC	400	3565	3587
AD-53831.1	A-110690.1	CUGUCCUCUCUGUUGCCUUUU	180	A-109535.2	AAAAGGCAACAGAGAGGACAGAC	401	3566	3588
AD-53791.1	A-110691.1	UGUCCUCUCUGUUGCCUUUUU	181	A-109537.2	AAAAAGGCAACAGAGAGGACAGA	402	3567	3589
AD-53797.1	A-110692.1	GUCCUCUCUGUUGCCUUUUUA	182	A-109539.2	UAAAAAGGCAACAGAGAGGACAG	403	3568	3590
AD-48400.1	A-98247.2	UUUUCUAGACCUGUUUUGCUU	183	A-93455.4	AAGCAAAACAGGUCUAGAAAAGU	404	3597	3619
AD-53830.1	A-110872.1			A-110873.1				
AD-53803.1	A-110693.1	UUUCUAGACCUGUUUUGCUUU	184	A-109541.2	AAAGCAAAACAGGUCUAGAAAAG	405	3598	3620
AD-53809.1	A-110694.1	UUCUAGACCUGUUUUGCUUUU	185	A-109543.2	AAAAGCAAAACAGGUCUAGAAAA	406	3599	3621
AD-53813.1	A-110726.1	UCUAGACCUGUUUUGCUUUUU	186	A-109607.2	AAAAAGCAAAACAGGUCUAGAAA	407	3600	3622
AD-53815.1	A-110695.1	CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	187	A-109545.2	ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	408	3601	3623
AD-56610.1	A-115523.2		187	A-115525.1		408		

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
AD-56611.1	A-115533.2	Аналогичная	187	A-115534.1	Аналогичная	408		Аналогичная
AD-56612.1	A-115536.2		187	A-115540.3		408		
AD-56613.1	A-115538.3		187	A-115541.5		408		
AD-56614.1	A-110695.9		187	A-115548.1		408		
AD-56615.1	A-110695.5		187	A-115519.1		408		
AD-56616.1	A-115523.3		187	A-115526.1		408		
AD-56617.1	A-115535.1		187	A-109545.7		408		
AD-56618.1	A-115537.2		187	A-115540.4		408		
AD-56619.1	A-115539.3		187	A-115541.6		408		
AD-56620.1	A-115542.2		187	A-115548.2		408		
AD-56621.1	A-115520.1		187	A-115519.2		408		
AD-56622.1	A-115527.1		187	A-115526.2		408		
AD-56623.1	A-115536.1		187	A-109545.8		408		
AD-56624.1	A-115538.2		187	A-115540.5		408		
AD-56625.1	A-115542.1		187	A-109545.12		408		
AD-56626.1	A-115543.2		187	A-115548.3		408		
AD-56627.1	A-115521.1		187	A-115519.3		408		
AD-56628.1	A-115527.2		187	A-115528.1		408		
AD-56629.1	A-115537.1		187	A-109545.9		408		
AD-56630.1	A-115539.2		187	A-115540.6		408		
AD-56631.1	A-115543.1		187	A-109545.13		408		
AD-56632.1	A-115544.2		187	A-115548.4		408		
AD-56633.1	A-115520.2		187	A-109545.6		408		
AD-56634.1	A-115529.1		187	A-115530.1		408		
AD-56635.1	A-115538.1		187	A-109545.10		408		
AD-56636.1	A-110695.8		187	A-115541.1		408		

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
AD-56637.1	A-115544.1	Аналогичная	187	A-109545.14	Аналогичная	408		
AD-56638.1	A-115545.2		187	A-115548.5		408		
AD-56639.1	A-115520.3		187	A-115522.1		408		
AD-56640.1	A-115529.2		187	A-115531.1		408		
AD-56641.1	A-115539.1		187	A-109545.11		408		
AD-56642.1	A-115535.3		187	A-115541.2		408		
AD-56643.1	A-115545.1		187	A-109545.15		408		
AD-56644.1	A-115546.2		187	A-115548.6		408		
AD-56645.1	A-110695.6		187	A-115522.2		408		
AD-56646.1	A-115529.3		187	A-115532.1		408		
AD-56647.1	A-110695.7		187	A-115540.1		408		
AD-56648.1	A-115536.3		187	A-115541.3		408		
AD-56649.1	A-115546.1		187	A-109545.16		408		
AD-56650.1	A-115547.2		187	A-115548.7		408		
AD-56651.1	A-115523.1		187	A-115524.1		408		
AD-56652.1	A-115533.1		187	A-115532.2		408		
AD-56653.1	A-115535.2		187	A-115540.2		408		
AD-56654.1	A-115537.3		187	A-115541.4		408		
AD-56655.1	A-115547.1		187	A-109545.17		408		
AD-56656.1	A-110695.10		187	A-115549.1		408		
AD-56657.1	A-115550.1		187	A-115551.1		408		
AD-56658.1	A-115564.1		187	A-115565.1		408		
AD-56659.1	A-110695.12		187	A-115579.1		408		
AD-56662.1	A-115542.3		187	A-115549.2		408		
AD-56663.1	A-115552.1		187	A-115553.1		408		
AD-56664.1	A-115566.1		187	A-115567.1		408		

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
AD-56668.1	A-115543.3	Аналогичная	187	A-115549.3	Аналогичная	408		
AD-56669.1	A-115554.1		187	A-115555.1		408		
AD-56670.1	A-115568.1		187	A-115569.1		408		
AD-56673.1	A-115544.3		187	A-115549.4		408		
AD-56674.1	A-115556.1		187	A-115557.1		408		
AD-56678.1	A-115545.3		187	A-115549.5		408		
AD-56679.1	A-115558.1		187	A-115559.1		408		
AD-56680.1	A-115572.1		187	A-115573.1		408		
AD-56683.1	A-115546.3		187	A-115549.6		408		
AD-56684.1	A-115560.1		187	A-115561.1		408		
AD-56685.1	A-115574.1		187	A-115575.1		408		
AD-56688.1	A-115547.3		187	A-115549.7		408		
AD-56689.1	A-115535.4		187	A-115562.1		408		
AD-56690.1	A-115542.4		187	A-115576.1		408		
AD-56693.1	A-115520.4		187	A-115563.1		408		
AD-56694.1	A-115577.1		187	A-115578.1		408		
AD-53821.1	A-110696.1	UAGACCUGUUUUGCUUUUGUA	188	A-109547.2	UACAAAAGCAAAACAGGUCUAGA	409	3602	3624
AD-56660.1	A-115594.1	AGACCUGUUUUGCUUUUGU	189	A-115595.1	ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	410	3603	3623
AD-56661.1	A-115580.2	Аналогичная	189	A-115610.1	Аналогичная	410		
AD-56665.1	A-115580.1		189	A-115581.1		410		
AD-56666.1	A-115596.1		189	A-115597.1		410		
AD-56667.1	A-115611.1	GACCUGUUUUGCUUUUGU	190	A-115612.1	ACAAAAGCAAAACAGGUCAUA	411	3603	3623
AD-56671.1	A-115582.1	AGACCUGUUUUGCUUUUGU	191	A-115583.1	ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	412	3603	3623
AD-56672.1	A-115598.1	Аналогичная	191	A-115599.1	Аналогичная	412		
AD-56676.1	A-115584.1		191	A-115585.1		412		
AD-56677.1	A-115600.1		191	A-115601.1		412		
						Аналог	Анал	

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
AD-56681.1	A-115586.1	Аналогичная	191	A-115587.1	Аналогичная	412	ичная	огичная
AD-56682.1	A-115602.1		191	A-115603.1		412		
AD-56686.1	A-115588.1		191	A-115589.1		412		
AD-56687.1	A-115604.1		191	A-115605.1		412		
AD-56691.1	A-115590.1		191	A-115591.1		412		
AD-56692.1	A-115606.1		191	A-115607.1		412		
AD-56695.1	A-115592.1		191	A-115593.1		412		
AD-56696.1	A-115608.1		191	A-115609.1		412		
AD-53826.1	A-110697.1	UUUUGUAACUUGAAGAUUUU	192	A-109549.2	AAAUUUCUUCAGUUACAAAAGC	413	3616	3638
AD-53832.1	A-110698.1	UUUGUAACUUGAAGAUUUUA	193	A-109551.2	UAAAUUUCUUCAGUUACAAAAG	414	3617	3639
AD-53792.1	A-110699.1	UUGUAACUUGAAGAUUUUUAU	194	A-109553.2	AUAAAUUUCUUCAGUUACAAAA	415	3618	3640
AD-53798.1	A-110700.1	UGUAACUUGAAGAUUUUUAU	195	A-109555.2	AAUAAAUUUCUUCAGUUACAAA	416	3619	3641
AD-53819.1	A-110727.1	GUAACUUGAAGAUUUUUAU	196	A-109609.2	AAAUAAAUUUCUUCAGUUACAA	417	3620	3642
AD-53815.1		CUAGACCGUUUUGCUUUUGU	197		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	418	3601	
AD-57928.40		Аналогичная	197		Аналогичная	418		
AD-59182.5			197			418		
AD-59184.3			197			418		
AD-59186.3			197			418		
AD-59171.13			197			418		
AD-59176.7			197			418		
AD-59170.7			197			418		

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
AD-59175.7		Аналогичная	197		Аналогичная	418		
AD-59179.7			197			418		
AD-59218.1			197			418		
AD-59222.1			197			418		
AD-59226.1			197			418		
AD-59230.1			197			418		
AD-59235.1			197			418		
AD-59207.1			197			418		
AD-59211.1			197			418		
AD-59215.1			197			418		
AD-59219.1			197			418		
AD-59223.1			197			418		
AD-59181.5			197			418		
AD-59172.5			197			418		
AD-59177.5			197			418		
AD-59180.5			197			418		
AD-59183.5			197			418		
AD-59185.5			197			418		

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
AD-59173.5			197			418		
AD-59232.1		CUAGACCGUUUUUGCUUUUGU	198		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	419	3600	
AD-59236.1		Аналогичная	198		Аналогичная	419	Аналогичная	
AD-59216.1			198			419		
AD-59220.1			198			419		
AD-59224.1			198			419		
AD-59228.1			198			419		
AD-59233.1			198			419		
AD-59237.1			198			419		
AD-59209.1			198			419		
AD-59208.1			198			419		
AD-59212.1		CUAGACCGUUUUUGCUUUUGU	199		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	420	3600	
AD-59210.1		CUAGACCGUUUUUGCUUUUGU	200		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	421	3601	
AD-59214.1		AGACCGUUUUUGCUUUUGU	201		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	422	3603	
AD-59227.1		Аналогичная	201		Аналогичная	422		
AD-59231.1			201			422		
AD-59198.3			201			422		
AD-59200.3			201			422		

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
AD-59203.3		Аналогичная	201		Аналогичная	422		
AD-59204.3			201			422		
AD-59188.3			201			422		
AD-59191.3			201			422		
AD-59213.1			201			422		
AD-59217.1			201			422		
AD-59221.1			201			422		
AD-59225.1			201			422		
AD-59229.1			201			422		
AD-59234.1			201			422		
AD-59238.1			201			422		
AD-59241.1			201			422		
AD-59245.1			201			422		
AD-59250.1			201			422		
AD-59246.1		CUAGACUGUUUUGCUUUUGU	202		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGA	423	3602	
AD-59253.2		UAGACCGUUUUGCUUUUGU	203		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGA	424	3602	
AD-59242.1		AGACCGUUUUGCUUUUGU	204		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGA	425	3602	
AD-59253.1		UAGACCGUUUUGCUUUUGU	205		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGA	426	3602	

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
AD-59258.1		UAGACCUGUUUUGCUUUUGU	206		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGA	427	3602	
AD-59251.1		CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	207		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	428	3603	
AD-59256.1		UAGACCUGUUUUGCUUUUGU	208		ACAAAAGCAAAACAGGUCUA	429	3604	
AD-59260.1		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	209		ACAAAAGCAAAACAGGUCU	430	3605	
AD-59248.1		GACCUGUUUUGCUUUUGU	210		ACAAAAGCAAAACAGGUCU	431	3605	
AD-59247.1		GACCUGUUUUGCUUUUGU	211		ACAAAAGCAAAACAGGUCUA	432	3604	
AD-59252.1		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	212		ACAAAAGCAAAACAGGUCUA	433	3604	
AD-59257.1		UAGACCUGUUUUGCUUUUGU	213		ACAAAAGCAAAACAGGUCUA	434	3604	
AD-59261.1		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	214		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	435	3603	
AD-59262.1		UAGACCUGUUUUGCUUUUGU	215		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	436	3603	
AD-59265.1		CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	216		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	437	3603	
AD-59196.13		UAGACCUGUUUUGCUUUUGU	217		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	438	3601	
AD-59189.11		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	218		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	439	3601	
AD-59190.3		UCUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	219		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	440	3601	
AD-59192.3		UUCUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	220		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	441	3601	
AD-59240.1			220			441		
AD-59244.1			220			441		

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
AD-59202.7		Аналогичная	220		Аналогичная	441	Аналогичная	
AD-59195.5			220			441		
AD-59249.1			220			441		
AD-59254.1			220			441		
AD-59259.1			220			441		
AD-59264.1			220			441		
AD-59264.2			220			441		
AD-59255.1			220			441		
AD-57928.1			220			441		
AD-58893.1			220			441		
AD-58894.1			220			441		
AD-58895.1			220			441		
AD-58896.1			220			441		
AD-58897.1			220			441		
AD-58898.1			220			441		
AD-58899.1			220			441		
AD-58900.1		CAAGCAGACAUUUAUCUUUUU	221		AAAAAGAUAAUUGUCUGCUUGCU	442	N/A	
AD-58902.1		UUUUCUAGACCGUUUUGCUU	222		AAGCAAAACAGGUCUAGAAAAGU	443	3597	

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	223		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	444		
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	224		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	445		
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	225		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	446		
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	226		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	447		
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	227		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	448		
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	228		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	449		
		CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	229		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	450		
		Аналогичная	229		Аналогичная	450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	230		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	451		
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	231		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	452		
		CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	232		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	453		
		Аналогичная	232		Аналогичная	453		
			232			453		
			232			453		
			232			453		
			232			453		
		CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	233		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	454		
		Аналогичная	233		Аналогичная	454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
		Аналогичная	233		Аналогичная	454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
		Аналогичная	233		Аналогичная	454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начало в NM_174936.3	Конец в NM_174936.3
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
		Аналогичная	233		Аналогичная	454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		

Название дуплекса	Название смысловог о олигонукл еотида	Смысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Название антисмысло вого олигонукле отида	Антисмысловая транс. посл.	SEQ ID NO:	Начал о в NM_17 4936.3	Коне ц в NM_1 74936 .3
			233			454		
			233			454		

Таблица 2. Модифицированные последовательности для PCSK9

5

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-53649.1	A-110542.1	CfgAfgGfaCfgGfCfGfaCfuAfcGfaGfgAfl96	455	461	A-109239.2	uCfcUfcGfuAfgUfcgcCfgUfcCfuCfGsUfsc	1006
AD-53650.1	A-110550.1	GfcCfgGfgGfaUfAfCfcUfcAfcCfaAfgAfl96	456	673	A-109255.2	uCfuUfgGfuGfaGfguaUfcCfcCfgGfcsGfsg	1007
AD-53651.1	A-110558.1	GfcCfcCfaUfgUfcGfaCfuAfcAfuCfgAfl96	457	773	A-109271.2	uCfgAfuGfuAfgUfcgaCfaUfgGfgGfcsAfsa	1008
AD-53652.1	A-110566.1	CfcUfgGfuGfgAfGfGfuGfuAfuCfuCfcUfl96	458	896	A-109287.2	aGfgAfgAfuAfcAfccuCfcAfcCfaGfgsCfsu	1009
AD-53653.1	A-110574.1	UfcCfuAfgAfcAfCfCfaGfcAfuAfcAfgAfl96	459	913	A-109303.2	uCfuGfuAfuGfcUfgguGfuCfuAfgGfasGfsa	1010
AD-53654.1	A-110582.1	GfcAfgGfgUfcAfUfGfgUfcAfcCfgAfcUfl96	460	955	A-109319.2	aGfuCfgGfuGfaCfcuGfaCfcCfuGfcsCfsc	1011
AD-53696.1	A-110589.1	CfcUfgCfgCfgUfGfCfuCfaAfcUfgCfcAfl96	461	1109	A-109333.2	uGfgCfaGfuUfgAfgcaCfgCfgCfaGfgsCfsu	1012
AD-53697.1	A-110597.1	UfaGfgCfcUfgGfAfGfuUfuAfuUfcGfgAfl96	462	1159	A-109349.2	uCfcGfaAfuAfaAfcucCfaGfgCfcUfasUfsg	1013
AD-53698.1	A-110605.1	GfgGfaCfgAfuGfCfcUfgGfcCfuAfcUfl96	463	1318	A-109365.2	aGfuAfgAfgGfcAfggcAfuCfgUfcCfcsGfsg	1014
AD-53699.1	A-110613.1	GfcAfuUfgCfaGfCfcUfgAfuGfcUfgUfl96	464	1543	A-109381.2	aCfaGfcAfuCfaUfggcUfgCfaAfuGfcsCfsa	1015
AD-53700.1	A-110621.1	GfgCfcUfgGfuUfcCfcUfgAfgGfaCfcAfl96	465	1640	A-109397.2	uGfgUfcCfuCfaGfggaAfcCfaGfgCfcsUfsc	1016
AD-53701.1	A-110629.1	CfgCfuUfuUfgGfGfgUfgAfgGfgUfgUfl96	466	1901	A-109413.2	aCfaCfcCfuCfaCfcccCfaAfaAfgCfcsUfsu	1017
AD-48400.1	A-98247.2	UfuUfuCfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfl96	467		A-93455.4	aAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgAfaAfasGfsu	1018
AD-53656.1	A-110551.1	CfcGfgGfgAfuAfcCfcUfcCfaCfcAfaGfaUfl96	468	674	A-109257.2	aUfcUfuGfgUfgAfgguAfuCfcCfcGfgsCfsg	1019

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-53657.1	A-110559.1	CfcAfuGfuCfGfAfCfUfaCfaUfcGfaGfgAfL96	469	776	A-109273.2	uCfcUfcGfaUfgUfaguCfGfAfCfAfUGfgsGfsg	1020
AD-53658.1	A-110567.1	CfuGfgUfgGfaGfGfUfgUfaUfcUfcCfuAfL96	470	897	A-109289.2	uAfgGfaGfaUfaCfaccUfcCfaCfcAfgsGfsc	1021
AD-53659.1	A-110575.1	AfgAfcAfcCfaGfCfAfuAfcAfgAfgUfgAfL96	471	917	A-109305.2	uCfaCfuCfuGfuAfugcUfgGfuGfuCfusAfsG	1022
AD-53660.1	A-110583.1	CfaGfgGfuCfaUfGfGfuCfaCfcGfaCfuUfL96	472	956	A-109321.2	aAfgUfcGfgUfgAfccaUfgAfcCfcUfgsCfsc	1023
AD-53702.1	A-110590.1	CfuGfcGfcGfuGfCfUfaCfuGfcCfaAfL96	473	1110	A-109335.2	uUfgGfcAfgUfuGfagcAfcGfcGfcAfgsGfsc	1024
AD-53703.1	A-110598.1	AfgGfcCfuGfgAfGfUfuUfaUfuCfGfGfaAfL96	474	1160	A-109351.2	uUfcCfGfAfaUfaAfacuCfcAfgGfcCfusAfsu	1025
AD-53704.1	A-110606.1	CfaAfcUfuUfgGfCfCfGfCfuGfuGfuGfgAfL96	475	1421	A-109367.2	uCfcAfcAfcAfgCfggcCfaAfaGfuUfgsGfsu	1026
AD-53705.1	A-110614.1	GfuUfgAfgGfcAfGfAfgAfcUfgAfuCfcAfL96	476	1592	A-109383.2	uGfgAfuCfaGfuCfucuGfcCfuCfaAfcUfsc	1027
AD-53706.1	A-110622.1	GfgUfaCfuGfaCfCfCfcCfaAfcCfuGfgUfL96	477	1664	A-109399.2	aCfcAfgGfuUfgGfgggUfcAfgUfaCfcsCfsg	1028
AD-53707.1	A-110630.1	CfuUfuUfgGfgGfGfUfgAfgGfgUfgUfcUfL96	478	1903	A-109415.2	aGfaCfaCfcCfuCfaccCfcCfaAfaAfgsCfsg	1029
AD-53661.1	A-110544.1	AfcCfGfCfuGfcGfCfCfaAfgGfaUfcCfGfUfL96	479	556	A-109243.2	aCfGfGfaUfcCfuUfggcGfcAfgCfGfGfusGfsg	1030
AD-53663.1	A-110560.1	UfcGfaCfuAfcAfUfCfGfAfgGfaGfgAfcUfL96	480	781	A-109275.2	aGfuCfcUfcCfuCfGauGfuAfgUfcGfasCfsa	1031
AD-53664.1	A-110568.1	GfgUfgGfaGfgUfGfUfaUfcUfcCfuAfgAfL96	481	899	A-109291.2	uCfuAfgGfaGfaUfacaCfcUfcCfaCfcsAfsG	1032
AD-53665.1	A-110576.1	CfaCfcAfgCfaUfAfcCfaGfaGfuGfaCfcAfL96	482	920	A-109307.2	uGfgUfcAfcUfcUfguaUfgCfuGfgUfgsUfsc	1033
AD-53666.1	A-110584.1	GfgUfcAfuGfgUfCfAfcCfGfAfcUfuCfGfAfL96	483	959	A-109323.2	uCfGfAfaGfuCfGfGfugaCfcAfuGfaCfcsCfsu	1034
AD-53708.1	A-110591.1	CfgUfgCfuCfaAfcUfgCfcAfaGfgGfaAfL96	484	1115	A-109337.2	uUfcCfcUfuGfgCfaguUfgAfgCfaCfcsCfsg	1035
AD-53709.1	A-110599.1	GfgCfcUfgGfaGfUfUfuAfuUfcGfgAfaAfL96	485	1161	A-109353.2	uUfuCfcGfaAfuAfaacUfcCfaGfgCfcsUfsa	1036
AD-53710.1	A-110607.1	UfuGfgCfcGfcUfGfUfgUfgGfaCfcUfcUfL96	486	1426	A-109369.2	aGfaGfgUfcCfaCfacaGfcGfgCfcAfasc	1037
AD-53711.1	A-110615.1	UfgAfgGfcAfgAfGfAfcUfgAfuCfcAfcUfL96	487	1594	A-109385.2	aGfuGfgAfuCfaGfucuCfuGfcCfuCfasAfsG	1038

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-53712.1	A-110623.1	GfuUfgGfcAfgCfUfGfuUfuUfgCfaGfgAfl96	488	1717	A-109401.2	uCfcUfgCfaAfaAfcagCfuGfcCfaAfcsCfsu	1039
AD-53713.1	A-110631.1	UfuUfuGfgGfgGfUfGfaGfgGfuGfuCfuAfl96	489	1904	A-109417.2	uAfgAfcAfcCfcUfcacCfcCfcAfaAfascGfsc	1040
AD-53667.1	A-110545.1	GfcUfgCfgCfcAfAfGfgAfuCfcGfuGfgAfl96	490	559	A-109245.2	uCfcAfcGfgAfuCfcuuGfgCfgCfaGfcsGfsg	1041
AD-53668.1	A-110553.1	AfuAfcCfuCfaCfcAfaGfaUfcCfuGfcAfl96	491	680	A-109261.2	uGfcAfgGfaUfcUfuggUfgAfgGfuAfusCfsc	1042
AD-53669.1	A-110561.1	AfcUfaCfaUfcGfAfGfgAfgGfaCfuCfcUfl96	492	784	A-109277.2	aGfgAfgUfcCfuCfcucGfaUfgUfaGfusCfsg	1043
AD-53670.1	A-110569.1	UfgGfaGfgUfgUfAfUfcUfcCfuAfgAfcAfl96	493	901	A-109293.2	uGfuCfuAfgGfaGfauaCfaCfcUfcCfasCfsc	1044
AD-53671.1	A-110577.1	UfaCfaGfaGfuGfAfCfcAfcCfgGfgAfaAfl96	494	928	A-109309.2	uUfuCfcCfgGfuGfgucAfcUfcUfgUfasUfsg	1045
AD-53672.1	A-110585.1	UfcAfuGfgUfcAfCfcCfcAfcUfuCfgAfgAfl96	495	961	A-109325.2	uCfuCfgAfaGfuCfpguGfaCfcAfuGfasCfsc	1046
AD-53714.1	A-110592.1	CfaCfcCfuCfaUfAfGfgCfcUfgGfaGfuUfl96	496	1151	A-109339.2	aAfcUfcCfaGfgCfcuaUfgAfgGfgUfgsCfsc	1047
AD-53715.1	A-110600.1	GfcCfuGfgAfgUfUfUfaUfuCfgGfaAfaAfl96	497	1162	A-109355.2	uUfuUfcCfgAfaUfaaaCfuCfcAfgGfcsCfsu	1048
AD-53716.1	A-110608.1	UfgGfcCfcCfuGfUfGfuGfgAfcCfuCfuUfl96	498	1427	A-109371.2	aAfgAfgGfuCfcAfcacAfgCfgGfcCfasAfsa	1049
AD-53717.1	A-110616.1	GfaGfgCfaGfaGfAfCfuGfaUfcCfaCfuUfl96	499	1595	A-109387.2	aAfgUfgGfaUfcAfgucUfcUfgCfcUfcsAfsa	1050
AD-53718.1	A-110624.1	UfgGfcAfgCfuGfUfUfuUfgCfaGfgAfcUfl96	500	1719	A-109403.2	aGfuCfcUfgCfaAfaacAfgCfuGfcCfasAfsc	1051
AD-53719.1	A-110632.1	GfgGfgUfgAfgGfGfUfgUfcUfaCfgCfcAfl96	501	1909	A-109419.2	uGfgCfgUfaGfaCfaccCfuCfaCfcCfcsCfsa	1052
AD-53674.1	A-110554.1	CfaCfcAfaGfaUfcCfuGfcAfuGfuCfuUfl96	502	686	A-109263.2	aAfgAfcAfuGfcAfggaUfcUfuGfgUfgsAfsg	1053
AD-53675.1	A-110562.1	UfaCfaUfcGfaGfGfAfgGfaCfuCfcUfcUfl96	503	786	A-109279.2	aGfaGfgAfgUfcCfuuccUfcGfaUfgUfasGfsu	1054
AD-53676.1	A-110570.1	AfgGfuGfuAfuCfUfcCfuUfaGfaCfaCfcAfl96	504	904	A-109295.2	uGfgUfgUfcUfaGfgagAfuAfcAfcCfusCfsc	1055
AD-53677.1	A-110578.1	AfcAfgAfgUfgAfcCfaCfcGfgGfaAfaUfl96	505	929	A-109311.2	aUfuUfcCfcGfgUfgguCfaCfuCfuGfusAfsu	1056
AD-53678.1	A-110586.1	AfgGfaCfgGfgAfcCfcGfcUfuCfcAfcAfl96	506	994	A-109327.2	uGfuGfgAfaGfcGfgguCfcCfcUfcCfusCfsc	1057

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-53720.1	A-110593.1	AfcCfcUfcAfAfGfGfcCfuGfgAfgUfuUfL96	507	1152	A-109341.2	aAfaCfuCfcAfgGfccuAfuGfaGfgGfusGfsc	1058
AD-53721.1	A-110601.1	GfgAfgUfuUfaUfUfCfGfGfaAfaAfgCfcAfL96	508	1166	A-109357.2	uGfgCfuUfuUfcCfGaaUfaAfaCfuCfcsAfsg	1059
AD-53722.1	A-110609.1	GfgCfcGfcUfgUfGfUfgGfaCfcUfcUfuUfL96	509	1428	A-109373.2	aAfaGfaGfgUfcCfacaCfaGfcGfgCfcsAfsa	1060
AD-53723.1	A-110617.1	GfgCfaGfaGfaCfUfGfaUfcCfaCfuUfcUfL96	510	1597	A-109389.2	aGfaAfgUfgGfaUfcagUfcUfcUfgCfcsUfsc	1061
AD-53724.1	A-110625.1	GfcAfgCfuGfuUfUfUfgCfaGfgAfcUfgUfL96	511	1721	A-109405.2	aCfaGfuCfcUfgCfaaaAfcAfgCfuGfcsCfsa	1062
AD-53725.1	A-110633.1	GfgGfuGfaGfgGfUfGfuCfuAfcGfcCfaUfL96	512	1910	A-109421.2	aUfgGfcGfuAfgAfcacCfcUfcAfcCfcsCfsc	1063
AD-53679.1	A-110547.1	CfuAfcGfuGfgUfGfGfuGfcUfgAfaGfgAfL96	513	593	A-109249.2	uCfcUfuCfaGfcAfccaCfcAfcGfuAfgsGfsu	1064
AD-53680.1	A-110555.1	CfaAfgAfuCfcUfGfCfaUfgUfcUfuCfcAfL96	514	689	A-109265.2	uGfgAfaGfaCfaUfgcaGfgAfuCfuUfgsGfsu	1065
AD-53681.1	A-110563.1	UfcGfaGfgAfgGfAfCfuCfcUfcUfgUfcUfL96	515	790	A-109281.2	aGfaCfaGfaGfgAfgucCfuCfcUfcGfasUfsg	1066
AD-53682.1	A-110571.1	GfuAfuCfuCfcUfAfGfaCfaCfcAfgCfaUfL96	516	908	A-109297.2	aUfgCfuGfgUfgUfcuaGfgAfgAfuAfcAfsc	1067
AD-53683.1	A-110579.1	GfaGfuGfaCfcAfCfCfGfgAfaAfuCfGfL96	517	932	A-109313.2	uCfGfAfuUfuCfcCfGguGfgUfcAfcUfcsUfsg	1068
AD-53684.1	A-110587.1	CfgGfgAfcCfcGfCfUfuCfcAfcAfgAfcAfL96	518	998	A-109329.2	uGfuCfuGfuGfgAfgcGfgGfuCfcCfcsUfsc	1069
AD-53726.1	A-110594.1	CfcCfuCfaUfaGfGfCfcUfgGfaGfuUfuAfL96	519	1153	A-109343.2	uAfaAfcUfcCfaGfgccUfaUfgAfgGfgsUfsg	1070
AD-53727.1	A-110602.1	GfuUfuAfuUfcGfGfAfaAfaGfcCfaGfcUfL96	520	1169	A-109359.2	aGfcUfgGfcUfuUfuuccGfaAfuAfaAfcUfsc	1071
AD-53728.1	A-110610.1	UfgUfgUfgGfaCfCfUfcUfuUfgCfcCfcAfL96	521	1434	A-109375.2	uGfgGfgCfaAfaGfaggUfcCfaCfaCfasGfsc	1072
AD-53729.1	A-110618.1	CfaGfaGfaCfuGfAfUfcCfaCfuUfcUfL96	522	1599	A-109391.2	aGfaGfaAfgUfgGfaucAfgUfcUfcUfgsCfsc	1073
AD-53730.1	A-110626.1	UfcUfgCfcGfgGfCfcAfcAfaCfGfUfL96	523	1885	A-109407.2	aAfgCfGfUfuGfuGfggcCfcGfgCfaGfasCfsc	1074
AD-53731.1	A-110634.1	GfgUfgAfgGfgUfGfUfcUfaCfGfCfcAfuUfL96	524	1911	A-109423.2	aAfuGfgCfGfUfaGfacaCfcCfuCfaCfcsCfsc	1075
AD-53685.1	A-110548.1	CfcCfGfCfcGfgGfGfAfuAfcCfuCfaCfcAfL96	525	670	A-109251.2	uGfgUfgAfgGfuAfuccCfcGfgCfGfgsCfsa	1076

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положе ние относит ельно NM_174 936.3	Название антисмысл ового олигонукле отида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-53687.1	A-110564.1	CfgAfgGfaGfgAfCfUfcCfuCfuGfuCfuUfL96	526	791	A-109283.2	aAfgAfcAfgAfgGfaguCfcUfcCfuCfcsAfsu	1077
AD-53688.1	A-110572.1	UfaUfcUfcCfuAfGfAfcAfcCfaGfcAfuAfl96	527	909	A-109299.2	uAfuGfcUfgGfuGfucuAfgGfaGfaUfasCfsa	1078
AD-53689.1	A-110580.1	GfgAfaAfuCfGfGfgCfaGfgGfuCfaUfL96	528	944	A-109315.2	aUfgAfcCfcUfgCfccuCfgAfuUfuCfcsCfsg	1079
AD-53690.1	A-110588.1	UfcCfaCfaGfaCfAfGfgCfcAfgCfaAfgUfL96	529	1009	A-109331.2	aCfuUfgCfuGfgCfcugUfcUfgUfgGfasAfsu	1080
AD-53732.1	A-110595.1	CfcUfcAfuAfgGfCfCfuGfgAfgUfuUfaUfL96	530	1154	A-109345.2	aUfaAfaCfuCfcAfggcCfuAfuGfaGfgsGfsu	1081
AD-53733.1	A-110603.1	GfgGfcUfgGfgGfUfcGfUfgCfuGfgUfcAfl96	531	1279	A-109361.2	uGfaCfcAfgCfaCfGacCfcCfaGfcCfcsUfsc	1082
AD-53734.1	A-110611.1	GfgGfaGfgAfcAfUfcAfuUfuGfgUfgCfcUfL96	532	1456	A-109377.2	aGfgCfaCfcAfaUfgauGfuCfcUfcCfcsCfsu	1083
AD-53735.1	A-110619.1	AfcUfgAfuCfcAfcUfuCfuCfuGfcCfaAfl96	533	1604	A-109393.2	uUfgGfcAfgAfgAfguGfgAfuCfaGfusCfsu	1084
AD-53736.1	A-110627.1	CfuGfcCfGfgCfCfCfaCfaAfcGfcUfuUfL96	534	1886	A-109409.2	aAfaGfcGfuUfgUfgggCfcCfGfCfGfAfsu	1085
AD-53737.1	A-110635.1	AfgGfgUfgUfcUfAfCfGfCfcAfuUfgCfcAfl96	535	1915	A-109425.2	uGfgCfaAfuGfgCfGuaGfaCfaCfcCfusCfsa	1086
AD-53691.1	A-110549.1	CfcGfcCfGfgGfAfUfaCfcUfcAfcCfaAfl96	536	671	A-109253.2	uUfgGfuGfaGfgUfaucCfcCfGfCfGfGfsc	1087
AD-53692.1	A-110557.1	GfuUfgCfcCfcAfUfGfuCfGfAfcUfaCfaUfL96	537	770	A-109269.2	aUfgUfaGfuCfGfAfcUfgGfgCfaAfcUfsu	1088
AD-53693.1	A-110565.1	GfuAfcCfGfgCfGfGfaUfgAfaUfaCfcAfl96	538	857	A-109285.2	uGfgUfaUfuCfaUfccgCfcCfGfGfuAfcCfsg	1089
AD-53694.1	A-110573.1	UfcUfcCfuAfgAfcAfcCfaGfcAfuAfcAfl96	539	911	A-109301.2	uGfuAfuGfcUfgGfuguCfuAfgGfaGfasUfsa	1090
AD-53695.1	A-110581.1	AfaUfcGfaGfgGfCfAfgGfgUfcAfuGfgUfL96	540	947	A-109317.2	aCfcAfuGfaCfcCfugcCfcUfcGfaUfusUfsc	1091
AD-53738.1	A-110596.1	CfuCfaUfaGfgCfcUfgGfaGfuUfuAfuUfL96	541	1155	A-109347.2	aAfuAfaAfcUfcCfaggCfcUfaUfgAfgsGfsg	1092
AD-53739.1	A-110604.1	GfgUfcAfcCfGfUfGfcCfGfAfaCfuUfL96	542	1295	A-109363.2	aAfgUfuGfcCfGfGfagCfGfuGfaCfcsAfsu	1093
AD-53740.1	A-110612.1	AfcUfgCfaGfcAfcCfuGfcUfuUfgUfgUfL96	543	1483	A-109379.2	aCfaCfaAfaGfcAfgguGfcUfgCfaGfusCfsg	1094
AD-53741.1	A-110620.1	AfuCfcAfcUfuCfUfcUfcGfcCfaAfaGfaUfL96	544	1608	A-109395.2	aUfcUfuUfgGfcAfgagAfaGfuGfgAfsu	1095

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-53742.1	A-110628.1	GfcCfcAfcAfaCfGfCfuUfuUfgGfgGfgUfL96	545	1893	A-109411.2	aCfcCfcCfaAfaAfgcgUfuGfuGfgGfcsCfsc	1096
AD-53743.1	A-110636.1	GfuGfuCfuAfcGfCfCfaUfuGfcCfaGfgUfL96	546	1918	A-109427.2	aCfcUfgGfcAfaUfggcGfuAfgAfcAfcsCfsc	1097
AD-53744.1	A-110644.1	GfgAfaUfgCfaAfAfGfuCfaAfgGfaGfcAfL96	547	2180	A-109443.2	uGfcUfcCfuUfgAfcuuUfgCfaUfuCfcsAfsg	1098
AD-53745.1	A-110652.1	UfgAfuGfgCfcCfUfCfaUfcUfcCfaGfcUfL96	548	2906	A-109459.2	aGfcUfgGfaGfaUfgagGfgCfcAfuCfasGfsc	1099
AD-53746.1	A-110660.1	CfuGfaAfgCfcAfAfGfcCfuCfuUfcUfuAfL96	549	3300	A-109475.2	uAfaGfaAfgAfgGfcuuGfgCfuUfcAfgsAfsg	1100
AD-53747.1	A-110668.1	AfcUfgUfcCfcUfCfCfuUfgAfgCfaCfcAfL96	550	3511	A-109491.2	uGfgUfgCfuCfaAfggaGfgGfaCfaGfusUfsg	1101
AD-53748.1	A-110676.1	CfaAfgCfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfL96	551	3540	A-109507.2	aGfaUfaAfaUfgUfcugCfuUfgCfuUfsgGfsg	1102
AD-53790.1	A-110683.1	UfaUfcUfuUfuGfGfGfuCfuGfuCfcUfcUfL96	552	3556	A-109521.2	aGfaGfgAfcAfgAfcccAfaAfaGfaUfasAfsa	1103
AD-53791.1	A-110691.1	UfgUfcCfuCfuCfUfGfuUfgCfcUfuUfuUfL96	553	3569	A-109537.2	aAfaAfaGfgCfaAfcagAfgAfgGfaCfasGfsa	1104
AD-53792.1	A-110699.1	UfuGfuAfaCfuUfGfAfaGfaUfaUfuUfaUfL96	554	3620	A-109553.2	aUfaAfaUfaUfcUfucaAfgUfuAfcAfcsAfsa	1105
AD-53793.1	A-110707.1	CfuUfuAfcUfcUfGfCfuCfuAfuGfcCfaAfL96	555	3055	A-109569.2	uUfgGfcAfuAfgAfgcaGfaGfuAfaAfgsGfsu	1106
AD-53794.1	A-110715.1	AfgGfgGfaAfcAfcAfgAfcCfaGfgAfaAfL96	556	3370	A-109585.2	uUfuCfcUfgGfuCfuguGfuUfcCfcCfusUfsc	1107
AD-53795.1	A-110723.1	UfuGfgGfuCfuGfUfCfcUfcUfcUfgUfuUfL96	557	3562	A-109601.2	aAfaCfaGfaGfaGfgacAfgAfcCfcAfcsAfsa	1108
AD-53749.1	A-110637.1	UfgCfaGfcGfuCfCfAfcAfcAfgCfuCfcAfL96	558	1962	A-109429.2	uGfgAfgCfuGfuGfuggAfcGfcUfgCfasGfsu	1109
AD-53750.1	A-110645.1	AfaUfcCfcGfgCfCfCfcUfcAfgGfaGfcAfL96	559	2204	A-109445.2	uGfcUfcCfuGfaGfgggCfcGfgGfaUfusCfsc	1110
AD-53751.1	A-110653.1	UfuUfcUfgGfaUfGfGfcAfuCfuAfgCfcAfL96	560	2974	A-109461.2	uGfgCfuAfgAfuGfccaUfcCfaGfaAfcsGfsc	1111
AD-53752.1	A-110661.1	GfaAfgCfcAfaGfCfCfuCfuUfcUfuAfcUfL96	561	3302	A-109477.2	aGfuAfaGfaAfgAfggcUfuGfgCfuUfcsAfsg	1112
AD-53753.1	A-110669.1	CfcAfgCfcCfcAfcCfCfaGfcAfaGfcAfL96	562	3529	A-109493.2	uGfcUfuGfcUfuGfgguGfgGfgCfuGfgsUfsg	1113
AD-53754.1	A-110677.1	AfaGfcAfaGfcAfgAfcAfuUfuAfuCfuUfL96	563	3541	A-109509.2	aAfgAfuAfaAfuGfucuGfcUfuGfcUfusGfsg	1114

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-53796.1	A-110684.1	UfcUfuUfuGfgGfUfCfuGfuCfcUfcUfcUfL96	564	3558	A-109523.2	aGfaGfaGfgAfcAfgacCfcAfaAfaGfasUfsa	1115
AD-53797.1	A-110692.1	GfuCfcUfcUfcUfGfUfuGfcCfuUfuUfuAfl96	565	3570	A-109539.2	uAfaAfaAfgGfcAfacaGfaGfaGfgAfcsAfsg	1116
AD-53798.1	A-110700.1	UfgUfaAfcUfuGfAfAfgAfuAfuUfuAfuUfL96	566	3621	A-109555.2	aAfuAfaAfuAfuCfuucAfaGfuUfaCfasAfsa	1117
AD-53799.1	A-110708.1	UfuUfaCfuCfuGfCfUfcUfaUfgCfcAfgAfl96	567	3056	A-109571.2	uCfuGfgCfaUfaGfagcAfgAfgUfaAfascfsg	1118
AD-53800.1	A-110716.1	CfcAfaGfcAfaGfCfAfgAfcAfuUfuAfuUfL96	568	3539	A-109587.2	aAfuAfaAfuGfuCfugcUfuGfcUfuGfgsGfsu	1119
AD-53801.1	A-110724.1	UfgGfgUfcUfgUfCfCfuCfuCfuGfuUfgAfl96	569	3563	A-109603.2	uCfaAfcAfgAfgAfggaCfaGfaCfcCfasAfsa	1120
AD-53755.1	A-110638.1	GfcAfuGfgGfgAfCfCfcGfuGfuCfcAfcUfL96	570	1996	A-109431.2	aGfuGfgAfcAfcGfgguCfcCfcAfuGfcsUfsg	1121
AD-53757.1	A-110654.1	UfcUfgGfaUfgGfCfAfuCfuAfgCfcAfgAfl96	571	2976	A-109463.2	uCfuGfgCfuAfgAfugcCfaUfcCfaGfasAfsa	1122
AD-53758.1	A-110662.1	AfaGfcCfaAfgCfCfUfcUfuCfuUfaCfuUfL96	572	3303	A-109479.2	aAfgUfaAfgAfaGfaggCfuUfgGfcUfusCfsa	1123
AD-53759.1	A-110670.1	CfcCfcAfcCfcAfAfGfcAfaGfcAfgAfcAfl96	573	3533	A-109495.2	uGfuCfuGfcUfuGfcuuGfgGfuGfgGfgsCfsu	1124
AD-53760.1	A-110678.1	AfgCfaAfgCfaGfAfCfaUfuUfaUfcUfuUfL96	574	3542	A-109511.2	aAfaGfaUfaAfaUfgucUfgCfuUfgCfusUfsg	1125
AD-53802.1	A-110685.1	UfuUfuGfgGfuCfUfGfuCfcUfcUfcUfgUfL96	575	3560	A-109525.2	aCfaGfaGfaGfgAfcagAfcCfcAfaAfasGfsa	1126
AD-53803.1	A-110693.1	UfuUfcUfaGfaCfCfUfgUfuUfuGfcUfuUfL96	576	3600	A-109541.2	aAfaGfcAfaAfaCfaggUfcUfaGfaAfasAfsg	1127
AD-53804.1	A-110701.1	AfcCfaAfgGfaGfGfCfaGfgAfuUfcUfuUfL96	577	2815	A-109557.2	aAfaGfaAfuCfcUfgccUfcCfuUfgGfusGfsg	1128
AD-53805.1	A-110709.1	UfcAfgCfcAfaCfCfCfCfuCfcAfcUfaAfl96	578	3161	A-109573.2	uUfaGfuGfgAfgCfgggUfuGfgCfuGfasGfsa	1129
AD-53806.1	A-110717.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	579	3544	A-109589.2	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1130
AD-53807.1	A-110725.1	GfgGfuCfuGfuCfCfUfcUfcUfgUfuGfcAfl96	580	3564	A-109605.2	uGfcAfaCfaGfaGfaggAfcAfgAfcCfcsAfsa	1131
AD-53761.1	A-110639.1	CfcCfaCfaAfgCfCfGfcCfuGfuGfcUfgAfl96	581	2080	A-109433.2	uCfaGfcAfcAfgGfcggCfuUfgUfgGfgsUfsg	1132
AD-53762.1	A-110647.1	GfcUfgGfgGfcUfGfAfgCfuUfuAfaAfaUfL96	582	2481	A-109449.2	aUfuUfuAfaAfgCfucaGfcCfcCfaGfcsCfsc	1133

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-53763.1	A-110655.1	GfcUfcUfaUfgCfCfAfgGfcUfgUfgCfuAfl96	583	3064	A-109465.2	uAfgCfaCfaGfcCfuggCfaUfaGfaGfcsAfsG	1134
AD-53764.1	A-110663.1	GfuGfaGfgCfuGfGfGfaAfgGfgGfaAfcAfl96	584	3358	A-109481.2	uGfuUfcCfcCfuUfcccAfgCfcUfcAfcsUfsg	1135
AD-53765.1	A-110671.1	CfcCfaCfcCfaAfGfCfaAfgCfaGfaCfaUfl96	585	3534	A-109497.2	aUfgUfcUfgCfuUfgcuUfgGfgUfgGfcsGfsc	1136
AD-53766.1	A-110679.1	GfcAfgAfcAfuUfUfAfuCfuUfuUfgGfgUfl96	586	3547	A-109513.2	aCfcCfaAfaAfgAfuaaAfuGfuCfuGfcsUfsu	1137
AD-53808.1	A-110686.1	UfuUfgGfgUfcUfGfUfcCfuCfuCfuGfuUfl96	587	3561	A-109527.2	aAfcAfgAfgAfgGfacaGfaCfcCfaAfcsAfsG	1138
AD-53809.1	A-110694.1	UfuCfuAfgAfcCfUfGfuUfuUfgCfuUfuUfl96	588	3601	A-109543.2	aAfaAfgCfaAfaAfcagGfuCfuAfgAfcsAfsa	1139
AD-53810.1	A-110702.1	GfgAfgGfcAfgGfAfUfuCfuUfcCfcAfuUfl96	589	2820	A-109559.2	aAfuGfgGfaAfgAfaucCfuGfcCfuCfcsUfsu	1140
AD-53811.1	A-110710.1	CfcUfgCfcAfaGfCfUfcAfcAfcAfgCfaAfl96	590	3247	A-109575.2	uUfgCfuGfuGfuGfagcUfuGfgCfaGfcsCfsa	1141
AD-53812.1	A-110718.1	AfaGfcAfgAfcAfUfUfuAfuCfuUfuUfgAfl96	591	3545	A-109591.2	uCfaAfaAfgAfuAfaaUfuCfuGfcUfcsGfsc	1142
AD-53813.1	A-110726.1	UfcUfaGfaCfcUfGfUfuUfuGfcUfuUfuUfl96	592	3602	A-109607.2	aAfaAfaGfcAfaAfacaGfgUfcUfaGfasAfsa	1143
AD-53767.1	A-110640.1	GfaGfgCfcAfcGfAfgGfgUfcAfgCfcCfaAfl96	593	2099	A-109435.2	uUfgGfgCfuGfaCfcucGfuGfgCfcUfcsAfsG	1144
AD-53768.1	A-110648.1	GfgAfgGfuGfcCfAfgGfgAfaGfcUfcCfcUfl96	594	2650	A-109451.2	aGfgGfaGfcUfuCfcugGfcAfcCfuCfcsAfsG	1145
AD-53769.1	A-110656.1	CfuCfaGfcCfaAfcCfcGfcUfcCfaCfuAfl96	595	3160	A-109467.2	uAfgUfgGfaGfcGfgguUfgGfcUfgAfgsAfsG	1146
AD-53770.1	A-110664.1	GfgCfuGfgGfaAfgGfgGfaAfcAfcAfgAfl96	596	3362	A-109483.2	uCfuGfuGfuUfcCfcuUfcCfcAfgCfcsUfsc	1147
AD-53771.1	A-110672.1	CfcAfcCfcAfaGfCfAfaGfcAfgAfcAfuUfl96	597	3535	A-109499.2	aAfuGfuCfuGfcUfugcUfuGfgGfuGfcsGfsg	1148
AD-53772.1	A-110680.1	AfgAfcAfuUfuAfUfCfuUfuUfgGfgUfcUfl96	598	3549	A-109515.2	aGfaCfcCfaAfaAfgauAfaAfuGfuCfusGfsc	1149
AD-53814.1	A-110687.1	GfgUfcUfgUfcCfUfCfuCfuGfuUfgCfcUfl96	599	3565	A-109529.2	aGfgCfaAfcAfgAfgagGfaCfaGfaCfcsCfsa	1150
AD-53815.1	A-110695.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	600	3603	A-109545.2	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1151
AD-53816.1	A-110703.1	GfaGfgCfaGfgAfUfUfcUfuCfcCfaUfgAfl96	601	2821	A-109561.2	uCfaUfgGfgAfaGfaaUfcUfgCfcUfcsCfsu	1152

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-53817.1	A-110711.1	CfcAfaGfcUfcAfCfAfcAfgCfaGfgAfaAfL96	602	3251	A-109577.2	uUfuCfcUfgCfuGfuguGfaGfcUfuGfGsCfsa	1153
AD-53818.1	A-110719.1	AfgCfaGfaCfaUfUfUfaUfcUfuUfuGfgAfL96	603	3546	A-109593.2	uCfcAfaAfaGfaUfaaaUfgUfcUfgCfusUfsg	1154
AD-53819.1	A-110727.1	GfuAfaCfuUfgAfAfGfaUfaUfuUfaUfuUfL96	604	3622	A-109609.2	aAfaUfaAfaUfaUfcuuCfaAfgUfuAfcsAfsa	1155
AD-53773.1	A-110641.1	CfaCfgAfgGfuCfAfGfcCfcAfaCfcAfgUfL96	605	2104	A-109437.2	aCfuGfgUfuGfgGfcugAfcCfuCfgUfGsGfsc	1156
AD-53774.1	A-110649.1	AfcUfgUfgGfgGfCfAfuUfuCfaCfcAfuUfL96	606	2676	A-109453.2	aAfuGfgUfgAfaAfugcCfcCfaCfaGfusGfsa	1157
AD-53776.1	A-110665.1	GfaAfgGfgGfaAfCfAfcAfgAfcCfaGfgAfL96	607	3368	A-109485.2	uCfcUfgGfuCfuGfuguUfcCfcCfuUfcsCfsc	1158
AD-53777.1	A-110673.1	CfaCfcCfaAfgCfAfAfgCfaGfaCfaUfuUfL96	608	3536	A-109501.2	aAfaUfgUfcUfgCfuugCfuUfgGfgUfGsGfsg	1159
AD-53778.1	A-110681.1	AfcAfuUfuAfuCfUfUfuUfgGfgUfcUfgUfL96	609	3551	A-109517.2	aCfaGfaCfcCfaAfaagAfuAfaAfuGfusCfsu	1160
AD-53820.1	A-110688.1	GfuCfuGfuCfcUfCfUfcUfgUfuGfcCfuUfL96	610	3566	A-109531.2	aAfgGfcAfaCfaGfagaGfgAfcAfgAfcsCfsc	1161
AD-53821.1	A-110696.1	UfaGfaCfcUfgUfUfUfuGfcUfuUfuGfuAfL96	611	3604	A-109547.2	uAfcAfaAfaGfcAfaaaCfaGfgUfcUfasGfsa	1162
AD-53822.1	A-110704.1	CfuUfuCfuGfgAfUfGfgCfaUfcUfaGfcAfL96	612	2973	A-109563.2	uGfcUfaGfaUfgCfcuAfcAfgAfaAfgsCfsu	1163
AD-53823.1	A-110712.1	AfaGfcUfcAfcAfCfAfgCfaGfgAfaCfuUfL96	613	3253	A-109579.2	aAfgUfuCfcUfgCfuguGfuGfaGfcUfusGfsg	1164
AD-53824.1	A-110720.1	GfaCfaUfuUfaUfCfUfuUfuGfgGfuCfuUfL96	614	3550	A-109595.2	aAfgAfcCfcAfaAfagaUfaAfaUfgUfcsUfsg	1165
AD-48400.4	A-98247.3	UfuUfuCfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfL96	615		A-93455.5	aAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgAfaAfasGfsu	1166
AD-53779.1	A-110642.1	GfgGfaGfgCfcAfGfCfaUfcCfaCfgCfuUfL96	616	2137	A-109439.2	aAfgCfgUfgGfaUfgcuGfgCfcUfcCfcsUfsg	1167
AD-53780.1	A-110650.1	CfcAfcCfaAfgGfAfGfgCfaGfgAfuUfcUfL96	617	2813	A-109455.2	aGfaAfuCfcUfgCfcucCfuUfgGfuGfGsAfsa	1168
AD-53781.1	A-110658.1	GfcCfaAfgCfuCfAfCfaCfaGfcAfgGfaAfL96	618	3250	A-109471.2	uUfcCfuGfcUfgUfgugAfgCfuUfgGfcsAfsa	1169
AD-53782.1	A-110666.1	AfaGfgGfgAfaCfAfCfaGfaCfcAfgGfaAfL96	619	3369	A-109487.2	uUfcCfuGfgUfcUfgugUfuCfcCfcUfusCfsc	1170
AD-53783.1	A-110674.1	AfcCfcAfaGfcAfAfGfcAfgAfcAfuUfuAfL96	620	3537	A-109503.2	uAfaAfuGfuCfuGfcuuGfcUfuGfgGfusGfsg	1171

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-53784.1	A-110682.1	UfuUfaUfcUfuUfUfGfgGfuCfuGfuCfcUfL96	621	3554	A-109519.2	aGfgAfcAfgAfcCfcaaAfaGfaUfaAfascUfsg	1172
AD-53825.1	A-110689.1	UfcUfgUfcCfuCfUfCfuGfuUfgCfcUfuUfL96	622	3567	A-109533.2	aAfaGfgCfaAfcAfgagAfgGfaCfaGfascCfsc	1173
AD-53826.1	A-110697.1	UfuUfuGfuAfaCfUfUfgAfaGfaUfaUfuUfL96	623	3618	A-109549.2	aAfaUfaUfcUfuCfaagUfuAfcAfaAfascGfsc	1174
AD-53827.1	A-110705.1	UfuCfuGfgAfuGfGfCfaUfcUfaGfcCfaAfl96	624	2975	A-109565.2	uUfgGfcUfaGfaUfgccAfuCfcAfgAfascAfsg	1175
AD-53828.1	A-110713.1	UfgAfaGfcCfaAfGfCfcUfcUfuCfuUfaAfl96	625	3301	A-109581.2	uUfaAfgAfaGfaGfgcuUfgGfcUfuCfascGfsc	1176
AD-53829.1	A-110721.1	UfuAfuCfuUfuUfGfGfgUfcUfgUfcCfuUfL96	626	3555	A-109597.2	aAfgGfaCfaGfaCfccaAfaAfgAfuAfascAfsu	1177
AD-53830.1	A-110872.1	UfuUfuCfuAfgAfCfcCfuGfuUfuUfgCfuUfL96	627		A-110873.1	aAfgCfaAfaAfcAfgguCfuAfgAfaAfascGfsu	1178
AD-53785.1	A-110643.1	AfuCfcAfcGfcUfUfCfcUfgCfuGfcCfaUfL96	628	2148	A-109441.2	aUfgGfcAfgCfaGfgaaGfcGfuGfgAfascGfsc	1179
AD-53786.1	A-110651.1	CfaCfcAfaGfgAfGfGfcAfgGfaUfuCfuUfL96	629	2814	A-109457.2	aAfgAfaUfcCfuGfccuCfcUfuGfgUfgsGfsc	1180
AD-53787.1	A-110659.1	CfaAfgCfuCfaCfaCfCfaGfcAfgGfaAfcUfL96	630	3252	A-109473.2	aGfuUfcCfuGfcUfgugUfgAfgCfuUfgsGfsc	1181
AD-53788.1	A-110667.1	GfgGfaAfcAfcAfGfAfcCfaGfgAfaGfcUfL96	631	3372	A-109489.2	aGfcUfuCfcUfgGfucuGfuGfuUfcCfscCfsu	1182
AD-53789.1	A-110675.1	CfcCfaAfgCfaAfGfCfaGfaCfaUfuUfaUfL96	632	3538	A-109505.2	aUfaAfaUfgUfcUfgcuUfgCfuUfgGfgsUfsg	1183
AD-53831.1	A-110690.1	CfuGfuCfcUfcUfCfUfgUfuGfcCfuUfuUfL96	633	3568	A-109535.2	aAfaAfgGfcAfaCfagaGfaGfgAfcAfgsAfsc	1184
AD-53832.1	A-110698.1	UfuUfgUfaAfcUfUfGfaAfgAfuAfuUfaAfl96	634	3619	A-109551.2	uAfaAfuAfuCfuUfcaaGfuUfaCfaAfascAfsg	1185
AD-53833.1	A-110706.1	CfuGfgAfuGfgCfAfuCfuUfaGfcCfaGfaAfl96	635	2977	A-109567.2	uUfcUfgGfcUfaGfaugCfcAfuCfcAfgsAfsc	1186
AD-53834.1	A-110714.1	AfgUfgAfgGfcUfGfGfgAfaGfgGfgAfaAfl96	636	3357	A-109583.2	uUfuCfcCfcUfuCfccaGfcCfuCfaCfascGfsu	1187
AD-53835.1	A-110722.1	AfuCfuUfuUfgGfGfUfcUfgUfcCfuCfuUfL96	637	3557	A-109599.2	aAfgAfgGfaCfaGfaccCfaAfaAfgAfascAfsc	1188
AD-48399.1	A-100981.1	CfaCfuUfaCfgCfuGfaGfuAfcUfuCfGafL96	638		A-100982.1	uCfGafaGfuAfcUfcAfgCfGufaAfgUfgsAfsu	1189
AD-53815.5	A-110695.11	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	639	3603	A-109545.18	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsc	1190

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-53815.4	A-110695.4	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	640	3603	A-109545.5	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1191
AD-56633.1	A-115520.2	cuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	641	3603	A-109545.6	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1192
AD-56617.1	A-115535.1	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	642	3603	A-109545.7	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1193
AD-56623.1	A-115536.1	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgcuUfuUfguL96	643	3603	A-109545.8	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1194
AD-56629.1	A-115537.1	CfuagAfccuGfUfUfuUfgcuUfuUfguL96	644	3603	A-109545.9	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1195
AD-56635.1	A-115538.1	CfuagAfccuGfUfUfuugcuUfuuguL96	645	3603	A-109545.10	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1196
AD-56641.1	A-115539.1	CfuagaccuGfUfUfuugcuuuuguL96	646	3603	A-109545.11	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1197
AD-56625.1	A-115542.1	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	647	3603	A-109545.12	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1198
AD-56631.1	A-115543.1	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfuUfGfCfuUfuUfgUfL96	648	3603	A-109545.13	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1199
AD-56637.1	A-115544.1	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfuUfGfCfuUfuUfgUfL96	649	3603	A-109545.14	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1200
AD-56643.1	A-115545.1	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfuUfGfCfuUfuUfGfUfL96	650	3603	A-109545.15	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1201
AD-56649.1	A-115546.1	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfuUfGfCfuUfuUfGfUfL96	651	3603	A-109545.16	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1202
AD-56655.1	A-115547.1	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfuUfGfCfuUfuUfGfUfL96	652	3603	A-109545.17	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1203
AD-56615.1	A-110695.5	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	653	3603	A-115519.1	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1204
AD-56621.1	A-115520.1	cuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	654	3603	A-115519.2	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1205
AD-56627.1	A-115521.1	cuAfgAfcCfuGfUfUfuugCfuUfuugUfL96	655	3603	A-115519.3	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1206
AD-56639.1	A-115520.3	cuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	656	3603	A-115522.1	ACfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1207

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-56645.1	A-110695.6	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	657	3603	A-115522.2	ACfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1208
AD-56651.1	A-115523.1	(iC)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	658	3603	A-115524.1	(iA)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1209
AD-56610.1	A-115523.2	(iC)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	659	3603	A-115525.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1210
AD-56616.1	A-115523.3	(iC)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	660	3603	A-115526.1	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1211
AD-56622.1	A-115527.1	(iC)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuugUfL96	661	3603	A-115526.2	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1212
AD-56628.1	A-115527.2	(iC)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuugUfL96	662	3603	A-115528.1	(iA)caAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1213
AD-56634.1	A-115529.1	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	663	3603	A-115530.1	AbCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	1214
AD-56640.1	A-115529.2	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	664	3603	A-115531.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	1215
AD-56646.1	A-115529.3	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	665	3603	A-115532.1	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	1216
AD-56652.1	A-115533.1	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuugUfL96	666	3603	A-115532.2	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	1217
AD-56611.1	A-115533.2	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuugUfL96	667	3603	A-115534.1	(iA)caAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	1218
AD-56647.1	A-110695.7	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	668	3603	A-115540.1	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1219
AD-56653.1	A-115535.2	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	669	3603	A-115540.2	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1220
AD-56612.1	A-115536.2	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgcuUfuUfguL96	670	3603	A-115540.3	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1221
AD-56618.1	A-115537.2	CfuagAfccuGfUfUfuUfgcuUfuUfguL96	671	3603	A-115540.4	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1222
AD-56624.1	A-115538.2	CfuagAfccuGfUfUfuugcuUfuuguL96	672	3603	A-115540.5	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1223
AD-56630.1	A-115539.2	CfuagaccuGfUfUfuugcuuuuguL96	673	3603	A-115540.6	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1224
AD-56636.1	A-110695.8	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	674	3603	A-115541.1	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsasa	1225
AD-56642.1	A-115535.3	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	675	3603	A-115541.2	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsasa	1226

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-56648.1	A-115536.3	CfuagAfcCfuGfUfUfUfgcuUfuUfguL96	676	3603	A-115541.3	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsasa	1227
AD-56654.1	A-115537.3	CfuagAfccuGfUfUfUfgcuUfuUfguL96	677	3603	A-115541.4	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsasa	1228
AD-56613.1	A-115538.3	CfuagAfccuGfUfUfuugcuUfuuguL96	678	3603	A-115541.5	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsasa	1229
AD-56619.1	A-115539.3	CfuagaccuGfUfUfuugcuuuuguL96	679	3603	A-115541.6	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsasa	1230
AD-56614.1	A-110695.9	CfuAfgAfcCfuGfUfUfUfgCfuUfuUfgUfL96	680	3603	A-115548.1	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1231
AD-56620.1	A-115542.2	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfUfgCfuUfuUfgUfL96	681	3603	A-115548.2	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1232
AD-56626.1	A-115543.2	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfUfgCfuUfuUfgUfL96	682	3603	A-115548.3	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1233
AD-56632.1	A-115544.2	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfUfgCfuUfuUfgUfL96	683	3603	A-115548.4	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1234
AD-56638.1	A-115545.2	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfUfgCfuUfuUfgUfL96	684	3603	A-115548.5	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1235
AD-56644.1	A-115546.2	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfUfgCfuUfuUfgUfL96	685	3603	A-115548.6	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1236
AD-56650.1	A-115547.2	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfUfgCfuUfuUfgUfL96	686	3603	A-115548.7	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1237
AD-56656.1	A-110695.10	CfuAfgAfcCfuGfUfUfUfgCfuUfuUfgUfL96	687	3603	A-115549.1	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1238
AD-56662.1	A-115542.3	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfUfgCfuUfuUfgUfL96	688	3603	A-115549.2	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1239
AD-56668.1	A-115543.3	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfUfgCfuUfuUfgUfL96	689	3603	A-115549.3	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1240
AD-56673.1	A-115544.3	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfUfgCfuUfuUfgUfL96	690	3603	A-115549.4	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1241
AD-56678.1	A-115545.3	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfUfgCfuUfuUfgUfL96	691	3603	A-115549.5	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1242
AD-56683.1	A-115546.3	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfUfgCfuUfuUfgUfL96	692	3603	A-115549.6	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1243

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
		96					
AD-56688.1	A-115547.3	CfUfAfGfAfCfCfUfGfUfUfUfGfCfUfUfUfGfUfL96	693	3603	A-115549.7	aCfaAfaAfAfGfCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1244
AD-56657.1	A-115550.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuugUfL96	694	3603	A-115551.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1245
AD-56663.1	A-115552.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuuuUfgUfL96	695	3603	A-115553.1	aCfaAfaAfAfGfCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1246
AD-56669.1	A-115554.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuUfuUfgUfL96	696	3603	A-115555.1	aCfaAfaAfGfCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1247
AD-56674.1	A-115556.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuugCfuUfuUfgUfL96	697	3603	A-115557.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1248
AD-56679.1	A-115558.1	CfuAfgAfccuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	698	3603	A-115559.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1249
AD-56684.1	A-115560.1	CfuAfgacCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	699	3603	A-115561.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1250
AD-56689.1	A-115535.4	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	700	3603	A-115562.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1251
AD-56693.1	A-115520.4	cuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	701	3603	A-115563.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1252
AD-56658.1	A-115564.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfUfgUfL96	702	3603	A-115565.1	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1253
AD-56664.1	A-115566.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	703	3603	A-115567.1	aCfaAfaagCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1254
AD-56670.1	A-115568.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	704	3603	A-115569.1	aCfaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1255
AD-56680.1	A-115572.1	CfuAfgAfcCfUfGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	705	3603	A-115573.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacagGfuCfuAfgsAfsa	1256
AD-56685.1	A-115574.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	706	3603	A-115575.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsAfsa	1257
AD-56690.1	A-115542.4	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	707	3603	A-115576.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfucuAfgsAfsa	1258
AD-56694.1	A-115577.1	CfUfAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	708	3603	A-115578.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuagsAfsa	1259
AD-56659.1	A-110695.12	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	709	3603	A-115579.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1260

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-56665.1	A-115580.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	710	3605	A-115581.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsg	1261
AD-56671.1	A-115582.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuugUfL96	711	3605	A-115583.1	aCfAfAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsg	1262
AD-56676.1	A-115584.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuuuUfgUfL96	712	3605	A-115585.1	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsg	1263
AD-56681.1	A-115586.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuUfuUfgUfL96	713	3605	A-115587.1	aCfaAfaAfGfCfaAfaacAfgGfuCfusAfsg	1264
AD-56686.1	A-115588.1	AfgAfcCfuGfUfUfuugCfuUfuUfgUfL96	714	3605	A-115589.1	aCfaAfaAfgCfAfaacAfgGfuCfusAfsg	1265
AD-56691.1	A-115590.1	AfgAfcuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	715	3605	A-115591.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfGfGfuCfusAfsg	1266
AD-56695.1	A-115592.1	AfgacCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	716	3605	A-115593.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfUfCfusAfsg	1267
AD-56660.1	A-115594.1	agAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	717	3605	A-115595.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfUfsAfsg	1268
AD-56666.1	A-115596.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfUfUfgUfL96	718	3605	A-115597.1	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsg	1269
AD-56672.1	A-115598.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	719	3605	A-115599.1	aCfaAfaagCfaAfaacAfgGfuCfusAfsg	1270
AD-56677.1	A-115600.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfGfCfuUfuUfgUfL96	720	3605	A-115601.1	aCfaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfusAfsg	1271
AD-56682.1	A-115602.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	721	3605	A-115603.1	aCfaAfaAfgCfaaaacAfgGfuCfusAfsg	1272
AD-56687.1	A-115604.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	722	3605	A-115605.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacagGfuCfusAfsg	1273
AD-56692.1	A-115606.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	723	3605	A-115607.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgguCfusAfsg	1274
AD-56696.1	A-115608.1	AfGfAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	724	3605	A-115609.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfucusAfsg	1275
AD-56661.1	A-115580.2	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	725	3605	A-115610.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1276
AD-56667.1	A-115611.1	gAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	726	3605	A-115612.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfausa	1277
AD-53806.11	A-110717.10	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	727	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1278
AD-53806.13	A-110717.11	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	728	3544	A-109589.10	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1279

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-53806.12	A-110717.12	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	729	3544	A-109589.22	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1280
AD-53806.5	A-110717.4	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	730	3544	A-109589.5	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1281
AD-53806.6	A-110717.5	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	731	3544	A-109589.7	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1282
AD-53806.7	A-110717.6	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	732	3544	A-109589.8	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1283
AD-53806.8	A-110717.7	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	733	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1284
AD-53806.9	A-110717.8	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	734	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1285
AD-53806.10	A-110717.9	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	735	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1286
AD-56979.1	A-116393.1	caAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	736	3544	A-109589.6	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1287
AD-56979.2	A-116393.2	caAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	737	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1288
AD-56975.3	A-116394.1	(iC)aAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	738	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1289
AD-56975.4	A-116394.2	(iC)aAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	739	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1290
AD-56975.5	A-116394.3	(iC)aAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	740	3544	A-109589.22	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1291
AD-56975.1	A-116394.4	(iC)aAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	741	3544	A-109589.5	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1292
AD-56975.2	A-116394.5	(iC)aAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	742	3544	A-109589.6	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1293
AD-56983.1	A-116400.1	CbaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	743	3544	A-109589.7	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1294
AD-56983.2	A-116400.2	CbaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	744	3544	A-109589.8	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1295
AD-56983.3	A-116400.3	CbaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	745	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1296
AD-56983.4	A-116400.4	CbaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	746	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1297
AD-56983.5	A-116400.5	CbaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	747	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1298

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-56977.3	A-116406.1	CfaagCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	748	3544	A-109589.10	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1299
AD-56977.1	A-116406.2	CfaagCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	749	3544	A-109589.11	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1300
AD-56977.2	A-116406.3	CfaagCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	750	3544	A-109589.18	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1301
AD-56976.1	A-116407.1	CfaagCfaGfaCfAfUfuUfaucUfuUfuUfL96	751	3544	A-109589.11	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1302
AD-56976.2	A-116407.2	CfaagCfaGfaCfAfUfuUfaucUfuUfuUfL96	752	3544	A-109589.12	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1303
AD-56980.1	A-116408.1	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucUfuUfuUfL96	753	3544	A-109589.12	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1304
AD-56980.2	A-116408.2	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucUfuUfuUfL96	754	3544	A-109589.13	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1305
AD-56984.1	A-116409.1	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucUfuuuUfL96	755	3544	A-109589.13	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1306
AD-56984.2	A-116409.2	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucUfuuuUfL96	756	3544	A-109589.14	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1307
AD-56987.1	A-116410.1	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucUfuuuuL96	757	3544	A-109589.14	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1308
AD-56987.2	A-116410.2	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucUfuuuuL96	758	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1309
AD-56991.1	A-116415.1	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucuuuuuL96	759	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1310
AD-56993.1	A-116416.1	CfaagcagaCfAfUfuUfaucuuuuuL96	760	3544	A-109589.16	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1311
AD-56995.1	A-116417.1	CfaagcagaCfAfUfuuaucuuuuuL96	761	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1312
AD-56978.1	A-116418.1	CfaAfGfCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	762	3544	A-109589.18	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1313
AD-56978.2	A-116418.2	CfaAfGfCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	763	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1314
AD-56981.1	A-116419.1	CfaAfGfCfaGfaCfAfUfuUfAfUfcUfuUfuUfL96	764	3544	A-109589.19	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1315
AD-56985.1	A-116420.1	CfaAfGfCfaGfaCfAfUfuUfAfUfcUfuUfuUfL96	765	3544	A-109589.20	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1316
AD-56988.1	A-116421.1	CfaAfGfCfAfGfaCfAfUfuUfAfUfcUfuUfuUfL96	766	3544	A-109589.21	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1317

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-56988.2	A-116421.2	CfaAfGfCfAfGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	767	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1318
AD-56988.3	A-116421.3	CfaAfGfCfAfGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	768	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1319
AD-56982.1	A-116426.1	CfaAfgcaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	769	3544	A-109589.19	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1320
AD-56982.2	A-116426.2	CfaAfgcaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	770	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1321
AD-56986.1	A-116428.1	CfaAfgCfagaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	771	3544	A-109589.20	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1322
AD-56986.2	A-116428.2	CfaAfgCfagaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	772	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1323
AD-56989.1	A-116430.1	CfaAfgCfaGfacAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	773	3544	A-109589.21	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1324
AD-56990.1	A-116432.1	CfaAfgCfaGfaCfAfuuUfaUfcUfuUfuUfL96	774	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1325
AD-56992.1	A-116434.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaucUfuUfuUfL96	775	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1326
AD-56992.2	A-116434.2	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaucUfuUfuUfL96	776	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1327
AD-56994.1	A-116436.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuuuUfL96	777	3544	A-109589.22	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1328
AD-56994.2	A-116436.2	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuuuUfL96	778	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1329
AD-56996.1	A-116438.1	caagCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	779	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1330
AD-57001.1	A-116440.1	CfaAfgcagaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	780	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1331
AD-57007.1	A-116442.1	CfaAfgCfaGfaCfAfuuuaUfcUfuUfuUfL96	781	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1332
AD-57013.1	A-116444.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaucuuUfuUfL96	782	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1333
AD-57019.1	A-116446.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuuuuL96	783	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1334
AD-57022.1	A-116448.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	784	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1335
AD-57025.1	A-116449.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	785	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1336

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-56997.1	A-116450.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	786	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1337
AD-57002.1	A-116452.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	787	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1338
AD-57008.1	A-116453.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	788	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1339
AD-57014.1	A-116454.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	789	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1340
AD-57020.1	A-116455.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	790	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1341
AD-57020.2	A-116455.2	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	791	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1342
AD-57026.1	A-116457.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcuuUfuUfL96	792	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1343
AD-57003.1	A-116460.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuuaUfcUfuUfuUfL96	793	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1344
AD-57009.1	A-116462.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	794	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1345
AD-57015.1	A-116464.1	CfaAfgCfaGfacaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	795	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1346
AD-57023.1	A-116467.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaucUfuUfuUfL96	796	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1347
AD-57027.1	A-116469.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuuaUfcUfuUfuUfL96	797	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1348
AD-56998.1	A-116471.1	CfaAfgCfagaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	798	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1349
AD-57004.1	A-116473.1	CfaAfgcaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	799	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1350
AD-57010.1	A-116475.1	CfaagCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	800	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1351
AD-57016.1	A-116477.1	caAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	801	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1352
AD-56999.2	A-116479.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	802	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1353
AD-56999.1	A-116479.2	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	803	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1354
AD-57021.1	A-116481.1	CfaAfgCfAfGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	804	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1355

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-57024.1	A-116483.1	CfaAfGfCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfUfuUfL96	805	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1356
AD-57005.1	A-116486.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuuuUfL96	806	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1357
AD-57011.1	A-116488.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuuaUfCfUfuUfuUfL96	807	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1358
AD-57017.1	A-116490.1	CfaAfGfCfagaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	808	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1359
AD-57000.2	A-116492.1	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUfaUfcUf(Teo)Uf(Teo)UfL96	809	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1360
AD-57000.3	A-116492.2	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUfaUfcUf(Teo)Uf(Teo)UfL96	810	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1361
AD-57000.1	A-116492.3	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUfaUfcUf(Teo)Uf(Teo)UfL96	811	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1362
AD-57006.2	A-116494.1	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUf(Aeo)Uf(m5Ce o)Uf(Teo)Uf(Teo)UfL96	812	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1363
AD-57006.3	A-116494.2	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUf(Aeo)Uf(m5Ce o)Uf(Teo)Uf(Teo)UfL96	813	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1364
AD-57006.1	A-116494.3	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUf(Aeo)Uf(m5Ce o)Uf(Teo)Uf(Teo)UfL96	814	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1365
AD-57012.1	A-116498.1	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUfaUfcUf(Teo)Uf(Teo)UfL96	815	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1366
AD-57018.1	A-116500.1	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUf(Aeo)Uf(m5Ce	816	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1367

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
		o)Uf(Teo)Uf(Teo)Ubl96					
AD-53815.1		CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	817	3601		aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1368
AD-57928.40		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	818	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1369
AD-59182.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuugCfuuuuguL96	819	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1370
AD-59184.3		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuugCfuuuuguL96	820	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1371
AD-59186.3		CfsusAfgAfcCfuGfUfuugCfuuuuguL96	821	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1372
AD-59171.13		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuguL96	822	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1373
AD-59176.7		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugcuuuuguL96	823	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1374
AD-59170.7		CfsusagacCfuGfuuuugCfuuuuguL96	824	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1375
AD-59175.7		CfsusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	825	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1376
AD-59179.7		csusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	826	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1377
AD-59218.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuguL96	827	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfAfAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1378
AD-59222.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugcuuuuguL96	828	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfAfAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1379
AD-59226.1		CfsusagacCfuGfuuuugCfuuuuguL96	829	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfAfAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1380
AD-59230.1		CfsusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	830	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfAfAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1381
AD-59235.1		csusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	831	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfAfAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1382
AD-59207.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuguL96	832	3601		asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa	1383
AD-59211.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugcuuuuguL96	833	3601		asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa	1384
AD-59215.1		CfsusagacCfuGfuuuugCfuuuuguL96	834	3601		asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa	1385

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-59219.1		CfsusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	835	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa	1386
AD-59223.1		csusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	836	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa	1387
AD-59181.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	837	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1388
AD-59172.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	838	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1389
AD-59177.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfL96	839	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1390
AD-59180.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfsL96	840	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1391
AD-59183.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfsL96	841	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1392
AD-59185.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfsL96	842	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1393
AD-59173.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuugCfuuuugsuL96	843	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1394
AD-59232.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	844	3600		PasCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1395
AD-59236.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	845	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1396
AD-59216.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	846	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1397
AD-59220.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	847	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1398
AD-59224.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfL96	848	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1399
AD-59228.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfsL96	849	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1400

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-59233.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfsL96	850	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1401
AD-59237.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfsL96	851	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1402
AD-59209.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuugCfuuuugsuL96	852	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1403
AD-59208.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	853	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1404
AD-59212.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	854	3600		PasCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsas a	1405
AD-59210.1		csusAGAccuGuuuuGcuuuuGuL96	855	3601		AscsAAAAGcAAAAGGucuAGsasa	1406
AD-59214.1		AsGsAccuGuuuuGcuuuuGuL96	856	3603		AscsAAAAGcAAAAGGucusAsG	1407
AD-59227.1		CfsusAfGfAfcuGfuuuuGfcuuuuGfuL96	857	3601		asCfsAfAfAfAfGfcAfAfAfAfGfGfucuAfGfs asa	1408
AD-59231.1		CfsusAfGfAfcuGfuuuuGfcuuuuGfuL96	858	3601		asCfsAfAfAfAfGfcAfAfaacAfGfGfucuAfGfsa sa	1409
AD-59198.3		(C3m)usAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	859	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1410
AD-59200.3		(C3m)(U3m)AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	860	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1411
AD-59203.3		(m5Cam)usAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	861	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1412
AD-59204.3		(m5Cam)(Tam)AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	862	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1413

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-59188.3		(m5Cams)(Tams)AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	863	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1414
AD-59191.3		(m5Cams)usAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	864	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1415
AD-59213.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	865	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1416
AD-59217.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	866	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(G3m)(A3m)a	1417
AD-59221.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	867	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(Aam)a	1418
AD-59225.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	868	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(Gam)(Aam)a	1419
AD-59229.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	869	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(Aams)a	1420
AD-59234.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	870	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(Gams)(Aams)a	1421
AD-59238.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	871	3601		(A3m)CfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1422
AD-59241.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	872	3601		as(C3m)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1423

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-59245.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	873	3601		(Aam)CfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsas a	1424
AD-59250.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	874	3601		as(m5Cam)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs asa	1425
AD-59246.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	875	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsgsa	1426
AD-59253.2		usAfsgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	876	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsgsa	1427
AD-59242.1		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	877	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsgsa	1428
AD-59253.1		usAfsgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	878	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsgsa	1429
AD-59258.1		usasgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	879	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsgsa	1430
AD-59251.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	880	3603		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfgs g	1431
AD-59256.1		usAfsgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	881	3604		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsusAf	1432
AD-59260.1		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	882	3605		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfusCfsu	1433
AD-59248.1		gsAfscCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	883	3605		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfusCfsu	1434
AD-59247.1		gsAfscCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	884	3604		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsusa	1435
AD-59252.1		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	885	3604		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsusa	1436
AD-59257.1		usAfsgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	886	3604		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsusa	1437
AD-59261.1		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	887	3603		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1438
AD-59262.1		usAfsgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	888	3603		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1439
AD-59265.1		csusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	889	3603		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1440

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AD-59196.13		usAfsgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	890	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1441
AD-59189.11		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	891	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1442
AD-59190.3		usCfsuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	892	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1443
AD-59192.3		UfsusCfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	893	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1444
AD-59240.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuguL96	894	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1445
AD-59244.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuguL96	895	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1446
AD-59202.7		(C3m)usagaccuguuuuugcuuuuguL96	896	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1447
AD-59195.5		(C3m)usAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuguL96	897	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1448
AD-59249.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuugCfuuuuguL96	898	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1449
AD-59254.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuguL96	899	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1450
AD-59259.1		(C3m)usAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuguL96	900	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1451
AD-59264.1		(C3m)usagaccuguuuuugcuuuuguL96	901	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1452
AD-59264.2		(C3m)usagaccuguuuuugcuuuuguL96	902	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)	1453

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
						a	
AD-59255.1		CsusagaccuGfUfUfuugcuuuuguL96	903	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m) a	1454
AD-57928.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	904	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1455
AD-58893.1		CfsuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	905	3601		asCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgasa	1456
AD-58894.1		CfusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	906	3601		aCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsaa	1457
AD-58895.1		CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	907	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1458
AD-58896.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	908	3601		aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgaa	1459
AD-58897.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	909	3601		asCfsasAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1460
AD-58898.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	910	3601		asCfsaAfaAfgCfsaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1461
AD-58899.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	911	3601		asCfsaAfaAfgCfsaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1462
AD-58900.1		CfsasAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	912	NA		asAfsaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgscsu	1463
AD-58902.1		UfsusUfuCfuAfgAfCfCfuGfuUfuUfgCfuUfL96	913	3597		asAfgCfaAfaAfcAfgguCfuAfgAfaAfasgsu	1464
		(A3mx)(G3mx)AfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	914			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1465
		(A3mx)(G3mx)AfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	915			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1466
		(A3mx)(G3mx)AfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	916			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfu(A3mx) g	1467

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
		(A3mx)gAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	917			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1468
		(A3mx)gAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	918			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1469
		(A3mx)gAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	919			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfu(A3mx)g	1470
		(C3mx)(U3mx)AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	920			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1471
		(C3mx)(U3mx)AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	921			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(G3mx)(A3mx)a	1472
		(C3mx)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	922			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1473
		(C3mx)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	923			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsas a	1474
		(C3mx)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	924			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfg(A3mx)a	1475
		(C3mx)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	925			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(G3mx)(A3mx)a	1476
		(C3mx)usAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	926			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1477
		(Chd)susAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	927			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1478
		(phe)CfsuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	928			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1479

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
		(phe)CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	929			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1480
		(pshe)CfsuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	930			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1481
		(pshe)CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	931			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1482
		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	932			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1483
		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	933			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfu(A3mx)g	1484
		Cfs(Uhd)sAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	934			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1485
		CfsusAfgAf(Chd)CfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	935			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1486
		CfsusAfgAfc(Chd)uGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	936			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1487
		CfsusAfgAfcCf(Uhd)GfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	937			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1488
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUf(Uhd)UfgCfuUfuUfgUfL96	938			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1489
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUf(Ggn)CfuUfuUfgUfL96	939			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1490

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg(Cgn)uUfuUfgUfL96	940			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1491
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg(Chd)uUfuUfgUfL96	941			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1492
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCf(Tgn)UfuUfgUfL96	942			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1493
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCf(Uhd)UfuUfgUfL96	943			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1494
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfu(Tgn)uUfuUfL96	944			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1495
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf(Tgn)UfgUfL96	945			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1496
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf(Uhd)UfgUfL96	946			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1497
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Tgn)gUfL96	947			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1498
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uhd)gUfL96	948			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1499
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUf(Ggn)UfL96	949			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1500
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfg(Tgn)L96	950			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1501
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfg(Uhd)L96	951			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1502
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	952			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1503
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	953			(Agn)CfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1504
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	954			(Agn)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1505
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	955			P(Agn)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1506

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	956			as(Cgn)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1507
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	957			asCfs(Agn)AfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsas a	1508
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	958			asCfsa(Agn)aAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1509
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	959			asCfsaAf(Agn)AfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsas a	1510
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	960			asCfsaAfa(Agn)gCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1511
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	961			asCfsaAfaAf(Ggn)CfaAfaacAfgGfuCfuAfgsas a	1512
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	962			asCfsaAfaAfg(Cgn)aAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1513
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	963			asCfsaAfaAfgCf(Agn)AfaacAfgGfuCfuAfgsas a	1514
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	964			asCfsaAfaAfgCfa(Agn)aacAfgGfuCfuAfgsasa	1515
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	965			asCfsaAfaAfgCfaAf(Agn)acAfgGfuCfuAfgsas a	1516
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	966			asCfsaAfaAfgCfaAfa(Agn)cAfgGfuCfuAfgsas a	1517
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	967			asCfsaAfaAfgCfaAfaa(Cgn)AfgGfuCfuAfgsas a	1518

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	968			asCfsaAfaAfiCfaAfaacAfiGfuCfuAfisasa	1519
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	969			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfg(A3mx)a	1520
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	970			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3mx)a	1521
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	971			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(G3mx)(A3mx)a	1522
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	972			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1523
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	973			(A3mx)CfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1524
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	974			P(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1525
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	975			a(C3mx)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1526
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	976			as(C3mx)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1527
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	977			(A3mx)(C3mx)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1528
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	978			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfg(A3	1529

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
						mx)a	
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	979			(A3mx)CfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3mx)a	1530
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	980			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(G3mx)(A3mx)a	1531
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	981			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsas(ph e)	1532
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	982			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgaas(phe)	1533
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	983			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgaa(phe)	1534
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	984			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsas(phe)	1535
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	985			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgas(phe)	1536
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	986			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfga(phe)	1537
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	987			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf(Uhd)CfuAfgsas a	1538
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	988			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCf(Uhd)Afgsas a	1539
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	989			asCfsaAfaAfg(Chd)aAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1540

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Смысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:	Положение относительно NM_174 936.3	Название антисмыслового олигонуклеотида	Антисмысловая олигонуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	990			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa	1541
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	991			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1542
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	992			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa	1543
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuugUfL96	993			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1544
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuugUfL96	994			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa	1545
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuuguL96	995			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1546
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuuguL96	996			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa	1547
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuuuugUfL96	997			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1548
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuuuugUfL96	998			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa	1549
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuuuugUfL96	999			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1550
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuuuugUfL96	1000			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa	1551
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgUfuUfuUfgUfL96	1001			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1552
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfiCfuUfuUfiUfL96	1002			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1553
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfiCfuUfuUfiUfL96	1003			asCfsaAfaAfiCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1554
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfiCfuUfuUfiUfL96	1004			asCfsaAfaAfiCfaAfaacAfiGfuCfuAfisasa	1555
		CfsusAfiAfcCfuGfUfUfuUfiCfuUfuUfiUfL96	1005			asCfsaAfaAfiCfaAfaacAfiGfuCfuAfisasa	1556

Пример 2. Тестирование *in vitro* и *in vivo*.

Подгруппу этих дуплексов оценивали на эффективность в анализах со свободным поглощением разовой дозы гепатоцитами макаков-крабоедов. Вкратце, первичные гепатоциты макаков-крабоедов (PCH) обрабатывали конъюгированными модифицированными дуплексами siRNA при трех концентрациях, 500 нМ, 100 нМ и 10 нМ. Анализы со свободным поглощением с концентрациями 100 нМ и 10 нМ выполняли дважды и данные представляли как оставшееся среднее количество транскрипта по отношению к контролю +/- среднее квадратичное отклонение (SD). Тест с 500 нМ выполняли один раз. В таблице 3 показаны результаты этих анализов.

Таблица 3. Тест на эффективность в отношении PCSK9 при помощи свободного поглощения первичными гепатоцитами макаков-крабоедов

ID дуплекса	PCH, 500 нМ	PCH, 100 нМ, средн.	PCH, 10 нМ, средн.	PCH, 100 нМ, SD	PCH, 10 нМ, SD
AD-48399	1,08	1,03	0,98	0,09	0,02
AD-48399	0,97	0,95	1,10	0,03	0,09
AD-48399	0,89	0,98	1,02	0,06	0,06
AD-48399	1,04	1,00	1,01	0,02	0,08
AD-48399	0,92	1,03	0,96	0,02	0,09
AD-48399	1,13	1,03	0,96	0,05	0,01
AD-48400	0,48	0,63	0,90	0,04	0,00
AD-48400.4	0,65	0,78	0,89	0,14	0,13
AD-53649.1	0,96	0,96	1,14	0,02	0,07
AD-53650.1	0,97	0,92	1,15	0,01	0,06
AD-53651.1	1,02	0,98	1,15	0,13	0,10
AD-53652.1	0,83	0,89	1,14	0,20	0,05
AD-53653.1	0,85	0,95	1,26	0,04	0,07
AD-53654.1	0,84	0,93	1,19	0,02	0,13
AD-53656.1	0,92	0,92	1,07	0,05	0,03
AD-53657.1	0,92	0,89	1,02	0,05	0,03
AD-53658.1	0,89	0,83	0,97	0,04	0,14
AD-53659.1	0,79	0,82	1,05	0,06	0,13
AD-53660.1	0,89	0,86	0,98	0,07	0,07
AD-53661.1	0,92	1,03	1,07	0,02	0,04
AD-53663.1	0,88	0,90	1,08	0,03	0,02

AD-53664.1	0,95	0,86	1,00	0,09	0,13
AD-53665.1	0,92	0,91	1,05	0,01	0,13
AD-53666.1	0,73	0,80	0,95	0,08	0,02
AD-53667.1	0,95	0,96	1,12	0,06	0,03
AD-53668.1	1,03	0,89	1,17	0,03	0,12
AD-53669.1	1,12	0,90	1,05	0,01	0,15
AD-53670.1	0,85	0,88	1,00	0,06	0,06
AD-53671.1	0,87	0,90	0,93	0,02	0,04
AD-53672.1	0,87	0,86	0,95	0,04	0,16
AD-53674.1	0,69	0,75	0,92	0,08	0,02
AD-53675.1	0,99	0,92	1,17	0,11	0,06
AD-53676.1	0,90	0,87	1,10	0,03	0,08
AD-53677.1	1,22	0,86	1,12	0,10	0,04
AD-53678.1	1,01	0,98	1,03	0,03	0,12
AD-53679.1	0,96	0,85	1,02	0,04	0,11
AD-53680.1	1,21	0,94	0,99	0,03	0,01
AD-53681.1	1,02	0,94	1,01	0,01	0,11
AD-53682.1	0,98	0,90	1,01	0,06	0,11
AD-53683.1	0,95	0,90	1,01	0,02	0,08
AD-53684.1	1,14	1,01	1,01	0,09	0,07
AD-53685.1	0,96	0,92	1,03	0,00	0,07
AD-53687.1	1,31	0,91	1,02	0,02	0,11
AD-53688.1	0,90	0,95	0,96	0,03	0,03
AD-53689.1	0,97	0,95	1,05	0,04	0,07
AD-53690.1	0,82	0,97	0,99	0,13	0,08
AD-53691.1	0,99	1,01	0,97	0,01	0,12
AD-53692.1	1,11	0,91	1,00	0,04	0,03
AD-53693.1	1,02	0,96	1,02	0,04	0,10
AD-53694.1	1,12	0,98	0,97	0,07	0,06
AD-53695.1	0,97	1,04	0,94	0,11	0,08
AD-53696.1	0,85	0,91	1,23	0,10	0,01
AD-53697.1	0,89	0,91	1,06	0,03	0,00
AD-53698.1	0,90	0,86	1,15	0,06	0,01
AD-53699.1	0,84	0,85	1,07	0,00	0,03
AD-53700.1	0,93	1,02	1,21	0,02	0,15

AD-53701.1	1,01	0,96	1,12	0,00	0,17
AD-53702.1	0,95	0,94	1,06	0,05	0,15
AD-53703.1	0,82	0,85	1,04	0,07	0,13
AD-53704.1	0,92	0,97	0,94	0,04	0,02
AD-53705.1	0,96	0,98	1,00	0,11	0,15
AD-53706.1	0,90	0,97	1,03	0,01	0,20
AD-53707.1	0,86	0,98	1,11	0,14	0,24
AD-53708.1	1,10	0,94	1,05	0,02	0,15
AD-53709.1	0,79	0,84	1,08	0,01	0,18
AD-53710.1	1,03	0,91	1,06	0,01	0,09
AD-53711.1	0,90	0,90	0,99	0,00	0,28
AD-53712.1	0,97	0,92	0,97	0,00	0,12
AD-53713.1	0,98	0,93	1,07	0,01	0,16
AD-53714.1	1,09	0,86	0,99	0,03	0,09
AD-53715.1	1,04	0,83	0,94	0,06	0,06
AD-53716.1	0,82	0,85	1,02	0,05	0,14
AD-53717.1	0,98	0,94	0,98	0,11	0,12
AD-53718.1	0,89	1,04	1,01	0,18	0,01
AD-53719.1	0,98	1,05	1,05	0,06	0,17
AD-53720.1	1,02	0,88	1,08	0,01	0,15
AD-53721.1	0,88	0,95	1,03	0,07	0,11
AD-53722.1	0,98	0,95	1,01	0,06	0,12
AD-53723.1	0,89	0,89	1,02	0,10	0,06
AD-53724.1	0,98	0,93	1,00	0,13	0,01
AD-53725.1	1,04	1,05	1,09	0,19	0,11
AD-53726.1	0,87	0,88	0,88	0,00	0,02
AD-53727.1	0,82	0,92	1,02	0,05	0,13
AD-53728.1	0,86	0,93	1,06	0,03	0,08
AD-53729.1	0,86	0,81	1,02	0,12	0,03
AD-53730.1	1,01	0,95	1,02	0,07	0,01
AD-53731.1	0,99	0,98	1,00	0,08	0,07
AD-53732.1	0,93	0,86	1,01	0,12	0,11
AD-53733.1	1,06	1,02	1,08	0,05	0,06
AD-53734.1	0,95	0,93	1,04	0,12	0,05
AD-53735.1	1,00	0,93	1,01	0,02	0,06

AD-53736.1	0,90	1,09	1,16	0,05	0,01
AD-53737.1	0,94	0,93	1,00	0,02	0,09
AD-53738.1	0,93	0,79	0,93	0,03	0,01
AD-53739.1	1,11	0,90	0,90	0,05	0,00
AD-53740.1	0,86	0,92	0,97	0,08	0,01
AD-53741.1	0,96	0,84	0,92	0,00	0,07
AD-53742.1	1,03	0,93	1,03	0,04	0,06
AD-53743.1	0,92	0,98	1,05	0,08	0,14
AD-53744.1	0,95	1,02	1,03	0,08	0,12
AD-53745.1	0,81	0,99	1,11	0,10	0,18
AD-53746.1	0,65	0,83	1,04	0,07	0,16
AD-53747.1	0,82	0,88	1,02	0,05	0,13
AD-53748.1	0,46	0,59	0,72	0,06	0,07
AD-53749.1	0,93	0,90	1,04	0,12	0,16
AD-53750.1	0,90	1,02	0,97	0,02	0,10
AD-53751.1	0,92	0,87	1,02	0,19	0,16
AD-53752.1	0,73	0,88	0,99	0,06	0,18
AD-53753.1	0,87	0,97	1,06	0,07	0,19
AD-53754.1	0,43	0,58	0,72	0,10	0,05
AD-53755.1	1,01	0,99	1,03	0,03	0,02
AD-53757.1	0,98	0,91	1,07	0,05	0,13
AD-53758.1	0,63	0,73	0,92	0,05	0,00
AD-53759.1	0,91	0,92	0,99	0,02	0,08
AD-53760.1	0,51	0,67	0,80	0,03	0,12
AD-53761.1	0,89	1,07	1,10	0,11	0,18
AD-53762.1	1,06	1,00	0,96	0,12	0,10
AD-53763.1	0,95	1,10	1,00	0,07	0,09
AD-53764.1	0,99	0,94	0,99	0,05	0,16
AD-53765.1	0,92	0,87	0,86	0,09	0,11
AD-53766.1	0,75	0,78	0,86	0,09	0,14
AD-53767.1	1,01	1,02	0,97	0,05	0,18
AD-53768.1	0,89	1,07	0,97	0,09	0,15
AD-53769.1	0,89	1,11	0,95	0,05	0,11
AD-53770.1	0,76	1,01	0,98	0,01	0,12
AD-53771.1	0,70	0,74	0,84	0,06	0,12

AD-53772.1	0,72	0,83	0,85	0,04	0,11
AD-53773.1	0,96	1,00	0,98	0,05	0,07
AD-53774.1	0,75	0,92	1,01	0,06	0,14
AD-53776.1	0,78	0,94	0,97	0,11	0,08
AD-53777.1	0,67	0,68	0,74	0,11	0,01
AD-53778.1	0,74	0,73	0,92	0,13	0,14
AD-53779.1	1,00	0,98	0,95	0,14	0,04
AD-53780.1	0,90	0,92	0,98	0,12	0,05
AD-53781.1	0,84	0,95	1,00	0,17	0,06
AD-53782.1	0,87	0,92	0,90	0,11	0,02
AD-53783.1	0,71	0,79	0,78	0,14	0,03
AD-53784.1	0,68	0,82	0,86	0,10	0,10
AD-53785.1	1,10	0,96	0,96	0,09	0,07
AD-53786.1	0,98	0,89	0,95	0,20	0,14
AD-53787.1	1,23	0,93	1,00	0,11	0,21
AD-53788.1	0,95	0,90	0,94	0,17	0,08
AD-53789.1	0,55	0,60	0,78	0,09	0,08
AD-53790.1	0,70	0,91	1,04	0,08	0,16
AD-53791.1	0,47	0,67	0,92	0,12	0,09
AD-53792.1	0,52	0,75	0,89	0,06	0,04
AD-53793.1	0,88	1,03	1,07	0,20	0,09
AD-53794.1	0,85	1,00	1,09	0,17	0,22
AD-53795.1	0,58	0,71	1,00	0,10	0,12
AD-53796.1	0,62	0,78	0,96	0,07	0,12
AD-53797.1	0,72	0,78	0,93	0,12	0,10
AD-53798.1	0,50	0,55	0,76	0,08	0,03
AD-53799.1	0,98	0,92	1,10	0,11	0,21
AD-53800.1	0,59	0,65	0,87	0,15	0,14
AD-53801.1	0,81	0,84	1,05	0,14	0,18
AD-53802.1	0,68	0,79	1,03	0,13	0,13
AD-53803.1	0,51	0,53	0,77	0,09	0,05
AD-53804.1	0,94	0,86	1,05	0,15	0,15
AD-53805.1	0,95	0,93	1,03	0,12	0,19
AD-53806.1	0,38	0,45	0,78	0,05	0,12
AD-53807.1	0,85	0,95	1,15	0,09	0,24

AD-53808.1	0,81	0,85	0,93	0,08	0,11
AD-53809.1	0,50	0,62	0,77	0,00	0,12
AD-53810.1	0,84	0,82	0,98	0,16	0,22
AD-53811.1	0,94	0,95	1,00	0,10	0,11
AD-53812.1	0,61	0,76	0,97	0,14	0,22
AD-53813.1	0,67	0,76	0,94	0,01	0,15
AD-53814.1	0,58	0,67	0,84	0,11	0,19
AD-53815.1	0,49	0,50	0,72	0,09	0,17
AD-53816.1	0,82	0,91	0,93	0,08	0,10
AD-53817.1	0,92	0,94	1,07	0,13	0,36
AD-53818.1	0,83	0,99	0,99	0,07	0,41
AD-53819.1	0,61	0,75	0,88	0,24	0,16
AD-53820.1	0,71	0,81	0,92	0,17	0,04
AD-53821.1	0,56	0,54	0,68	0,13	0,05
AD-53822.1	1,24	0,88	1,05	0,12	0,17
AD-53823.1	1,03	0,86	0,99	0,11	0,18
AD-53824.1	0,76	0,73	0,93	0,16	0,11
AD-53825.1	0,57	0,63	0,82	0,18	0,04
AD-53826.1	0,54	0,51	0,78	0,08	0,07
AD-53827.1	0,99	0,91	1,05	0,12	0,08
AD-53828.1	0,69	0,77	0,87	0,09	0,16
AD-53829.1	0,72	0,91	0,95	0,11	0,16
AD-53830.1	0,48	0,73	0,76	0,11	0,01
AD-53831.1	0,97	0,92	1,00	0,22	0,25
AD-53832.1	0,68	0,63	0,81	0,15	0,02
AD-53833.1	0,92	0,90	0,84	0,20	0,03
AD-53834.1	1,15	0,93	0,86	0,16	0,02
AD-53835.1	0,88	0,79	0,81	0,18	0,03
PBS	0,90	1,02	0,99	0,04	0,15

5 Модифицированные и конъюгированные дуплексы siRNA к PCSK9 также оценивали на эффективность с помощью анализов с трансфекцией на трех клеточных линиях человека. siRNA к PCSK9 трансфицировали три различные клеточные линии,

HeLa, Hep3B и HepG2, в двух дозах, 10 нМ и 0,1 нМ. Результаты этих анализов показаны в таблице 4, и данные выражены как доля оставшегося количества транскрипта по отношению к контролю.

5 На фигуре 1 показано, что существует общая воспроизводимость активности в отношении сайленсинга дуплексов к PCSK9 между анализами со свободным поглощением и анализами с трансфекцией.

Значения IC₅₀ для выбранных дуплексов при свободном поглощении клетками яванского макака и при трансфекции клеток Hep3B показаны в таблице 5.

10 Таблица 4. Тест на эффективность в отношении PCSK9 при помощи трансфекции клеточных линий человека

ID дуплекса	HeLa, 10 нМ	HeLa, 0,1 нМ	Hep3b, 10 нМ	Hep3b, 0,1 нМ	HepG2, 10 нМ	HepG2, 0,1 нМ
AD-48399	0,94	0,90	1,18	1,03	1,34	1,05
AD-48399	0,90	1,03	0,87	0,88	0,84	0,91
AD-48399	0,88	1,14	0,90	0,99	0,92	1,04
AD-48399	1,22	0,97	0,95	0,98	0,81	0,92
AD-48399	1,04	0,81	1,01	1,10	1,03	1,09
AD-48399	1,06	1,20	1,14	1,04	1,16	1,01
AD-48400	0,05	0,63	0,10	0,51	0,17	0,69
AD-48400,4	0,06	0,28	0,14	0,31	0,13	0,32
AD-53649,1	0,84	1,05	1,07	0,94	0,97	1,11
AD-53650,1	0,16	0,87	0,41	0,87	0,52	1,12
AD-53651,1	0,47	0,86	0,49	0,92	0,71	1,08
AD-53652,1	0,34	0,93	0,50	0,96	0,40	1,21
AD-53653,1	0,36	0,99	0,43	1,01	0,52	1,13
AD-53654,1	0,85	1,06	0,99	0,92	0,95	1,06
AD-53656,1	0,46	0,92	0,78	0,98	0,80	0,74
AD-53657,1	0,71	0,97	0,75	1,01	0,81	0,94
AD-53658,1	0,32	0,97	0,50	0,91	0,58	1,05
AD-53659,1	0,11	0,86	0,24	0,93	0,22	0,94
AD-53660,1	0,35	1,12	0,43	0,99	0,44	1,31
AD-53661,1	0,94	1,07	0,85	0,95	0,88	0,92
AD-53663,1	0,82	1,03	0,74	1,06	1,04	1,04
AD-53664,1	0,60	0,94	0,61	1,06	0,85	1,28
AD-53665,1	0,33	1,00	0,55	1,01	0,45	1,12

AD-53666,1	0,09	0,98	0,22	0,97	0,21	1,08
AD-53667,1	0,94	1,07	0,95	0,96	0,95	1,02
AD-53668,1	0,27	0,88	0,36	1,07	0,35	1,13
AD-53669,1	0,81	1,02	0,93	1,08	1,35	1,24
AD-53670,1	0,55	0,94	0,52	0,48	0,45	1,13
AD-53671,1	0,68	1,07	0,78	1,02	0,82	1,27
AD-53672,1	0,22	1,04	0,38	1,06	0,34	1,15
AD-53674,1	0,08	0,67	0,15	0,85	0,15	0,80
AD-53675,1	0,25	1,04	0,43	0,95	0,38	1,04
AD-53676,1	0,81	0,94	0,90	1,14	0,98	1,06
AD-53677,1	0,45	0,90	0,70	0,98	0,70	1,14
AD-53678,1	0,41	1,02	0,72	1,04	0,70	1,15
AD-53679,1	0,44	0,93	0,58	0,88	0,50	0,95
AD-53680,1	0,36	0,99	0,55	0,98	0,52	0,96
AD-53681,1	0,33	0,93	0,57	1,12	0,54	1,11
AD-53682,1	0,84	0,94	0,85	1,06	0,93	1,13
AD-53683,1	0,65	0,78	0,95	1,05	0,73	1,06
AD-53684,1	0,57	0,98	0,79	0,92	0,62	1,08
AD-53685,1	0,85	0,90	0,94	0,95	0,69	0,98
AD-53687,1	0,15	0,83	0,39	1,09	0,34	1,23
AD-53688,1	0,45	0,89	0,72	1,01	0,57	1,19
AD-53689,1	0,56	0,93	1,04	1,14	0,59	1,24
AD-53690,1	0,45	0,79	0,53	1,26	0,41	1,22
AD-53691,1	0,82	1,03	0,91	1,22	0,57	1,05
AD-53692,1	0,68	0,81	0,81	0,89	0,82	1,05
AD-53693,1	0,61	0,92	0,85	0,81	0,53	1,03
AD-53694,1	0,59	0,87	0,58	1,01	0,53	0,82
AD-53695,1	0,91	0,78	1,02	1,23	1,14	1,11
AD-53696,1	0,57	0,98	0,82	1,01	0,68	1,05
AD-53697,1	0,31	1,04	0,40	0,95	0,24	0,90
AD-53698,1	0,17	0,97	0,31	0,92	0,32	0,84
AD-53699,1	0,29	1,00	0,47	0,90	0,47	1,23
AD-53700,1	0,81	1,07	0,94	0,99	0,97	1,08
AD-53701,1	0,89	1,07	0,96	0,84	0,65	0,93
AD-53702,1	0,45	1,03	0,84	1,08	0,72	0,99

AD-53703,1	0,18	0,79	0,28	0,97	0,29	0,90
AD-53704,1	0,77	0,80	0,88	1,06	0,91	0,95
AD-53705,1	0,63	0,89	0,81	1,06	0,76	0,97
AD-53706,1	0,39	0,82	0,41	1,00	0,48	0,88
AD-53707,1	0,42	0,97	0,60	0,83	0,54	0,80
AD-53708,1	0,49	0,95	0,82	0,96	1,07	1,09
AD-53709,1	0,19	0,90	0,43	0,85	0,38	1,05
AD-53710,1	0,66	1,00	0,82	0,85	0,69	1,08
AD-53711,1	0,40	0,90	0,45	0,95	0,23	1,03
AD-53712,1	0,47	0,99	0,51	0,94	0,62	0,97
AD-53713,1	0,52	1,05	0,69	0,83	0,79	0,94
AD-53714,1	0,43	1,01	0,71	1,11	0,75	1,12
AD-53715,1	0,23	0,99	0,58	1,24	0,58	1,09
AD-53716,1	0,39	1,00	0,52	0,98	0,51	0,80
AD-53717,1	0,20	0,84	0,33	1,02	0,41	1,09
AD-53718,1	0,35	1,08	0,33	1,02	0,45	0,97
AD-53719,1	0,58	0,96	0,74	0,84	0,79	1,01
AD-53720,1	0,31	1,00	0,55	1,09	0,48	1,24
AD-53721,1	0,26	1,02	0,62	0,92	0,49	0,94
AD-53722,1	0,50	0,99	0,86	0,99	0,87	1,26
AD-53723,1	0,28	0,86	0,37	0,92	0,54	1,11
AD-53724,1	0,18	1,11	0,20	0,98	0,36	1,05
AD-53725,1	0,47	1,00	0,63	0,95	0,60	1,04
AD-53726,1	0,19	1,01	0,42	0,96	0,41	1,21
AD-53727,1	0,55	0,82	0,77	1,08	0,68	1,35
AD-53728,1	0,44	0,92	0,65	1,11	0,68	1,44
AD-53729,1	0,11	0,92	0,25	0,94	0,11	1,01
AD-53730,1	0,31	0,91	0,51	1,05	0,59	1,34
AD-53731,1	0,26	0,63	0,42	0,95	0,44	1,07
AD-53732,1	0,17	0,87	0,29	0,99	0,36	0,98
AD-53733,1	1,06	0,72	1,21	1,14	1,07	1,28
AD-53734,1	0,79	0,92	0,93	0,98	0,90	1,33
AD-53735,1	0,54	0,87	0,83	1,12	0,66	1,24
AD-53736,1	0,40	0,69	0,76	1,09	0,76	1,11
AD-53737,1	0,29	0,82	0,41	1,04	0,39	0,96

AD-53738,1	0,19	0,70	0,24	1,09	0,28	1,10
AD-53739,1	0,91	0,94	0,72	1,07	0,78	1,09
AD-53740,1	0,17	1,06	0,42	1,07	0,32	1,05
AD-53741,1	0,17	0,91	0,32	0,99	0,41	1,05
AD-53742,1	0,55	1,07	0,69	0,97	0,72	1,08
AD-53743,1	0,71	0,99	0,75	0,76	0,58	1,08
AD-53744,1	0,13	0,86	0,50	0,69	0,36	0,87
AD-53745,1	0,46	0,91	0,78	0,72	0,87	0,94
AD-53746,1	0,13	0,82	0,23	0,50	0,28	0,90
AD-53747,1	0,29	1,08	0,54	0,77	0,50	1,07
AD-53748,1	0,04	0,22	0,12	0,21	0,20	0,32
AD-53749,1	0,56	0,76	0,48	0,81	0,53	0,85
AD-53750,1	0,61	0,75	0,69	0,81	0,81	1,07
AD-53751,1	0,25	0,69	0,37	0,72	0,26	0,77
AD-53752,1	0,11	0,43	0,13	0,40	0,16	0,61
AD-53753,1	0,70	0,76	0,75	0,92	0,63	1,09
AD-53754,1	0,06	0,31	0,10	0,34	0,12	0,40
AD-53755,1	0,46	0,91	0,66	0,84	0,56	0,79
AD-53757,1	0,61	0,90	0,50	0,89	0,44	0,91
AD-53758,1	0,11	0,31	0,11	0,29	0,11	0,60
AD-53759,1	0,61	0,87	0,57	0,84	0,56	0,98
AD-53760,1	0,05	0,36	0,14	0,42	0,12	0,53
AD-53761,1	0,95	0,99	0,76	0,72	0,55	0,61
AD-53762,1	0,58	1,18	0,74	0,88	0,69	0,88
AD-53763,1	0,16	0,86	0,19	0,64	0,21	0,75
AD-53764,1	0,70	0,91	0,54	0,85	0,59	0,94
AD-53765,1	0,16	0,63	0,38	0,64	0,30	0,87
AD-53766,1	0,09	0,72	0,16	0,67	0,18	0,63
AD-53767,1	0,30	1,14	0,69	0,83	0,71	0,83
AD-53768,1	0,50	0,98	0,75	0,98	0,52	1,06
AD-53769,1	0,36	1,07	0,26	0,62	0,39	0,83
AD-53770,1	0,27	1,08	0,45	1,00	0,44	1,25
AD-53771,1	0,18	0,62	0,19	0,44	0,21	0,65
AD-53772,1	0,12	0,75	0,30	0,66	0,18	0,85
AD-53773,1	0,39	0,98	0,60	0,84	0,19	1,00

AD-53774,1	0,07	0,54	0,25	0,40	0,20	0,71
AD-53776,1	0,33	0,97	0,45	0,94	0,34	0,95
AD-53777,1	0,06	0,39	0,18	0,30	0,11	0,41
AD-53778,1	0,09	0,72	0,24	0,69	0,23	0,78
AD-53779,1	0,47	0,66	0,68	0,67	0,57	0,81
AD-53780,1	0,29	0,93	0,61	0,71	0,42	0,92
AD-53781,1	0,41	0,99	0,38	0,87	0,28	1,09
AD-53782,1	0,56	0,47	0,56	0,89	0,41	1,16
AD-53783,1	0,16	0,68	0,32	0,46	0,34	0,61
AD-53784,1	0,15	0,71	0,27	0,72	0,25	0,80
AD-53785,1	0,17	0,90	0,57	0,71	0,29	0,64
AD-53786,1	0,11	0,78	0,28	0,48	0,24	0,74
AD-53787,1	0,34	0,72	0,56	1,04	0,46	0,81
AD-53788,1	0,36	0,83	0,46	0,95	0,32	0,65
AD-53789,1	0,09	0,43	0,18	0,42	0,12	0,47
AD-53790,1	0,10	0,74	0,30	0,65	0,31	0,81
AD-53791,1	0,07	0,51	0,20	0,30	0,16	0,58
AD-53792,1	0,05	0,40	0,11	0,30	0,17	0,64
AD-53793,1	0,23	1,19	0,42	0,84	0,45	1,12
AD-53794,1	0,43	1,15	0,65	0,67	0,42	0,95
AD-53795,1	0,08	0,37	0,15	0,34	0,12	0,48
AD-53796,1	0,07	0,33	0,19	0,49	0,15	0,58
AD-53797,1	0,10	0,43	0,16	0,39	0,20	0,62
AD-53798,1	0,04	0,31	0,09	0,29	0,16	0,60
AD-53799,1	0,22	0,71	0,30	0,85	0,27	0,85
AD-53800,1	0,09	0,34	0,16	0,35	0,14	0,51
AD-53801,1	0,09	0,28	0,25	0,55	0,20	0,54
AD-53802,1	0,10	0,31	0,20	0,40	0,15	0,72
AD-53803,1	0,07	0,27	0,08	0,21	0,14	0,29
AD-53804,1	0,18	0,57	0,29	0,47	0,27	0,79
AD-53805,1	0,69	0,85	0,68	0,85	0,48	1,01
AD-53806,1	0,07	0,38	0,18	0,43	0,13	0,50
AD-53807,1	0,29	0,61	0,26	0,71	0,28	0,68
AD-53808,1	0,15	0,68	0,26	0,50	0,28	0,72
AD-53809,1	0,04	0,23	0,17	0,22	0,12	0,31

AD-53810,1	0,31	0,88	0,30	0,55	0,36	0,85
AD-53811,1	0,28	0,77	0,33	0,57	0,39	0,87
AD-53812,1	0,12	0,69	0,16	0,62	0,22	0,79
AD-53813,1	0,11	0,33	0,18	0,26	0,17	0,40
AD-53814,1	0,12	0,59	0,57	0,60	0,29	0,57
AD-53815,1	0,03	0,27	0,11	0,18	0,18	0,33
AD-53816,1	0,16	0,89	0,24	0,62	0,32	0,75
AD-53817,1	0,26	0,98	0,44	0,69	0,44	1,18
AD-53818,1	0,12	0,71	0,21	0,55	0,21	0,70
AD-53819,1	0,09	0,52	0,12	0,45	0,12	0,46
AD-53820,1	0,20	0,96	0,27	0,67	0,34	0,74
AD-53821,1	0,04	0,29	0,10	0,23	0,13	0,29
AD-53822,1	0,54	1,05	0,60	0,91	0,48	0,96
AD-53823,1	0,21	0,76	0,41	0,59	0,33	0,85
AD-53824,1	0,16	0,78	0,40	0,51	0,36	0,70
AD-53825,1	0,05	0,40	0,12	0,31	0,24	0,73
AD-53826,1	0,04	0,34	0,10	0,21	0,20	0,34
AD-53827,1	0,40	1,11	0,40	0,84	0,31	1,15
AD-53828,1	0,17	0,51	0,23	0,55	0,17	1,14
AD-53829,1	0,06	0,71	0,21	0,58	0,24	1,21
AD-53830,1	0,07	0,27	0,06	0,30	0,15	0,43
AD-53831,1	0,09	0,56	0,21	0,39	0,16	0,95
AD-53832,1	0,08	0,52	0,26	0,31	0,11	0,76
AD-53833,1	1,04	1,05	0,74	1,24	0,60	1,58
AD-53834,1	0,70	1,14	0,71	0,85	0,38	1,47
AD-53835,1	0,11	0,43	0,33	0,35	0,09	0,53
PBS	0,67	1,13	0,90	0,90	0,99	0,99

Таблица 5. Значения IC_{50} для PCSK9 для выбранных дуплексов при свободном поглощении клетками макаков-крабоедов и при трансфекции в клеточной линии Нер3В человека

	Трансфекция	Свободное поглощение
Дуплекс	IC_{50} , нМ	IC_{50} , нМ

AD-53806.1	0,07	18,00
AD-53748.1	0,06	16,88
AD-53815.1	0,05	39,21
AD-53809.1	0,05	571,00
AD-53821.1	0,05	55,41
AD-53830.1	0,08	не определено
AD-53754.1	0,25	67,42
AD-53800.1	0,30	не определено
AD-53798.1	0,04	не определено
AD-53789.1	0,37	не определено
AD-48400.4	0,23	не определено

AD-48400 также оценивали в отношении эффективности *in vivo* на самках мышей, несущих трансген PCSK9 человека, произвольно вставленный в геном без нарушения эндогенного гена PCSK9. Вкратце, мышам вводили инъекцией подкожно разовую дозу 20 мг/кг в 0 день, разовую дозу 100 мг/кг в 0 день и пять доз 20 мг/кг в 0, 1, 2, 3, 4 и 5 дни. Сыворотку собирали в -6, -3, 0, 1, 2, 3, 4 и 7 дни и количество белка PCSK9 определяли при помощи анализа ELISA. Результаты этих анализов показаны на фигуре 2, и по ним видно, что для AD-48400, конъюгированного с GalNAc, при всех трех исследованных дозах существует дозозависимый эффект.

Шесть наиболее эффективных дуплексов, определенных при помощи тестов *in vitro*, описанных выше, оценивали в отношении эффективности и длительности ответа *in vivo*. Трансгенным по PCSK9 мышам вводили инъекцией в 0, 1, 2, 3 и 4 дни либо 5 мг/кг, либо 25 мг/кг AD-48400, AD-53830, AD-53806, AD-53815, AD-53748 или AD-53798. Уровни белка PCSK9 в сыворотке определяли при помощи ELISA в -3, 0, 1, 2, 3, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 26, 31 и 36 дни. Результаты показаны на фигурах 3А и 3В.

Пример 3. Оптимизация прототипа.

Исходя из анализов на эффективность, описанных в примере 2 выше, siRNA к PCSK9, основанные на исходных последовательностях AD-53815 и AD-53806, с рядом химических модификаций, оценивали на эффективность в анализах со свободным поглощением первичными гепатоцитами макаков-крабоедов (PCH) при 200 нМ, 20 нМ, 2 нМ и 0,2 нМ. Для всех доз, за исключением дозы 0,2 нМ, анализы выполняли дважды и данные выражали как среднюю долю оставшегося количества транскрипта по отношению

к контролю. Дозу 0,2 нМ оценивали один раз. Результаты этих анализов показаны в таблице 6.

Таблица 6. Тесты на эффективность для оптимизации прототипа AD-53815 и AD-53806

5 при помощи свободного поглощения гепатоцитами макаков-крабоедов

Исходный дуплекс	ID дуплекса	200 нМ, средн.	20 нМ, средн.	2 нМ, средн.	0,2 нМ-384	200 нМ, SD	20 нМ, SD	2 нМ, SD
AD-53815	AD-53815,5	0,45	0,48	0,74	0,95	0,05	0,00	0,05
AD-53815	AD-53815,4	0,43	0,54	0,84	0,83	0,00	0,04	0,10
AD-53815	AD-56633,1	0,33	0,52	0,82	0,88	0,04	0,01	0,10
AD-53815	AD-56617,1	0,40	0,65	0,91	1,06	0,03	0,02	0,03
AD-53815	AD-56623,1	0,52	0,61	0,87	1,05	0,03	0,04	0,21
AD-53815	AD-56629,1	0,50	0,62	0,87	1,05	0,04	0,13	0,17
AD-53815	AD-56635,1	0,45	0,71	0,92	1,03	0,03	0,02	0,03
AD-53815	AD-56641,1	0,47	0,73	0,84	1,04	0,04	0,00	0,17
AD-53815	AD-56625,1	0,49	0,55	0,82	1,12	0,01	0,16	0,16
AD-53815	AD-56631,1	0,48	0,57	0,82	1,05	0,04	0,11	0,06
AD-53815	AD-56637,1	0,48	0,58	0,76	1,01	0,01	0,14	0,13
AD-53815	AD-56643,1	0,59	0,77	0,93	1,04	0,05	0,01	0,04
AD-53815	AD-56649,1	0,76	0,87	0,95	1,06	0,02	0,07	0,14
AD-53815	AD-56655,1	0,73	0,86	0,85	0,96	0,01	0,04	0,11
AD-53815	AD-56615,1	0,58	0,70	0,92	0,98	0,00	0,02	0,03
AD-53815	AD-56621,1	0,71	0,76	0,93	0,95	0,18	0,07	0,07
AD-53815	AD-56627,1	0,58	0,72	0,93	0,94	0,01	0,08	0,02
AD-53815	AD-56639,1	0,52	0,57	0,72	0,94	0,16	0,00	0,04
AD-53815	AD-56645,1	0,32	0,49	0,74	0,88	0,03	0,03	0,14
AD-53815	AD-56651,1	0,71	0,94	0,88	0,88	0,08	0,29	0,12
AD-53815	AD-56610,1	0,31	0,57	0,82	0,93	0,02	0,01	0,04
AD-53815	AD-56616,1	0,47	0,68	0,70	1,01	0,06	0,08	0,34
AD-53815	AD-56622,1	0,47	0,66	0,88	0,95	0,06	0,10	0,10
AD-53815	AD-56628,1	1,02	1,15	1,04	0,99	0,00	0,12	0,02
AD-53815	AD-56634,1	0,75	0,90	0,97	1,03	0,11	0,04	0,07
AD-53815	AD-56640,1	0,58	0,76	0,81	1,01	0,10	0,05	0,12
AD-53815	AD-56646,1	0,77	0,94	0,82	0,99	0,09	0,12	0,14
AD-53815	AD-56652,1	0,61	0,74	0,78	0,89	0,00	0,00	0,03

AD-53815	AD-56611,1	0,93	1,02	1,16	0,89	0,05	0,15	0,05
AD-53815	AD-56647,1	0,38	0,58	0,79	0,94	0,05	0,08	0,00
AD-53815	AD-56653,1	0,47	0,46	0,63	0,84	0,12	0,04	0,04
AD-53815	AD-56612,1	0,41	0,61	0,88	0,85	0,03	0,09	0,09
AD-53815	AD-56618,1	0,64	0,60	1,03	1,08	0,21	0,09	0,01
AD-53815	AD-56624,1	0,46	0,61	0,85	1,05	0,04	0,17	0,15
AD-53815	AD-56630,1	0,49	0,69	0,87	1,01	0,01	0,00	0,15
AD-53815	AD-56636,1	0,49	0,57	0,82	1,13	0,01	0,05	0,03
AD-53815	AD-56642,1	0,43	0,55	0,82	1,09	0,00	0,08	0,03
AD-53815	AD-56648,1	0,48	0,66	0,80	0,96	0,00	0,04	0,08
AD-53815	AD-56654,1	0,43	0,53	0,72	0,84	0,01	0,00	0,07
AD-53815	AD-56613,1	0,54	0,61	0,81	0,91	0,16	0,08	0,19
AD-53815	AD-56619,1	0,55	0,67	1,02	1,06	0,04	0,07	0,07
AD-53815	AD-56614,1	0,42	0,56	0,86	0,90	0,05	0,04	0,10
AD-53815	AD-56620,1	0,41	0,52	0,85	0,84	0,01	0,12	0,08
AD-53815	AD-56626,1	0,59	0,68	0,90	1,12	0,01	0,03	0,10
AD-53815	AD-56632,1	0,60	0,73	0,91	1,05	0,04	0,09	0,10
AD-53815	AD-56638,1	0,68	0,89	0,94	1,19	0,03	0,03	0,18
AD-53815	AD-56644,1	0,84	0,89	1,09	1,09	0,08	0,08	0,06
AD-53815	AD-56650,1	0,86	0,95	1,05	1,05	0,10	0,01	0,10
AD-53815	AD-56656,1	0,53	0,64	0,92	0,88	0,09	0,04	0,14
AD-53815	AD-56662,1	0,55	0,61	0,96	1,03	0,02	0,09	0,01
AD-53815	AD-56668,1	0,76	0,79	0,99	1,10	0,07	0,11	0,06
AD-53815	AD-56673,1	0,81	0,87	1,12	1,09	0,01	0,15	0,13
AD-53815	AD-56678,1	0,84	0,76	1,12	1,05	0,04	0,24	0,05
AD-53815	AD-56683,1	0,88	0,93	1,08	1,06	0,05	0,10	0,06
AD-53815	AD-56688,1	0,80	0,86	0,93	0,99	0,10	0,11	0,19
AD-53815	AD-56657,1	0,45	0,63	0,84	0,88	0,20	0,04	0,09
AD-53815	AD-56663,1	0,35	0,49	0,77	1,03	0,00	0,07	0,04
AD-53815	AD-56669,1	0,53	0,68	0,99	1,11	0,00	0,18	0,03
AD-53815	AD-56674,1	0,44	0,64	0,84	1,03	0,06	0,01	0,17
AD-53815	AD-56679,1	0,52	0,67	0,77	1,01	0,01	0,06	0,14
AD-53815	AD-56684,1	0,43	0,59	0,84	1,08	0,01	0,03	0,04
AD-53815	AD-56689,1	0,55	0,57	0,73	0,95	0,09	0,01	0,11
AD-53815	AD-56693,1	0,45	0,48	0,65	0,84	0,04	0,02	0,11

AD-53815	AD-56658,1	0,46	0,55	0,85	0,84	0,21	0,09	0,07
AD-53815	AD-56664,1	0,35	0,60	0,80	0,91	0,13	0,03	0,14
AD-53815	AD-56670,1	0,62	0,61	0,90	1,11	0,17	0,06	0,00
AD-53815	AD-56680,1	0,74	0,90	1,00	0,91	0,05	0,01	0,05
AD-53815	AD-56685,1	0,64	0,64	0,77	1,07	0,15	0,01	0,15
AD-53815	AD-56690,1	0,39	0,61	0,75	0,97	0,13	0,03	0,08
AD-53815	AD-56694,1	0,41	0,53	0,67	0,94	0,01	0,00	0,04
AD-53815	AD-56659,1	0,57	0,58	0,84	0,95	0,25	0,09	0,05
AD-53815	AD-56665,1	0,38	0,51	0,78	1,01	0,05	0,07	0,17
AD-53815	AD-56671,1	0,32	0,45	0,78	0,94	0,03	0,05	0,01
AD-53815	AD-56676,1	0,31	0,55	0,81	1,02	0,03	0,13	0,02
AD-53815	AD-56681,1	0,54	0,75	0,88	1,02	0,02	0,07	0,11
AD-53815	AD-56686,1	0,50	0,74	0,86	1,03	0,01	0,10	0,10
AD-53815	AD-56691,1	0,44	0,56	0,79	1,03	0,01	0,00	0,05
AD-53815	AD-56695,1	0,37	0,70	0,67	0,89	0,01	0,29	0,11
AD-53815	AD-56660,1	0,36	0,73	0,83	0,93	0,02	0,22	0,10
AD-53815	AD-56666,1	0,39	0,47	0,74	0,94	0,02	0,05	0,13
AD-53815	AD-56672,1	0,63	0,55	0,87	1,03	0,25	0,10	0,04
AD-53815	AD-56677,1	0,54	0,70	0,85	0,99	0,24	0,11	0,00
AD-53815	AD-56682,1	0,48	0,57	0,90	0,96	0,11	0,09	0,05
AD-53815	AD-56687,1	0,81	0,94	1,06	1,08	0,07	0,02	0,05
AD-53815	AD-56692,1	0,45	0,64	0,73	0,95	0,03	0,13	0,05
AD-53815	AD-56696,1	0,40	0,48	0,66	0,95	0,01	0,04	0,06
AD-53815	AD-56661,1	0,52	0,54	0,75	0,98	0,22	0,06	0,04
AD-53815	AD-56667,1	0,40	0,68	0,87	1,03	0,03	0,03	0,11
AD-53806	AD-53806,11	0,28	0,44	0,74	0,98	0,05	0,01	0,13
AD-53806	AD-53806,13	0,31	0,36	0,65	0,92	0,01	0,08	0,06
AD-53806	AD-53806,12	0,53	0,56	0,70	1,04	0,00	0,01	0,15
AD-53806	AD-53806,5	0,34	0,54	0,85	0,87	0,01	0,00	0,10
AD-53806	AD-53806,6	0,41	0,51	0,77	0,91	0,05	0,04	0,08
AD-53806	AD-53806,7	0,39	0,58	0,75	0,97	0,02	0,16	0,14
AD-53806	AD-53806,8	0,35	0,49	0,69	0,91	0,06	0,03	0,09
AD-53806	AD-53806,9	0,36	0,55	0,77	1,01	0,04	0,07	0,13
AD-53806	AD-53806,10	0,29	0,44	0,73	0,93	0,04	0,10	0,14
AD-53806	AD-56979,1	0,43	0,50	0,78	0,96	0,01	0,03	0,11

AD-53806	AD-56979,2	0,32	0,47	0,65	1,02	0,02	0,11	0,05
AD-53806	AD-56975,3	0,27	0,57	0,72	0,83	0,01	0,16	0,08
AD-53806	AD-56975,4	0,55	0,67	0,81	0,92	0,11	0,10	0,04
AD-53806	AD-56975,5	0,34	0,54	0,71	0,94	0,04	0,22	0,10
AD-53806	AD-56975,1	0,38	0,53	0,74	0,93	0,13	0,14	0,02
AD-53806	AD-56975,2	0,50	0,62	0,82	0,98	0,09	0,16	0,11
AD-53806	AD-56983,1	0,49	0,72	0,89	1,11	0,10	0,09	0,21
AD-53806	AD-56983,2	0,74	0,89	1,14	1,16	0,10	0,06	0,02
AD-53806	AD-56983,3	0,91	1,05	1,02	1,04	0,09	0,10	0,08
AD-53806	AD-56983,4	0,40	0,57	0,83	1,05	0,03	0,02	0,08
AD-53806	AD-56983,5	0,33	0,51	0,83	0,90	0,03	0,04	0,03
AD-53806	AD-56977,3	0,44	0,49	0,62	0,95	0,17	0,16	0,06
AD-53806	AD-56977,1	0,27	0,58	0,81	0,88	0,06	0,07	0,08
AD-53806	AD-56977,2	0,41	0,60	0,81	0,90	0,01	0,07	0,12
AD-53806	AD-56976,1	0,40	0,64	0,85	0,90	0,14	0,21	0,01
AD-53806	AD-56976,2	0,37	0,47	0,70	1,01	0,09	0,10	0,13
AD-53806	AD-56980,1	0,47	0,54	0,83	0,97	0,12	0,02	0,14
AD-53806	AD-56980,2	0,44	0,55	0,81	1,08	0,15	0,11	0,08
AD-53806	AD-56984,1	0,41	0,63	0,81	1,08	0,04	0,07	0,14
AD-53806	AD-56984,2	0,32	0,58	0,86	1,04	0,02	0,17	0,07
AD-53806	AD-56987,1	0,37	0,63	0,82	1,11	0,08	0,08	0,05
AD-53806	AD-56987,2	0,33	0,59	0,79	1,02	0,05	0,05	0,13
AD-53806	AD-56991,1	0,36	0,57	0,73	1,08	0,01	0,07	0,18
AD-53806	AD-56993,1	0,41	0,54	0,75	0,99	0,12	0,09	0,06
AD-53806	AD-56995,1	0,35	0,45	0,67	1,00	0,07	0,02	0,12
AD-53806	AD-56978,1	0,35	0,67	0,88	0,91	0,04	0,22	0,05
AD-53806	AD-56978,2	0,47	0,55	0,78	1,12	0,03	0,01	0,07
AD-53806	AD-56981,1	0,45	0,65	0,86	1,08	0,01	0,16	0,15
AD-53806	AD-56985,1	0,53	0,61	1,08	1,14	0,02	0,09	0,07
AD-53806	AD-56988,1	0,62	0,81	0,91	1,13	0,01	0,05	0,20
AD-53806	AD-56988,2	0,76	0,94	0,85	1,14	0,17	0,10	0,11
AD-53806	AD-56988,3	0,55	0,79	0,86	1,19	0,04	0,05	0,16
AD-53806	AD-56982,1	0,40	0,65	0,84	1,07	0,04	0,10	0,09
AD-53806	AD-56982,2	0,38	0,50	0,70	1,01	0,03	0,03	0,08
AD-53806	AD-56986,1	0,45	0,57	0,80	1,12	0,02	0,11	0,15

AD-53806	AD-56986,2	0,49	0,59	0,79	1,04	0,01	0,05	0,17
AD-53806	AD-56989,1	0,69	0,84	0,95	1,12	0,08	0,06	0,12
AD-53806	AD-56990,1	0,49	0,56	0,79	1,08	0,03	0,02	0,13
AD-53806	AD-56992,1	0,61	0,70	0,90	1,14	0,01	0,04	0,14
AD-53806	AD-56992,2	0,48	0,63	0,87	0,99	0,05	0,10	0,07
AD-53806	AD-56994,1	0,88	0,89	0,97	1,11	0,02	0,06	0,13
AD-53806	AD-56994,2	0,34	0,42	0,73	0,98	0,01	0,05	0,05
AD-53806	AD-56996,1	0,50	0,59	0,77	0,95	0,07	0,12	0,10
AD-53806	AD-57001,1	0,44	0,54	0,77	1,08	0,01	0,05	0,12
AD-53806	AD-57007,1	0,62	0,68	0,91	1,11	0,04	0,02	0,19
AD-53806	AD-57013,1	0,65	0,78	0,94	1,17	0,05	0,04	0,22
AD-53806	AD-57019,1	0,57	0,74	0,87	1,14	0,01	0,09	0,13
AD-53806	AD-57022,1	0,46	0,48	0,72	0,98	0,14	0,01	0,17
AD-53806	AD-57025,1	0,37	0,47	0,68	0,92	0,04	0,11	0,06
AD-53806	AD-56997,1	0,41	0,56	0,77	0,88	0,00	0,10	0,09
AD-53806	AD-57002,1	0,46	0,58	0,81	1,04	0,03	0,03	0,08
AD-53806	AD-57008,1	0,68	0,75	0,91	1,13	0,02	0,03	0,15
AD-53806	AD-57014,1	0,80	0,82	0,99	1,17	0,02	0,01	0,12
AD-53806	AD-57020,1	0,51	0,53	0,81	1,07	0,17	0,03	0,07
AD-53806	AD-57020,2	0,37	0,46	0,68	1,02	0,04	0,07	0,13
AD-53806	AD-57026,1	0,34	0,51	0,68	0,97	0,01	0,08	0,06
AD-53806	AD-57003,1	0,76	0,90	0,94	1,11	0,02	0,16	0,11
AD-53806	AD-57009,1	0,81	0,88	0,93	0,98	0,01	0,03	0,10
AD-53806	AD-57015,1	0,72	0,92	0,90	1,04	0,01	0,05	0,15
AD-53806	AD-57023,1	0,41	0,50	0,75	1,00	0,08	0,07	0,06
AD-53806	AD-57027,1	0,38	0,46	0,68	0,93	0,11	0,00	0,07
AD-53806	AD-56998,1	0,45	0,57	0,94	0,98	0,01	0,06	0,11
AD-53806	AD-57004,1	0,39	0,61	0,80	1,13	0,03	0,04	0,13
AD-53806	AD-57010,1	0,43	0,64	0,81	1,00	0,01	0,07	0,15
AD-53806	AD-57016,1	0,44	0,71	0,80	0,97	0,01	0,25	0,05
AD-53806	AD-56999,2	0,49	0,60	0,69	1,04	0,04	0,02	0,16
AD-53806	AD-56999,1	0,39	0,55	0,68	0,96	0,01	0,09	0,10
AD-53806	AD-57021,1	0,40	0,58	0,71	1,02	0,03	0,03	0,11
AD-53806	AD-57024,1	0,41	0,49	0,68	1,02	0,14	0,00	0,10
AD-53806	AD-57005,1	0,45	0,56	0,87	1,06	0,03	0,03	0,20

AD-53806	AD-57011,1	0,53	0,63	0,92	1,02	0,02	0,07	0,10
AD-53806	AD-57017,1	0,48	0,60	0,81	1,07	0,00	0,01	0,12
AD-53806	AD-57000,2	0,50	0,60	0,74	0,93	0,04	0,01	0,02
AD-53806	AD-57000,3	0,54	0,49	0,72	0,97	0,22	0,08	0,00
AD-53806	AD-57000,1	0,70	0,76	0,80	0,95	0,02	0,05	0,04
AD-53806	AD-57006,2	0,48	0,75	0,76	0,94	0,00	0,31	0,12
AD-53806	AD-57006,3	0,45	0,57	0,71	0,98	0,08	0,09	0,12
AD-53806	AD-57006,1	0,64	0,76	0,84	0,97	0,00	0,11	0,10
AD-53806	AD-57012,1	0,53	0,83	0,79	0,93	0,04	0,42	0,02
AD-53806	AD-57018,1	0,67	0,73	0,72	0,93	0,07	0,04	0,03

siRNA с рядом химических модификаций, основанные на исходных

- 5 последовательностях AD-53815 и AD-53806, также подвергали отбору в отношении эффективности *in vitro* при помощи трансфекции клеток Нер3В при 10 нМ и 0,1 нМ. Результаты этого теста на структурно-функциональную взаимосвязь показаны в таблице 7, и они выражены как средняя доля оставшегося количества транскрипта по отношению к контролю +/- SD.

10

Таблица 7. Тесты на эффективность для оптимизации прототипа AD-53815 и AD-53806 при помощи трансфекции клеток человека.

Исходный дуплекс	ID дуплекса	Транс., 10 нМ, средн.	Транс., 10 нМ, SD	Транс., 0,1 нМ, средн.	Транс., 0,1 нМ, SD
AD-53815	AD-53815,5	0,14	0,05	0,24	не определено
AD-53815	AD-53815,4	0,18	0,07	0,38	не определено
AD-53815	AD-56633,1	0,18	0,10	0,24	не определено
AD-53815	AD-56617,1	0,13	0,06	0,25	не определено
AD-53815	AD-56623,1	0,14	0,05	0,24	не определено
AD-53815	AD-56629,1	0,14	0,02	0,17	не определено
AD-53815	AD-56635,1	0,12	0,02	0,22	не определено
AD-53815	AD-56641,1	0,15	0,01	0,16	не определено
AD-53815	AD-56625,1	0,12	0,03	0,29	не определено
AD-53815	AD-56631,1	0,13	0,01	0,20	не определено
AD-53815	AD-56637,1	0,22	0,14	0,16	не определено

AD-53815	AD-56643,1	0,18	0,08	0,16	не определено
AD-53815	AD-56649,1	0,16	0,00	0,19	не определено
AD-53815	AD-56655,1	0,24	0,11	0,24	не определено
AD-53815	AD-56615,1	0,15	0,00	0,32	не определено
AD-53815	AD-56621,1	0,20	0,07	0,41	не определено
AD-53815	AD-56627,1	0,17	0,04	0,31	не определено
AD-53815	AD-56639,1	0,19	0,08	0,24	не определено
AD-53815	AD-56645,1	0,19	0,09	0,27	не определено
AD-53815	AD-56651,1	0,29	0,09	0,68	не определено
AD-53815	AD-56610,1	0,21	0,11	0,23	не определено
AD-53815	AD-56616,1	0,16	0,04	0,29	не определено
AD-53815	AD-56622,1	0,18	0,07	0,36	не определено
AD-53815	AD-56628,1	0,28	0,07	0,60	не определено
AD-53815	AD-56634,1	0,16	0,04	0,29	не определено
AD-53815	AD-56640,1	0,21	0,09	0,26	не определено
AD-53815	AD-56646,1	0,27	0,21	0,37	не определено
AD-53815	AD-56652,1	0,26	0,08	0,29	не определено
AD-53815	AD-56611,1	0,35	0,11	0,96	не определено
AD-53815	AD-56647,1	0,17	0,09	0,13	не определено
AD-53815	AD-56653,1	0,17	0,09	0,28	не определено
AD-53815	AD-56612,1	0,17	0,07	0,24	не определено
AD-53815	AD-56618,1	0,14	0,00	0,26	не определено
AD-53815	AD-56624,1	0,15	0,02	0,27	не определено
AD-53815	AD-56630,1	0,13	0,01	0,24	не определено
AD-53815	AD-56636,1	0,17	0,08	0,22	не определено
AD-53815	AD-56642,1	0,12	0,03	0,13	не определено
AD-53815	AD-56648,1	0,15	0,05	0,21	не определено
AD-53815	AD-56654,1	0,22	0,10	0,24	не определено
AD-53815	AD-56613,1	0,17	0,07	0,40	не определено
AD-53815	AD-56619,1	0,21	0,12	0,30	не определено
AD-53815	AD-56614,1	0,12	0,01	0,23	не определено
AD-53815	AD-56620,1	0,12	0,02	0,15	не определено
AD-53815	AD-56626,1	0,14	0,03	0,20	не определено
AD-53815	AD-56632,1	0,12	0,02	0,21	не определено
AD-53815	AD-56638,1	0,15	0,10	0,23	не определено

AD-53815	AD-56644,1	0,23	0,11	0,17	не определено
AD-53815	AD-56650,1	0,13	0,03	0,20	не определено
AD-53815	AD-56656,1	0,26	0,03	0,27	не определено
AD-53815	AD-56662,1	0,13	0,06	0,18	не определено
AD-53815	AD-56668,1	0,19	0,05	0,20	не определено
AD-53815	AD-56673,1	0,18	0,05	0,21	не определено
AD-53815	AD-56678,1	0,17	0,00	0,20	не определено
AD-53815	AD-56683,1	0,29	0,22	0,27	не определено
AD-53815	AD-56688,1	0,19	0,02	0,18	не определено
AD-53815	AD-56657,1	0,18	0,14	0,34	не определено
AD-53815	AD-56663,1	0,11	0,04	0,18	не определено
AD-53815	AD-56669,1	0,11	0,02	0,31	не определено
AD-53815	AD-56674,1	0,14	0,00	0,21	не определено
AD-53815	AD-56679,1	0,14	0,05	0,19	не определено
AD-53815	AD-56684,1	0,14	0,03	0,19	не определено
AD-53815	AD-56689,1	0,18	0,09	0,18	не определено
AD-53815	AD-56693,1	0,19	0,11	0,21	не определено
AD-53815	AD-56658,1	0,19	0,13	0,30	не определено
AD-53815	AD-56664,1	0,15	0,07	0,20	не определено
AD-53815	AD-56670,1	0,18	0,10	0,26	не определено
AD-53815	AD-56680,1	0,27	0,05	0,31	не определено
AD-53815	AD-56685,1	0,14	0,02	0,28	не определено
AD-53815	AD-56690,1	0,10	0,03	0,18	не определено
AD-53815	AD-56694,1	0,15	0,06	0,17	не определено
AD-53815	AD-56659,1	0,16	0,04	0,27	не определено
AD-53815	AD-56665,1	0,14	0,06	0,26	не определено
AD-53815	AD-56671,1	0,11	0,01	0,29	не определено
AD-53815	AD-56676,1	0,14	0,06	0,20	не определено
AD-53815	AD-56681,1	0,15	0,03	0,30	не определено
AD-53815	AD-56686,1	0,15	0,03	0,26	не определено
AD-53815	AD-56691,1	0,11	0,02	0,16	не определено
AD-53815	AD-56695,1	0,14	0,06	0,24	не определено
AD-53815	AD-56660,1	0,10	0,03	0,37	не определено
AD-53815	AD-56666,1	0,18	0,13	0,22	не определено
AD-53815	AD-56672,1	0,14	0,02	0,35	не определено

AD-53815	AD-56677,1	0,15	0,04	0,23	не определено
AD-53815	AD-56682,1	0,14	0,06	0,28	не определено
AD-53815	AD-56687,1	0,24	0,01	0,53	не определено
AD-53815	AD-56692,1	0,09	0,01	0,36	не определено
AD-53815	AD-56696,1	0,16	0,09	0,26	не определено
AD-53815	AD-56661,1	0,21	0,15	0,48	не определено
AD-53815	AD-56667,1	0,22	0,16	0,26	не определено
AD-53806	AD-53806,11	0,19	0,05	0,25	0,06
AD-53806	AD-53806,13	0,21	0,07	0,21	0,16
AD-53806	AD-53806,12	0,21	0,08	0,21	0,02
AD-53806	AD-53806,5	0,22	0,01	0,29	0,06
AD-53806	AD-53806,6	0,24	0,07	0,33	0,12
AD-53806	AD-53806,7	0,19	0,02	0,24	0,11
AD-53806	AD-53806,8	0,20	0,01	0,23	0,05
AD-53806	AD-53806,9	0,22	0,01	0,19	0,06
AD-53806	AD-53806,10	0,17	0,01	0,21	0,07
AD-53806	AD-56979,1	0,18	0,00	0,29	0,14
AD-53806	AD-56979,2	0,24	0,11	0,24	0,12
AD-53806	AD-56975,3	0,26	0,09	0,28	0,18
AD-53806	AD-56975,4	0,35	0,02	0,50	0,23
AD-53806	AD-56975,5	0,17	0,01	0,21	0,18
AD-53806	AD-56975,1	0,24	0,09	0,32	0,12
AD-53806	AD-56975,2	0,19	0,04	0,16	0,02
AD-53806	AD-56983,1	0,17	0,01	0,32	0,18
AD-53806	AD-56983,2	0,28	0,07	0,63	0,15
AD-53806	AD-56983,3	1,22	0,61	0,83	0,02
AD-53806	AD-56983,4	0,25	0,10	0,24	0,10
AD-53806	AD-56983,5	0,17	0,01	0,26	0,15
AD-53806	AD-56977,3	0,31	0,11	0,28	0,23
AD-53806	AD-56977,1	0,22	0,04	0,34	0,12
AD-53806	AD-56977,2	0,22	0,05	0,29	0,16
AD-53806	AD-56976,1	0,21	0,09	0,34	0,20
AD-53806	AD-56976,2	0,17	0,03	0,25	0,04
AD-53806	AD-56980,1	0,22	0,04	0,20	0,02
AD-53806	AD-56980,2	0,19	0,01	0,20	0,06

AD-53806	AD-56984,1	0,24	0,11	0,22	0,10
AD-53806	AD-56984,2	0,19	0,01	0,21	0,10
AD-53806	AD-56987,1	0,19	0,05	0,29	0,19
AD-53806	AD-56987,2	0,24	0,03	0,24	0,09
AD-53806	AD-56991,1	0,17	0,01	0,17	0,08
AD-53806	AD-56993,1	0,14	0,09	0,22	0,06
AD-53806	AD-56995,1	0,19	0,07	0,27	0,13
AD-53806	AD-56978,1	0,27	0,12	0,36	0,12
AD-53806	AD-56978,2	0,24	0,03	0,20	0,01
AD-53806	AD-56981,1	0,22	0,03	0,28	0,17
AD-53806	AD-56985,1	0,21	0,00	0,28	0,04
AD-53806	AD-56988,1	0,20	0,02	0,24	0,02
AD-53806	AD-56988,2	0,20	0,03	0,27	0,13
AD-53806	AD-56988,3	0,23	0,03	0,27	0,01
AD-53806	AD-56982,1	0,23	0,06	0,24	0,00
AD-53806	AD-56982,2	0,21	0,06	0,18	0,07
AD-53806	AD-56986,1	0,23	0,05	0,20	0,06
AD-53806	AD-56986,2	0,24	0,04	0,25	0,13
AD-53806	AD-56989,1	0,31	0,02	0,43	0,00
AD-53806	AD-56990,1	0,27	0,00	0,28	0,10
AD-53806	AD-56992,1	0,27	0,06	0,31	0,01
AD-53806	AD-56992,2	0,22	0,10	0,30	0,14
AD-53806	AD-56994,1	0,97	0,05	0,85	0,09
AD-53806	AD-56994,2	0,22	0,09	0,26	0,01
AD-53806	AD-56996,1	0,18	0,04	0,31	0,08
AD-53806	AD-57001,1	0,24	0,09	0,23	0,08
AD-53806	AD-57007,1	0,25	0,01	0,27	0,03
AD-53806	AD-57013,1	0,30	0,08	0,33	0,02
AD-53806	AD-57019,1	0,29	0,03	0,28	0,02
AD-53806	AD-57022,1	0,20	0,06	0,21	0,05
AD-53806	AD-57025,1	0,23	0,12	0,25	0,15
AD-53806	AD-56997,1	0,20	0,05	0,25	0,11
AD-53806	AD-57002,1	0,21	0,07	0,28	0,01
AD-53806	AD-57008,1	0,26	0,01	0,31	0,01
AD-53806	AD-57014,1	0,32	0,03	0,43	0,05

AD-53806	AD-57020,1	0,19	0,00	0,23	0,01
AD-53806	AD-57020,2	0,20	0,08	0,28	0,22
AD-53806	AD-57026,1	0,34	0,24	0,37	0,24
AD-53806	AD-57003,1	0,34	0,04	0,45	0,15
AD-53806	AD-57009,1	0,30	0,07	0,40	0,02
AD-53806	AD-57015,1	0,32	0,01	0,47	0,04
AD-53806	AD-57023,1	0,17	0,06	0,27	0,13
AD-53806	AD-57027,1	0,20	0,03	0,19	0,11
AD-53806	AD-56998,1	0,23	0,09	0,29	0,24
AD-53806	AD-57004,1	0,24	0,13	0,30	0,12
AD-53806	AD-57010,1	0,23	0,09	0,23	0,11
AD-53806	AD-57016,1	0,21	0,03	0,23	0,06
AD-53806	AD-56999,2	0,25	0,10	0,35	0,05
AD-53806	AD-56999,1	0,24	0,08	0,28	0,21
AD-53806	AD-57021,1	0,18	0,04	0,29	0,17
AD-53806	AD-57024,1	0,20	0,09	0,28	0,11
AD-53806	AD-57005,1	0,18	0,10	0,29	0,17
AD-53806	AD-57011,1	0,21	0,07	0,26	0,12
AD-53806	AD-57017,1	0,20	0,07	0,29	0,21
AD-53806	AD-57000,2	0,20	0,04	0,29	0,21
AD-53806	AD-57000,3	0,22	0,11	0,30	0,16
AD-53806	AD-57000,1	0,25	0,14	0,38	0,33
AD-53806	AD-57006,2	0,22	0,14	0,31	0,18
AD-53806	AD-57006,3	0,19	0,09	0,31	0,25
AD-53806	AD-57006,1	0,20	0,12	0,41	0,29
AD-53806	AD-57012,1	0,16	0,05	0,36	0,17
AD-53806	AD-57018,1	0,20	0,37	0,10	0,14

Для того, чтобы определить, является ли любая из siRNA из *in vitro* SAR-теста более эффективной в отношении сайленсинга PCSK9, чем исходная siRNA (AD-53815) к PCSK9, трансгенным мышам вводили разовую дозу siRNA 3 мг/кг, как показано на фигуре 4, и через 72 часа после введения дозы уровни белка PCSK9 определяли при помощи анализа ELISA. Результаты, показанные на фигуре 5, свидетельствуют о том, что AD-57928 неожиданно эффективно в отношении сайленсинга PCSK9. На фигуре 6 показано,

что не только разовая доза AD-57928 эффективно осуществляла "нокдаун" экспрессии белка PCSK9, но также имел место дозозависимый эффект при применении AD-57928.

5

Пример 4. Исследование с дробной дозой с применением AD-57928

Способность AD-57928 подавлять экспрессию белка PCSK9 оценивали путем измерения уровней белка PCSK9 человека (hPCSK9) в сыворотке трансгенных по hPCSK9 мышей после введения AD-57928. AD-57928 вводили подкожно, используя шесть различных схем дозирования, которые включали "фазу насыщения" в течение первой недели (одна доза 0,5 мг/кг, 1 мг/кг или 2 мг/кг ежедневно на протяжении 5 последовательных дней) с последующей "фазой поддержания" (один или два раза в неделю вводили дозу либо 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, либо в 2 мг/кг на протяжении 5 недель), которые описаны в таблице 8 ниже. Последнюю дозу вводили на 38 день. Каждую схему дозирования исследовали, используя группу из 3 мышей, которая включала двух самцов и одну самку. Контрольная группа получала инъекции с PBS.

Таблица 8. Схемы дозирования для введения AD-57928

Исследуемый объект	1 неделя		2-6 недели	
	Доза насыщения (мг/кг)	Общая доза (мг/кг)	Поддерживающая доза (мг/кг)	Общая недельная доза (мг/кг)
PBS	5x	0	2x	0
AD-57928	5x2	10	2x2	4
AD-57928	5x2	10	1x2	2
AD-57928	5x1	5	2x1	2
AD-57928	5x1	5	1x1	1
AD-57928	5x0,5	2,5	2x0,5	1
AD-57928	5x0,5	2,5	1x0,5	0,5

20

Сыворотку собирали за 3 дня до введения первой дозы и в 1, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28, 31, 35, 38, 42, 45, 52, 59 и 65 день после первой дозы. Уровни белка PCSK9 в

сыворотке оценивали при помощи анализа ELISA. Результаты показаны на фигурах 6, 7 и 8.

Снижение уровней сывороточного белка hPCSK9 наблюдали через 72 часа после первой дозы, и оно продержалось до 38 дня. Введение AD-57928 на уровне доз насыщения 5х2 мг/кг, 5х1 мг/кг и 5х0,5 мг/кг приводило к ~90%, ~70% и ~60% снижению уровней сывороточного белка hPCSK9, соответственно (см. фигуры 6-8). В группе, которой вводили дозы используя 2х схему дозирования для поддержания, сниженные уровни hPCSK9 продержались на 1 неделю дольше, чем в группе, которой вводили дозы, используя 1х схему дозирования для поддержания, и вернулись к исходному уровню через 4 недели после последней дозы (см. фигуры 6-8).

Пример 5. Фосфотиоатное титрование

Для того, чтобы определить эффект количества и положения фосфотиоатных модификаций на способность dsRNA ингибировать экспрессию PCSK9, было получено и исследовано некоторое количество siRNA, основанных на исходных последовательностях AD-57928, AD-53806 и AD-53830, которые показаны в таблице 9. Для того, чтобы определить, является ли любая из siRNA более эффективной в отношении сайленсинга PCSK9, чем AD-57928, трансгенным по PCSK9 мышам вводили разовую дозу 0,3 мг/кг siRNA из таблицы 9 и через 72 часа после введения дозы уровни белка PCSK9 определяли при помощи анализа ELISA. Результаты, показанные на фигуре 9, свидетельствуют о том, что AD-57928 неожиданно эффективно в отношении сайленсинга PCSK9. AD-58893, AD-58894, AD-58896, AD-58897, AD-58898 и AD-58899 также были способны осуществлять сайленсинг PCSK9 по сравнению с контролем.

Таблица 9. Используемые в эксперименте с фосфотиоатным титрованием siRNA

ID дуплек са	Смысловая последовательность	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность	SEQ ID NO:	Химическая структура
AD- 57928	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgU fL96	1557	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs asa	1567	TOFFEE с 6 PS и 3OMe на 3'- конце AS
AD- 58893	CfsuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUf L96	1558	asCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgas a	1568	TOFFEE с 3 внешними PS
AD-	CfusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUf	1559	aCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsa	1569	TOFFEE с 3

ID дуплек са	Смысловая последовательность	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность	SEQ ID NO:	Химическая структура
58894	L96		a		внутренними PS
AD- 58895	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL 96	1560	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs asa	1570	TOFFEE только с 4 PS в антисмысловой нити
AD- 58896	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgU fL96	1561	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgaa	1571	TOFFEE только с 2 PS в смысловой нити
AD- 58897	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfg UfL96	1562	asCfsasAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs sasa	1572	TOFFEE с 9 PS
AD- 58898	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfg UfL96	1563	asCfsaAfaAfgCfsaAfaacAfgGfuCfuAfs gsasa	1573	TOFFEE с 10 PS
AD- 58899	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfg UfL96	1564	asCfsaAfaAfgCfsaAfaacAfgGfuCfuAfs gsasa	1574	TOFFEE с 11 PS
AD- 58900	CfsasAfgCfaGfaCfAfuUfaUfcUfuUfuU fL96	1565	asAfsaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgs csu	1575	6PS-версия AD- 53806
AD- 58902	UfsusUfuCfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuU fL96	1566	asAfgsCfaAfaAfcAfgguCfuAfgAfaAfas gsu	1576	6PS-версия AD- 53830

Пример 6. Уровни лекарственного средства в печени AD-57928 и AD-58895

5 Задачей данного исследования было количественно измерить уровни siRNA в
печени мышей дикого типа для того, чтобы определить соответствующие условия для
тестирования в отношении уровней лекарственного средства. Использованными в
эксперименте siRNA были AD-57928 и AD-58895 (которые не вызвали снижение уровня
белка PCSK9 в примере 5). AD-58895 использовали в качестве препарата сравнения для
10 определения моментов времени, при которых наблюдается различие в уровне
лекарственного средства, отражающем эффективность.

Всего 33 самки мышей C57B6 использовали в эксперименте (3 мыши в группе).
Этим мышам вводили разовую подкожную дозу либо AD-57928, AD-58895, либо PBS в
качестве контроля. Печени собирали через 4, 24, 48, 72, 96 и 168 часов после введения

дозы. Собирали два экземпляра аликвотных проб тканей на образец и концентрацию siRNA в печени измеряли с использованием специфичного к вновь сконструированной антисмысловой последовательности анализа qRT-PCR. Измеренное количество AD-57928 и AD-58895 на грамм печени в динамике показано на фигуре 10, и количество AD-57928 и AD-58895, выраженное как процент от общей теоретической дозы, показано на фигуре 11. Предел обнаружения (LOD) анализа qRT-PCR составлял ~1 нг/г печени, и анализ показал хорошую продуктивность и точную воспроизводимость дубликатов. Из результатов видно, что AD-57928 более стабильно в печени, а AD-58895 менее стабильно, и оба можно обнаружить во все моменты времени. На 7 день после введения дозы уровень AD-57928 в >100 раз превышал LOD анализа qRT-PCR, а уровень AD-58895 в >10 раз превышал LOD. В среднем имеет место >10-кратное различие концентраций AD-57928 и AD-58895 согласно их предсказанной стабильности и наблюдаемой эффективности. Моменты времени от 72 до 120 часов после введения дозы могут подходить для тестов, основанных на концентрации siRNA.

Пример 7. Оптимизация AD-57928

Для повышения активности и стабильности AD-57928 *in vivo* получали дополнительные средства, представляющие собой иРНК, основанные на исходных последовательностях AD-57928, и исследовали их (таблица 10; "смысловые" последовательности в таблице 10 раскрыты как SEQ ID NO: 1653-1658, соответственно, в порядке встречаемости, а "антисмысловые" последовательности раскрыты как SEQ ID NO: 1659-1664, соответственно, в порядке встречаемости; те же смысловые и антисмысловые последовательности, раскрытые в таблице 10, также раскрыты на фигуре 12A).

Немодифицированные смысловые и антисмысловые последовательности для AD-60212 представляют собой следующие:
смысловая – 5' - CUAGACCUGUTUUGCUUUUGU – 3' (A-122088.3; SEQ ID NO:1665); и
антисмысловая – 5' - ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA - 3' (A-120190.19; SEQ ID NO:1666).

В общем, эти соединения содержали меньшее количество 2'-фтор-модификаций, и фтор-модифицированные уридины были удалены. Действенность *in vitro* этих дуплексов исследовали при помощи трансфекции клеток HeLa и Hep3b. Как показано на фигуре 12B, AD-59849, AD-59228 и AD-60212 имели значения IC₅₀, сравнимые с исходными (AD-57928).

Способность этих дуплексов сохраняться *in vivo* в печени также определяли путем введения 1 мг/кг каждого дуплекса мышам дикого типа и определения уровня siRNA при

помощи количественной PCR. Как показано на фигуре 13, все дуплексы демонстрировали большую стабильность в печени, чем исходный дуплекс, начиная с момента времени 120 часов после введения.

Способность этих дуплексов подавлять экспрессию белка PCSK9 также оценивали *in vivo* путем измерения уровней белка PCSK9, LDL, HDL, общего холестерина (Tc), триглицеридов (Tg), аланинтрансаминазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST) и щелочной фосфатазы (ALP) в сыворотке низших приматов (NHP). Также контролировали наличие реакции в месте инъекции. Дуплексы вводили, используя схему дозирования, которая включала “фазу насыщения” в течение первой недели (одна доза 2 мг/кг ежедневно на протяжении 5 последовательных дней, qdx5) с последующей “фазой поддержания” (три еженедельные дозы 2 мг/кг на протяжении 3 недель, qwx3), которые описаны в таблице 11 ниже.

Таблица 10. Дополнительные средства, представляющие собой иРНК.

Дуплекс	ID смысловой	Смысловая	ID антисмысловой	Антисмысловая
AD-57928 (parent)	A-117428	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-117429	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa
AD-59849	A-121244	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuuuuguL96	A-121239	asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa
AD-60688	A-120188	csusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	A-121239	asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa
AD-59223	A-120188	csusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	A-120190	asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa
AD-60212	A-122088	csusagacCfuGfudTuugcuuuuguL96	A-120190	asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa
AD-59228	A-120197	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfsL96	A-120202	asCfsaAfaAfsgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa

Таблица 11. Схемы дозирования

Таблица 11. Схема дозирования					
Исследуем ый объект	Номер группы	N	Уровень дозы (мг/кг)	Частота введения дозы	Кумулятивная доза (мг/кг)
AD-57928	1	3 самки	2	qdx5+qwx3, 8 доз	16
AD-59849	2		2	qdx5+qwx3, 8 доз	16
AD-60688	3		2	qdx5+qwx3, 8 доз	16
AD-59223	4		2	qdx5+qwx3, 8 доз	16
AD-60212	5		2	qdx5+qwx3, 8 доз	16
AD-59228	6		2	qdx5+qwx3, 8 доз	16
Кровь: дни: -9, -6, -3, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28, 31, 35, 42, 49, 56, 63 (первая доза, 1 день)					
Наблюдение за местом инъекции: Да					
Показатели: белок PCSK9, LDL, HDL, Tc, Trig, ALT, AST, ALP					

Как показано на фигурах 14A и 14B, для всех соединений, за исключением AD-60688, сайленсинг PCSK9 достигал более 80%, и у отдельных животных в группе с AD-60212 сайленсинг PCSK9 достигал более 90%. На фигуре 15 показано, что при отсутствии статина для всех соединений, за исключением AD-60688, снижение уровня холестерина LDL достигало 60%, а у отдельных животных в группе с AD-59223 снижение уровня холестерина LDL достигало вплоть до 77%. На удивление, и как показано на фигуре 18, указанные средства продолжали снижать уровень холестерина в течение 46 дней после последней дозы указанных средств. Даже более удивительно, и как показано на фигуре 19, AD-60212 и AD-59849 продолжали снижать уровень холестерина LDL вплоть до 60%, по меньшей мере до 120 дней (93 дней после последней дозы) дольше, чем любое действие, наблюдаемое для средства для RNAi *in vivo*, что указывает на то, что после фазы насыщения эти соединения можно вводить с частотой один раз в месяц, один раз каждые

два месяца, один раз каждые три месяца, один раз каждые четыре месяца, один раз каждые пять месяцев или один раз каждые шесть месяцев на протяжении фазы поддержания.

5

Пример 8. Получение дополнительных основанных на AD-57928 последовательностей к PCSK9

10 Получали дополнительные средства, представляющие собой иРНК, основанные на исходных последовательностях AD-57928 (см. таблицу 12 ниже), и исследовали *in vitro* на действенность при помощи трансфекции клеток HeLa и Hep3В этими средствами. Значения IC₅₀ для этих средств показаны в таблице 13.

Таблица 12. Последовательности к PCSK9

ID	Смыслова	Смысловая (от 5' к 3')	SEQ ID	Антисмыс	Антисмысловая (от 5' к 3')	SEQ ID
дуплекса	я нить		NO:	ловая		NO:
AD-						
57928.45	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1577	A-117429.1	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1605
AD-60928.1	A-122701.2	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgAfL96	1578	A-122702.2	usCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1606
AD-60929.1	A-122703.2	GfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1579	A-122704.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfcusus	1607
AD-60930.1	A-122705.2	GfsasAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1580	A-122706.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuUfcsusu	1608
AD-60931.1	A-122707.3	GfsasUfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1581	A-122708.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfaUfcsusu	1609
AD-60932.1	A-122707.4	GfsasUfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1582	A-122709.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfaUfcsasa	1610
AD-60933.1	A-122710.2	CfsasUfcAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1583	A-122711.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuGfaUfgsasa	1611
AD-60934.1	A-122712.2	CfsusUfcUfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1584	A-122713.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfaGfaAfgsasa	1612
AD-60927.1	A-122714.2	CfsusAfcUfgCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1585	A-122715.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgCfaGfuAfgsasa	1613
AD-60906.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1587	A-122309.1	asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1615
AD-60907.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1588	A-122310.1	asCfsaAfaAfgCfa(Ayh)aacAfgGfuCfuAfgsasa	1616
AD-60908.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1589	A-122311.1	asCfsaAfaAfgCfaAf(Ayh)acAfgGfuCfuAfgsasa	1617
AD-60909.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1590	A-122312.1	asCfsaAfaAfgCfaAfa(Ayh)cAfgGfuCfuAfgsasa	1618
					asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAf(Gyh)GfuCf(Uyh)Afg	
AD-60910.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1591	A-122313.1	sasa	1619
		Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)				
AD-60911.1	A-122307.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1592	A-117429.1	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1620
		(Cyh)u(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)				
AD-60912.1	A-122308.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1593	A-117429.1	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1621
		Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)				
AD-60913.1	A-122307.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1594	A-122309.1	asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1622
AD-60914.1	A-122307.1	Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)	1595	A-122310.1	asCfsaAfaAfgCfa(Ayh)aacAfgGfuCfuAfgsasa	1623

WO 2014/089313

PCT/US2013/073349

		Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96				
		Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)				
AD-60915.1	A-122307.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1596	A-122311.1	asCfsaAfaAfgCfaAf(Ayh)acAfgGfuCfuAfgsasa	1624
AD-						
57928.45	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1597	A-117429.1	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1625
		Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)				
AD-60916.1	A-122307.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1598	A-122312.1	asCfsaAfaAfgCfaAfa(Ayh)cAfgGfuCfuAfgsasa	1626
		(Cyh)u(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)				
AD-60918.1	A-122308.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1600	A-122309.1	asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1628
AD-60919.1		(Cyh)u(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)				
	A-122308.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1601	A-122310.1	asCfsaAfaAfgCfa(Ayh)aacAfgGfuCfuAfgsasa	1629
		(Cyh)u(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)				
AD-60920.1	A-122308.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1602	A-122311.1	asCfsaAfaAfgCfaAf(Ayh)acAfgGfuCfuAfgsasa	1630
		(Cyh)u(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)				
AD-60921.1	A-122308.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1603	A-122312.1	asCfsaAfaAfgCfaAfa(Ayh)cAfgGfuCfuAfgsasa	1631
		(Cyh)u(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)			asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAf(Gyh)GfuCf(Uyh)Afg	
AD-60922.1	A-122308.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1604	A-122313.1	sasa	1632

Таблица 13. Значения IC₅₀ для средств, представляющих собой иРНК, определенных в таблице 12

ID дуплекса	HeLa, IC ₅₀ (нМ)	Hep3b, IC ₅₀ (нМ)
AD-57928,47	0,0026	0,0005
AD-60928,1	0,0000	0,0009
AD-60929,1	0,0010	0,0027
AD-60930,1	0,0055	0,0019
AD-60931,1	0,0028	0,0019
AD-60932,1	0,0039	0,0036
AD-60933,1	0,0349	0,1518
AD-60934,1	0,2115	0,5420
AD-60927,1	>10	-
AD-57928,45	<3,57225e-005	0,0007
AD-60906,1	0,0048	0,0007
AD-60907,1	0,0001	<3,57225e-005
AD-60908,1	0,0003	0,0072
AD-60909,1	-	0,0142
AD-60910,1	0,0001	0,0030
AD-60911,1	0,0955	0,1935
AD-60912,1	0,1834	0,4106
AD-60913,1	0,2693	0,5715
AD-60914,1	0,2292	0,4319
AD-60915,1	0,2069	0,3185
AD-57928,45	0,0057	0,0027
AD-60916,1	0,0802	0,2040
AD-60917,1	0,1420	0,0976
AD-60918,1	0,4101	0,3268
AD-60919,1	0,3202	0,5143
AD-60920,1	0,5199	0,5978
AD-60921,1	0,7969	2,0875
AD-60922,1	1,1078	1,0307

Пример 9. Эффективность повторной дозы AD-57928

Эффективность повторной дозы AD-57928 в подавлении экспрессии белка PCSK9 оценивали *in vivo* путем измерения уровней белка PCSK9, LDL, HDL, общего холестерина (Тс), триглицеридов (Тг), аланинтрансаминазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST) и щелочной фосфатазы (ALP) в сыворотке низших приматов (NHP). Также контролировали наличие реакции в месте инъекции. Дуплексы AD-57928 вводили подкожно с применением схем дозирования, описанных в таблице 14 ниже. Группам из 5 животных повторно вводили разовую дозу 25 мг/кг на 92 день. Одной дополнительной группе животных вводили разовую дозу 25 мг/кг. “2xw” означает два раза в неделю; “q2w” означает один раз каждые две недели; и “q1w” означает один раз в неделю.

Таблица 14. Схемы дозирования

Исследуемый объект	Номер группы	N	Уровень дозы (мг/кг)	Частота введения дозы	Кумулятивная доза (мг)
AD-57928	1	3 самки	1	2xw, 12 доз	12
	2		2	2xw, 12 доз	24
	3		1	q2w, 6 доз	6
	4		2	q2w, 6 доз	12
	5		0,5	q1w, 6 доз	3
	6		1	q1w, 10 доз	10
	7		2	q1w, 10 доз	20

Кровь: дни -9, -6, -3, 1 (предварительно отобранная кровь), 3-129 (эффективность в образцах крови)

Наблюдение за местом инъекции: да

Показатели: белок PCSK9, LDL, HDL, Тс, Trig, ALT, AST, ALP

Как показано на фигурах 14А и 14В, для всех соединений, за исключением AD-60688, сайленсинг PCSK9 достигал более 80%, и у отдельных животных в группе с AD-60212 сайленсинг PCSK9 достигал более 90%. На фигуре 15 показано, что при отсутствии статина для всех соединений, за исключением AD-60688, снижение уровня холестерина LDL достигало 60%, а у отдельных животных в группе с AD-59223 снижение уровня холестерина LDL достигало вплоть до 77%.

Как показано на фигуре 16А, наиболее эффективным режимом для снижения LDL был режим с введением два раза в неделю (2хw), при котором снижение уровней LDL достигало примерно 60%. Та же кумулятивная доза, вводимая реже, была менее эффективной, чем режим с введением два раза в неделю. На фигуре 16В показано, что при режиме 2хw сайленсинг PCSK9 достигал более 80%.

На фигурах 17А и 17В показано, что разовая доза AD-57928 25 мг/кг характеризуется таким же началом снижения уровня LDL и PCSK9, таким же самым низким уровнем при снижении уровня PCSK9 и LDL и эквивалентной скоростью снижения уровня LDL, что и более низкая многократная доза AD-57928 2 мг/кг, вводимая два раза в неделю (2хw). Из этих графиков также видно, что существует тенденция к более быстрому снижению уровня PCSK9 при разовой дозе 25 мг/кг, и что для разовой дозы 25 мг/кг восстановление как уровней PCSK9, так и уровней LDL начинается примерно через 20 дней после достижения самого низкого уровня (7 день). Самый низкий уровень для разовой дозы 25 мг/кг наблюдали на 7 день.

Пример 10. Переносимость оптимизированных средств, представляющих собой иРНК, AD-57928

Дополнительные средства, представляющие собой иРНК, полученные на основании исходных последовательностей AD-57928, описанные на фигуре 12А (и в таблице 10), оценивали на переносимость на крысах. Самцам крыс подкожно вводили 225 мг/кг указанных средств, представляющих собой иРНК, на 1, 8 и 15 дни и их умерщвляли и проводили им вскрытие на 16 день (см. таблицу 15). Животных каждый день наблюдали в отношении любых клинических симптомов и вес тела животных определяли перед исследованием и каждую неделю на протяжении исследования. На 16 день кровь животных оценивали гематологически на свертываемость и проводили биохимический анализ сыворотки; метаболизм лекарственного средства и фармакокинетику средств определяли с использованием образцов печени животных; и сердце, легкие (инсуфлированные), почки, печень, селезенку, яички и первое и последнее места инъекции анализировали на предмет любых изменений. Не было никаких изменений в клинических признаках, данных визуального наблюдения места инъекции, биохимическом анализе сыворотки, свертываемости или микроскопической патологической анатомии печени, селезенки, легкого, сердца или яичек. В таблице 16 представлены обобщенные данные по массе печени, конечной массе тела, результаты гематологических анализов и оценка тяжести патологии для мест последней инъекции и почек для каждого исследованного средства.

Таблица 15. Схемы дозирования

Группа дозы	ТА	Доза (мг/кг)	Объем дозы (мл/кг)	Кол-во самцов	Схема дозирования	День Nx
1	PBS	0	5	3	SC в 1, 8 и 15 дни	16 день
2	AD-57928 (исходное)	225		3		
3	AD-59849	225		3		
4	AD-59223	225		3		
5	AD-59228	225		3		
6	AD-60688	225		3		
7	AD-60212	225		3		

Таблица 16. Обобщенные данные по переносимости

	<u>AD-57928</u> (исходное)	<u>AD-59849</u>	<u>AD-59223</u>	<u>AD-59228</u>	<u>AD-60688</u>	<u>AD-60212</u>
<u>Кол-во PS</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>13</u>	<u>6</u>	<u>6</u>
<u>Кол-во 2°F</u>	<u>21</u>	<u>15</u>	<u>12</u>	<u>21</u>	<u>9</u>	<u>12</u>

<u>Кол-во dT</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>
<u>[печень]</u> <u>(мкг/г)</u>	<u>907±62</u>	<u>1139±160</u>	<u>1277±231</u>	<u>1999±424</u>	<u>1624±147</u>	<u>1258±286</u>
<u>Конечная</u> <u>BW</u> <u>(% от</u> <u>контроля)</u>	<u>-2,1%</u>	<u>-4,6%</u>	<u>-2,1%</u>	<u>-6,8%</u>	<u>-0,5%</u>	<u>-2,9%</u>
<u>16 день</u> <u>Общий</u> <u>анализ</u> <u>крови</u>	<u>Без</u> <u>изменени</u> <u>й</u>	<u>Без</u> <u>изменений</u>	<u>↑WBC,</u> <u>↑LYM,</u> <u>гемолиз</u>	<u>Без</u> <u>изменений</u>	<u>Без</u> <u>изменений</u>	<u>Без</u> <u>изменений</u>
<u>16 день,</u> <u>воспаление в</u> <u>месте</u> <u>последней</u> <u>инъекции</u>	<u>3/3 (1,7)</u>	<u>3/3 (1,3)</u>	<u>2/3 (1,5)</u>	<u>3/3 (2,3)</u>	<u>2/3 (1,0)</u>	<u>3/3 (1,3)</u>
<u>16 день,</u> <u>базофильны</u> <u>е</u> <u>гранулы,</u> <u>почка</u>	<u>3/3 (2,0)</u>	<u>3/3 (2,3)</u>	<u>3/3 (1,0)</u>	<u>3/3 (2,0)</u>	<u>3/3 (1,3)</u>	<u>3/3 (1,3)</u>

Оценка тяжести патологии: 1 = минимальная; 2 = слабая; 3 = умеренная

BW = масса тела;

WBC = белая кровяная клетка;

5 LYM = лимфоциты

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS

<120> КОМПОЗИЦИИ С ИРНК К PCSK9 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

<130> 121301-00420

<140> Новая заявка

<141> Согласовано настоящим

<150> 61/892,188

<151> 2013-10-17

<150> 61/886,916

<151> 2013-10-04

<150> 61/793,530

<151> 2013-03-15

<150> 61/733,518

<151> 2012-12-05

<160> 1666

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1

<211> 16

<212> белок

<213> Неизвестный

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание неизвестного: иллюстративный гидрофобный пептид, контролирующий перенос через мембрану"

<400> 1

Ala	Ala	Val	Ala	Leu	Leu	Pro	Ala	Val	Leu	Leu	Ala	Leu	Leu	Ala	Pro
1				5					10					15	

<210> 2

<211> 11

<212> белок

<213> Неизвестный

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание неизвестного: пептид-аналог RFGF"

<400> 2

Ala	Ala	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Leu	Ala	Ala	Pro
1				5					10	

<210> 3

<211> 13

<212> белок

<213> Вирус иммунодефицита человека

<400> 3

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 4
<211> 16
<212> белок
<213> Drosophila sp.

<400> 4
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 5
<211> 19
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический праймер"

<400> 5
gcacacctggg ctacactga 19

<210> 6
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический праймер"

<400> 6
tgggtgtcgc tgttgaagtc 20

<210> 7
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический зонд"

<400> 7
ccaggtgggc tcctcc 16

<210> 8
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:"

синтетический праймер"

<400> 8
acgtggctgg cattgca 17

<210> 9
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический праймер"

<400> 9
aagtggatca gtctctgcct caa 23

<210> 10
<211> 22
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический зонд"

<400> 10
catgatgctg tctgscgagc cg 22

<210> 11
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 11
cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 12
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 12
 ucgaaguacu cagcguaagt t 21

<210> 13
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 13
 cgaaggacggc gacucagag a 21

<210> 14
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 14
 accgucgscg сааггауssc u 21

<210> 15
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 15
 gcugcgssaa ggaucsgug a 21

<210> 16
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 16
 cuacguggug gucgugaagg a 21

<210> 17
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 17
 cscgscgggg auassiscass a 21

 <210> 18
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 18
 cscgscgggga uassiscassa a 21

 <210> 19
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 19
 gscggggaua sciscassaag a 21

 <210> 20
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 20
 csggggaucas scasssaaga u 21

 <210> 21
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 21
aaaccacac aagaccacg a 21

<210> 22
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 22
caccacacac cagaccacg u 21

<210> 23
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 23
caccacacg cagaccacg a 21

<210> 24
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 24
cagaccacg cagaccacg u 21

<210> 25
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 25
cagaccacg cagaccacg a 21

<210> 26
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 26
 ссаугисгас иасаусгагг а 21

 <210> 27
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 27
 исгасиасаи сгаггаггас и 21

 <210> 28
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 28
 асиасаусга ггаггасисс и 21

 <210> 29
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 29
 иасаусгагг аггасиссис и 21

 <210> 30
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 30 ucgaggagga cussucuguc u	21
<210> 31 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 31 cgaggaggac uссucuguc u	21
<210> 32 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 32 guaccgggсg gaugaauacc a	21
<210> 33 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 33 ccugguggag giguauссc u	21
<210> 34 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 34 cugguggagg uguauсссu a	21
<210> 35 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 35
 gguggagguu uaucissuag a 21

<210> 36
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 36
 uggaagguua ucissuagac a 21

<210> 37
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 37
 agguuauauci ssuagacass a 21

<210> 38
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 38
 guaucissua gacassagca u 21

<210> 39
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 39
 uaucissuag acassagcau a 21

<210> 40
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 40
 ucussuagac assagcauac a 21

<210> 41
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 41
 ucuaagacac caaacaacag a 21

<210> 42
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 42
 agacassagc auacaagug a 21

<210> 43
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 43
 caccagcaua caagugacc a 21

<210> 44
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 44
 uacagaguga ccaccggga a 21

<210> 45
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 45
 acagagugac caccggaaa u 21

<210> 46
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 46
 gagugaccac cgggaaaucg a 21

<210> 47
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 47
 ggaauucgag ggcaggguca u 21

<210> 48
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 48
 aaucgagggc agggucaugg u 21

<210> 49
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 49
 gсaggggисаи ggисасссгас u 21

 <210> 50
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 50
 сaggggисаиg gисасссгаси u 21

 <210> 51
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 51
 ggисаиggис ассгасиисг а 21

 <210> 52
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 52
 исаиggисас сгасиисгag а 21

 <210> 53
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 53
aggacgggac csgcuissac a 21

<210> 54
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 54
cgggacsscgс uissacagac a 21

<210> 55
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 55
uissacagaca ggcagсаag u 21

<210> 56
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 56
ссugсgсgug сисаасugсс a 21

<210> 57
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 57
сugсgсgugс uсаасugсса a 21

<210> 58
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 58
 cgugcusaac ugssaaggga a 21

 <210> 59
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 59
 caccsacaag ggcuggaug u 21

 <210> 60
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 60
 accsacaag ggcuggaug u 21

 <210> 61
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 61
 ccsacaagg ccuggaugu a 21

 <210> 62
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 62 сссаааaggс сgggauuua u	21
<210> 63 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 63 сасааaggсс uggauuua u	21
<210> 64 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 64 uaggссggga guuaauucgg a	21
<210> 65 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 65 aggссgggaг uuuaauucgga a	21
<210> 66 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 66 ggссgggaг uuaauucgga a	21
<210> 67 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 67
 gssuggaauu uauucgaaa a 21

<210> 68
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 68
 ggaauuuuuu sgaaaaagss a 21

<210> 69
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 69
 guuuuuucgg aaaaagssagc u 21

<210> 70
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 70
 gggcuggggu scugcugduc a 21

<210> 71
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 71
 gducassgcu gscggсаасu u 21

<210> 72
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 72
gggacgaugc cugssicus u 21

<210> 73
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 73
саасиuuuggc cgcugugugg a 21

<210> 74
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 74
uuuggccgug uguggассис u 21

<210> 75
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 75
uggcccgugu guggассис u 21

<210> 76
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 76
 ggccgcuug ugгассисуи u 21

<210> 77
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 77
 uguugгасс исиигсссс а 21

<210> 78
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 78
 gggagгасаи саиуггигсс u 21

<210> 79
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 79
 асигсагсас сигсиииуг u 21

<210> 80
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 80
 гсаиугсагс саугаугсиг u 21

<210> 81
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 81
 guugagggcag agacugauss a 21

<210> 82
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 82
 ugagggcagag acugaussac u 21

<210> 83
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 83
 gaggsagaga cugaussacu u 21

<210> 84
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 84
 ggsagagacu гауссасиус u 21

<210> 85
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 85
сагагасуга уссасиусис и 21

<210> 86
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 86
асугауссас уисисигсса а 21

<210> 87
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 87
ауссасиуси сигссааага и 21

<210> 88
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 88
ггссиггуис ссугаггасс а 21

<210> 89
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 89
ггуасигасс сссаассигг и 21

<210> 90
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 90
 guuggcagcu guuuugcagg a 21

 <210> 91
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 91
 uggcagcugu uuugcaggac u 21

 <210> 92
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 92
 gcagcuguuu ugcaggacug u 21

 <210> 93
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 93
 ucugccgggc ccacaacgc u 21

 <210> 94
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 94 cugccgggss cacaacgcuu u	21
<210> 95 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 95 gsscsacaacg cuuuuuggggg u	21
<210> 96 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 96 cgcuuuuuggg ggugagggug u	21
<210> 97 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 97 cuuuuuggggg ugaggguguc u	21
<210> 98 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 98 uuuuuggggu gagggugucu a	21
<210> 99 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 99
 ggggugaggg ugucuacgss a 21

<210> 100
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 100
 gggugagggg uucuacgssa u 21

<210> 101
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 101
 ggugagggug ucuacgssau u 21

<210> 102
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 102
 agggugucua cgssauugss a 21

<210> 103
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 103
 gugucuacgc sauugssagg u 21

<210> 104
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 104
 ugcagcgucc aсacagcucc а 21

<210> 105
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 105
 gсаuggggас ccguгuccас u 21

<210> 106
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 106
 сссасааgсс gссигuгсиг а 21

<210> 107
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 107
 gаggссасга ggucаgссса а 21

<210> 108
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 108
 сасgaggusa gсссаассаg u 21

 <210> 109
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 109
 gggaggссaг сауссасgсу u 21

 <210> 110
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 110
 ауссасgсуи ссигсигсса u 21

 <210> 111
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 111
 gгааугсааа gисааgгагс а 21

 <210> 112
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 112
 ааусссggсс ссисаgгагс а 21

<210> 113
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 113
 gcuuggggcuu agcuuuuuuu u 21

<210> 114
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 114
 ggagguuucca ggaagcuuuuu u 21

<210> 115
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 115
 acuguggggc auuuuuccauu u 21

<210> 116
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 116
 ccassaaagga ggcaggaauu u 21

<210> 117
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 117
сассааggaг gсаgгаииси u 21

<210> 118
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 118
ассааggaгг саgгаиисии u 21

<210> 119
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 119
ggaггсаgга иисиисссаи u 21

<210> 120
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 120
gaггсaггаи исиисссаиg a 21

<210> 121
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 121
иgaггссси саииссагс u 21

<210> 122
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 122
 сииисиггаи ггсаусиагс а 21

 <210> 123
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 123
 ииисиггаи гсаусиагсс а 21

 <210> 124
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 124
 иисиггаи г саусиагсса а 21

 <210> 125
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 125
 исиггаи гс аусиагсса а 21

 <210> 126
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 126 cuggauggca ucuagssaga a	21
<210> 127 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 127 cuuuacucug cucuagssca a	21
<210> 128 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 128 uuuacucugc ucuagssag a	21
<210> 129 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 129 gcucuagssc aggcugugcu a	21
<210> 130 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 130 cucagssaac ccgcussacu a	21
<210> 131 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 131
 uсаgссаасс сgсиссасua а 21

<210> 132
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 132
 ссигссааgс uсасасаgса а 21

<210> 133
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 133
 gссааgсиса сасаgсаgга а 21

<210> 134
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 134
 ссааgсисас асаgсаgгаа а 21

<210> 135
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 135
 сааgсисаса саgсаgгаас u 21

<210> 136
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 136
 аагсисасас агсаггааси u 21

 <210> 137
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 137
 сугаагссаа гссисиусиу а 21

 <210> 138
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 138
 угаагссааг ссисиусиуа а 21

 <210> 139
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 139
 гаагссаагс сисиусиуас u 21

 <210> 140
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 140
 аагссаагсс усуусиуаси и 21

<210> 141
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 141
 агуаггсиг ггааггггаа а 21

<210> 142
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 142
 гуаггсигг гааггггаас а 21

<210> 143
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 143
 ггсигггааг гггаасасаг а 21

<210> 144
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 144
 гааггггаас асагассагг а 21

<210> 145
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 145
 aaggggaasa sagassagga a 21

 <210> 146
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 146
 aggggaasac agassagga a 21

 <210> 147
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 147
 gggaasacag assaggaagc u 21

 <210> 148
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 148
 asugissisc suugagcass a 21

 <210> 149
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 149
ссагссссас ссаагсаагс а 21

<210> 150
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 150
ссссасссаа гсаагсаагс а 21

<210> 151
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 151
сссасссааг саагсаагаса и 21

<210> 152
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 152
ссасссаагс аагсаагасаи и 21

<210> 153
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 153
сасссаагса аагсаагасаи и 21

<210> 154
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 154
 ассаагсаа гсагасаааа а 21

 <210> 155
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 155
 сссаагсааг сагасааааа а 21

 <210> 156
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 156
 ссаагсаагс агааааааа а 21

 <210> 157
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 157
 саагсаагса гасааааааа а 21

 <210> 158
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 158 aagcaagcag асаиииауси u	21
<210> 159 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 159 agcaagcaga саиииаусии u	21
<210> 160 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 160 саагсагаса иииаусииии u	21
<210> 161 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 161 аагсагасаи ииаусииииug a	21
<210> 162 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 162 агсагасаии иаусииииug a	21
<210> 163 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 163
 gсagасаuuu аусuuuuuggg u 21

<210> 164
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 164
 агасаuuuuаu суuuuuuggguc u 21

<210> 165
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 165
 гасаuuuuаuc uuuuuggguc u 21

<210> 166
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 166
 асаuuuuаuc uuugggucug u 21

<210> 167
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 167
 uuuaucuuuu gggucugucuc u 21

<210> 168
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 168
 uuaucuuuuug gguugugucu u 21

 <210> 169
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 169
 uaucuuuuugg guugugucucu u 21

 <210> 170
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 170
 аuuuuuuuggg ucugucucucu u 21

 <210> 171
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 171
 ucuuuuugggu cuugucucucu u 21

 <210> 172
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 172
 uuuuugggucuu guccucucucug u 21

<210> 173
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 173
 uuugggucucug uccucucucugu u 21

<210> 174
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 174
 uuugggucucugu ccucucucuguu u 21

<210> 175
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 175
 ugggucucuguc cucucucuguug a 21

<210> 176
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 176
 gggucucugucc ucucucuguugc a 21

<210> 177
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 177
 ggucugucucu cucugugucc u 21

<210> 178
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 178
 gucugucucuc ucugugucucu u 21

<210> 179
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 179
 ucugucucucu cugugucucu u 21

<210> 180
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 180
 cugucucucuc ugugucucuuu u 21

<210> 181
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 181
ugussisusici guugssuuuu u 21

<210> 182
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 182
gussisusicug uugssuuuuu a 21

<210> 183
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 183
uuuuuagac suguuugsu u 21

<210> 184
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 184
uuuagacass uguuuugsuu u 21

<210> 185
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 185
uuuagassu guuuugsuu u 21

<210> 186
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 186
 ucuagassug uuuugcuuuu u 21

 <210> 187
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 187
 cuagassugu uuugcuuuug u 21

 <210> 188
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 188
 uagassuguu uuugcuuuugu a 21

 <210> 189
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 189
 agassuguuu ugcuuuugu 19

 <210> 190
 <211> 18
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 190 gaccuguuuu gcuuuugu	18
<210> 191 <211> 19 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 191 agaccuguuu ugcuuuugu	19
<210> 192 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 192 uuuuuguaasu ugaagaauuu u	21
<210> 193 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 193 uuuguaasu gaagaauuu a	21
<210> 194 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 194 uuuguaasuug aagaauuuu u	21
<210> 195 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 195
 uguaасиуга агаиаиииаи u 21

<210> 196
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 196
 guaасиугаа гаиаиииаии u 21

<210> 197
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 197
 суагассиги ииугсииииуг u 21

<210> 198
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 198
 суагассиги ииугсииииуг u 21

<210> 199
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 199
 суагассиги ииугсииииуг u 21

<210> 200
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 200
 суагассигу ииугсиииуг и 21

 <210> 201
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 201
 агассигуии игсиииуги 19

 <210> 202
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 202
 суагассигу ииугсиииуг и 21

 <210> 203
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 203
 иагассигуи иугсиииуги 20

 <210> 204
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 204
 agassiguuu ugcuuuugu 19

<210> 205
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 205
 uagassiguuu uugcuuuugu 20

<210> 206
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 206
 uagassiguuu uugcuuuugu 20

<210> 207
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 207
 cuagassiguuu uuugcuuuug u 21

<210> 208
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 208
 uagassiguuu uugcuuuugu 20

<210> 209 <211> 19 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 209 agassiguuu ugcuuuugu	19
<210> 210 <211> 18 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 210 gassiguuuu gcuuuugu	18
<210> 211 <211> 18 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 211 gassiguuuu gcuuuugu	18
<210> 212 <211> 19 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 212 agassiguuu ugcuuuugu	19
<210> 213 <211> 20 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:	

синтетический олигонуклеотид"

<400> 213
uagassuguu uugsuuuugu 20

<210> 214
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 214
agassuguuu ugssuuugu 19

<210> 215
<211> 20
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 215
uagassuguu uugsuuuugu 20

<210> 216
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 216
suagassugu uuugsuuuug u 21

<210> 217
<211> 20
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 217
uagassuguu uugsuuuugu 20

<210> 218
<211> 19

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 218
 agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 219
 <211> 22
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 219
 ucuagaccug uuuugcuuu gu 22

<210> 220
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 220
 uucuagaccu guuuugcuuu ugu 23

<210> 221
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 221
 caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 222
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 222 uuuuuuagac cuguuuugcu u	21
<210> 223 <211> 19 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 223 agassiguuu ugcuuuugu	19
<210> 224 <211> 19 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 224 agassiguuu ugcuuuugu	19
<210> 225 <211> 19 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 225 agassiguuu ugcuuuugu	19
<210> 226 <211> 19 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 226 agassiguuu ugcuuuugu	19
<210> 227 <211> 19 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 227
agassiguuu ugcuuuugu 19

<210> 228
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 228
agassiguuu ugcuuuugu 19

<210> 229
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 229
cuagassigu uuugcuuuug u 21

<210> 230
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 230
agassiguuu ugcuuuugu 19

<210> 231
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 231
agassiguuu ugcuuuugu 19

<210> 232
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 232
 суагассигу ииугсиииуг и 21

 <210> 233
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 233
 суагассигу ииугсиииуг и 21

 <210> 234
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 234
 иссисгуагу сгссгиссис гус 23

 <210> 235
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 235
 асггауссиу ггсгсгсгсг угг 23

 <210> 236
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 236
 uссасgгаuc cuuggcgcag cgg 23

<210> 237
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 237
 uссuиасgса ссассасgua ggu 23

<210> 238
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 238
 ugguгagguа uссссgcgcg gса 23

<210> 239
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 239
 uuгguгaggu ауссссgcgcg ggc 23

<210> 240
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 240
 uscuuгguгag гуауссссgcgcg cgg 23

<210> 241
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 241
 ausuugguu gguauuuuuuu gcu 23

<210> 242
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 242
 ugcaggaucu ugguuagguu ucu 23

<210> 243
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 243
 aagaaucu ggaucuuguu gag 23

<210> 244
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 244
 uggaagaaau gcaggaucuuu guu 23

<210> 245
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 245
auguagucga cauggggcaa cuu 23

<210> 246
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 246
ucgauguagu cgaugggg saa 23

<210> 247
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 247
ussiscaugu agucgasaug ggg 23

<210> 248
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 248
agussissuc gauguagucg asa 23

<210> 249
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 249
aggaussuc ciscauguag ucg 23

<210> 250
<211> 23

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 250
 agaggagucc ucciscgaugu agu 23

<210> 251
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 251
 agasagagga guccissuscg aug 23

<210> 252
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 252
 aagasaagagg aguccissusc gau 23

<210> 253
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 253
 ugguauucau ccgccccgua ccg 23

<210> 254
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 254 aggagauasa ssussassag gcu	23
<210> 255 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 255 uaggagauas assussassa ggc	23
<210> 256 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 256 ucuaggagau asassussas sag	23
<210> 257 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 257 ugucuaggag auasassuss ass	23
<210> 258 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 258 ugguucuag gaauasass usc	23
<210> 259 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 259
 augcugguugu cuaggaaua cac 23

<210> 260
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 260
 uaugcugguug ucuaggaau aca 23

<210> 261
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 261
 uguaugcugg ugucuaggaг aua 23

<210> 262
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 262
 ucuguaugcu gguugcuagг aga 23

<210> 263
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 263
 ucacucigua ugсugguгuc uag 23

<210> 264
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 264
 uggucacucu guaugcuggu guc 23

 <210> 265
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 265
 uuucsscgug gucacucugu aug 23

 <210> 266
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 266
 auuucsscgug gducacucug uau 23

 <210> 267
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 267
 ucgauiucss cgugducacucug 23

 <210> 268
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 268
 augasssigc ssiscgauuuc ssg 23

<210> 269
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 269
 ассаугассс ugsssigcgu uuc 23

<210> 270
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 270
 агиссгигас саугасссиг ссс 23

<210> 271
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 271
 аагиссгига ссаугасссу gсс 23

<210> 272
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 272
 ucgaagucgg ugассаугас ссу 23

<210> 273
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 273
 ucusgaaguc ggugассаug асс 23

<210> 274
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 274
 uguggaagcg ggucссgucss uсс 23

<210> 275
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 275
 ugucugugga agcgggucss guc 23

<210> 276
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 276
 асуugcuggc cugucugugg ааg 23

<210> 277
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 277
uggsaguuga gsacsgcsag gcu 23

<210> 278
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 278
uuggsaguug agsacsgcsa ggc 23

<210> 279
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 279
uusssuggs aguagcsac gsg 23

<210> 280
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 280
aacsaggc suaagggg ggc 23

<210> 281
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 281
aaacsagg ssuaagggg ugc 23

<210> 282
<211> 23

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 282
 uaaacussag gssuaugagg gug 23

 <210> 283
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 283
 auaaасисса gссuаuгаg ggu 23

 <210> 284
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 284
 аааааасисс агссuауга ggg 23

 <210> 285
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 285
 uссгаааааа сиссаggссu aug 23

 <210> 286
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 286 uissgaauaa acissaggcc uau	23
<210> 287 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 287 uuissgaaua aacissaggc sua	23
<210> 288 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 288 uuuuissgaau aaacissagg ccu	23
<210> 289 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 289 uggsuuuuiss gaauaaacuc sag	23
<210> 290 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 290 agcuggsuuu issgaauaaa suc	23
<210> 291 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 291
 ugassagcac gacssagcc cuc 23

<210> 292
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 292
 aagugccgg cagcgugac cag 23

<210> 293
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 293
 auaagaggca ggcaucguc cgg 23

<210> 294
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 294
 uccasacac ggssaaugu guu 23

<210> 295
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 295
 agaggucac acagcgcca aag 23

<210> 296
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 296
 аагаггуисса сасагсггсс ааа 23

 <210> 297
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 297
 ааагаггуисс асасагсггс саа 23

 <210> 298
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 298
 уггггсаааг аггиссасас агс 23

 <210> 299
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 299
 аггсассааи гаугиссисс сси 23

 <210> 300
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 300
 асасааагса ggugugcag ucg 23

<210> 301
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 301
 асасгауаау ggugcгааг сса 23

<210> 302
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 302
 uggaucaguc ucugccсгаа сuc 23

<210> 303
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 303
 aguggaucag ucucugccсuc аас 23

<210> 304
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 304
 аагuggaуса gucucugccu саа 23

<210> 305
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 305
 agaaguggau sagucucugc cuc 23

<210> 306
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 306
 agagaagugg aucsagucucu gcc 23

<210> 307
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 307
 uuggsagaga aguggaucag ucu 23

<210> 308
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 308
 aucsuuuggsa gagaagugga uca 23

<210> 309
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 309
ugguissusaag ggaassaggs cuc 23

<210> 310
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 310
assagguugg gggucaguac csg 23

<210> 311
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 311
ussugsaana sagugssaa ccu 23

<210> 312
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 312
agussugsa aasagugss aac 23

<210> 313
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 313
asagussugc aaaasagug cca 23

<210> 314
<211> 23

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 314
 aagcguugug ggcccggsag асс 23

 <210> 315
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 315
 aaagcguugu ggcccggsa гас 23

 <210> 316
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 316
 ассссaaaa gсguuguggg ссс 23

 <210> 317
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 317
 асасссусас ссссааагс гуи 23

 <210> 318
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 318 agacasscuc asssssa aaa gscg	23
<210> 319 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 319 uagacasscu sssssa aaa agc	23
<210> 320 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 320 uggcguagac asscucassc ssa	23
<210> 321 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 321 auggcguaga ssscucassc sss	23
<210> 322 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 322 aauggcguag asasscucac sss	23
<210> 323 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 323
 uggсааuggс гуагасассс uса 23

<210> 324
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 324
 ассuggсааu ggcгуагаса ссс 23

<210> 325
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 325
 uggаgсигug uggасгсигс агу 23

<210> 326
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 326
 агуggасасг gguссссaug сиг 23

<210> 327
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 327
 uсагсасаgg сggсуигugg гуг 23

<210> 328
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 328
 uuugggcuagc cuuguggssu cag 23

 <210> 329
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 329
 acuggguuggg cuagassucu ggc 23

 <210> 330
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 330
 aagcuggauc gcuggssuuc cuu 23

 <210> 331
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 331
 auugcagcag gaagcugga ugc 23

 <210> 332
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 332
 ugcuccuuga cuuugcauuc cag 23

<210> 333
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 333
 ugcuccugag gggccgggau ucc 23

<210> 334
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 334
 auuuuaaagc ucagccssag ccc 23

<210> 335
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 335
 agggagcuuc cuaggassuc sac 23

<210> 336
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 336
 aauggugaaa ugssccsacag uga 23

<210> 337
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 337
 agaauccugc cuccuugguu gag 23

 <210> 338
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 338
 aagaauccug ccuccuuggu gga 23

 <210> 339
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 339
 aaagaauccu gccuccuugg ugg 23

 <210> 340
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 340
 aaugggaaga auccugccuc cuu 23

 <210> 341
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 341
ucaugggaag aaussugssu ssu 23

<210> 342
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 342
agcuggaau gagggssauc agc 23

<210> 343
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 343
ugcuagaugc сауссагааа gcu 23

<210> 344
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 344
uggcuagaug ссауссагаа агс 23

<210> 345
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 345
uuggcuagau гссауссагаа ааг 23

<210> 346
<211> 23

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 346
 ucuggcuaga ucссаussag aaa 23

<210> 347
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 347
 uucuggcuag aucссаусса гаа 23

<210> 348
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 348
 uuggsauaga gсааguaаа ggu 23

<210> 349
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 349
 ucuggsauag agсааguaа agg 23

<210> 350
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 350 uagcacagcc uggcauagag cag	23
<210> 351 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 351 uaguggagcg gguuggcuga gac	23
<210> 352 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 352 uuaguggagc gguuggcug aga	23
<210> 353 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 353 uugcugugug agcuuggcag gca	23
<210> 354 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 354 uucugcugu gugaгcuugg cag	23
<210> 355 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 355
 uuussugsig ugugagcuug gca 23

<210> 356
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 356
 aguussugsu gugugagcuu ggc 23

<210> 357
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 357
 aaguussugc ugugugagcu ugg 23

<210> 358
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 358
 uaagaagagc cuuggcuuca gag 23

<210> 359
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 359
 uuaagaagag gcuuggcuuc aga 23

<210>	360
<211>	23
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 360
aguaagaaga ggcuuggcuu cag 23

<210>	361
<211>	23
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 361
aaguaagaag aggcuuaggcu uca 23

<210>	362
<211>	23
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 362
uuuuuuuuu ccagccucac ugu 23

<210>	363
<211>	23
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 363
 uguuuccccuu cccagccuca cuq 23

<210>	364
<211>	23
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

 $\langle 220 \rangle$

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 364
 uscugugucssc sscucssscagc suc 23

<210> 365
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 365
 uscugugucsc ugucsssscu ssc 23

<210> 366
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 366
 ucscugugucu gugucssssu usc 23

<210> 367
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 367
 ucucscuguguc ugugucssss uc 23

<210> 368
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 368
 agscucscugg uscugugucsc scu 23

<210> 369
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 369
 ugguugcusaа ggagggасаg uug 23

<210> 370
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 370
 ugsuugsuug gguggggсug gug 23

<210> 371
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 371
 ugucugsuug суuggguggg gcu 23

<210> 372
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 372
 augucugsuu gсуuggguggg ggc 23

<210> 373
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 373
aaugucugcu ugcuugggug ggg 23

<210> 374
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 374
aaaugucugc uugcuugggu ggg 23

<210> 375
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 375
uaaaaugucug cuugcuuggg ugg 23

<210> 376
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 376
auaaaaugucu gcuugcuugg gug 23

<210> 377
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 377
aauaaaauguc ugcuugcuug ggu 23

<210> 378
<211> 23

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 378
 agauaaaugu cugcuugcuu ggg 23

<210> 379
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 379
 aagauaaaug ucugcuugcu ugg 23

<210> 380
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 380
 aaagauaaaau gucugcuugc uug 23

<210> 381
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 381
 aaaaagaaua augucugcuu gcu 23

<210> 382
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 382
 ucaaaagaau aaugucugcu ugc 23

<210> 383
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 383
 uccaagaau aaaugucugc uug 23

<210> 384
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 384
 aaccaaga uaaugucug cuu 23

<210> 385
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 385
 agaccaaa gaauauguc ugc 23

<210> 386
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 386
 aagaccaaa agaauaugu cug 23

<210> 387
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 387
 асагаассаа аагааааауг усу 23

<210> 388
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 388
 агагагаасс саааагаааа ауг 23

<210> 389
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 389
 аагагагаас ссаааагааа аау 23

<210> 390
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 390
 агагагаага сссаааагаа ааа 23

<210> 391
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 391
 аагагагааг ассааааага ааа 23

<210> 392
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 392
 agagaggaca gaccsaaga aua 23

<210> 393
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 393
 asagagagga sagassaaa aga 23

<210> 394
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 394
 aasagagagg asagassaa aag 23

<210> 395
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 395
 aaasagagag gasagassaa aaa 23

<210> 396
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 396
 usaacagaga ggacagaccc aaa 23

<210> 397
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 397
 ugcaacagag agacagacc saa 23

<210> 398
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 398
 aggsaacaga gagacagac cca 23

<210> 399
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 399
 aaggcaacag agagcacaga ccc 23

<210> 400
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 400
 aaaggcaaca gagaggacag acc 23

<210>	401
<211>	23
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 401
aaaaggcaac agagaggaca gac 23

<210>	402
<211>	23
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 402
aaaaaggcaa cagagaggac aga 23

<210>	403
<211>	23
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 403
uaaaaaggca acagagagga cag 23

<210>	404
<211>	23
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 404
aagcaaaaca ggucuagaaa agu 23

<210>	405
<211>	23
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

```
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
```

синтетический олигонуклеотид"

<400> 405
aaagcaaaac aggucuagaa aag 23

<210> 406
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 406
aaaagcaaaa caggucuaga aaa 23

<210> 407
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 407
aaaaagcaaa acaggucuag aaa 23

<210> 408
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 408
asaaaaagcaaa aacaggucuag gaa 23

<210> 409
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 409
uacaaaaagca aaacaggucu aga 23

<210> 410
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 410
 асаааагсаа аасаггусиа g 21

 <210> 411
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 411
 асаааагсаа аасаггусаи а 21

 <210> 412
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 412
 асаааагсаа аасаггусиа g 21

 <210> 413
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 413
 аааааусиус аагуиасааа агс 23

 <210> 414
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 414 uaaaauaucuu caaguuасаа ааg	23
<210> 415 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 415 auaaaauауси uсааguасаа ааа	23
<210> 416 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 416 аааааааауаус uусааguуас ааа	23
<210> 417 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 417 аааааааауау суусааguуаа саа	23
<210> 418 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 418 асааааgсаа аасаgguсуа gаа	23
<210> 419 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 419
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 420
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 420
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 421
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 421
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 422
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 422
 асаааагсаа аасаггусиа г 21

<210> 423
 <211> 22
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 423
 асаааагсаа аасаггусиа га 22

<210> 424
 <211> 22
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 424
 асаааагсаа аасаггусиа га 22

 <210> 425
 <211> 22
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 425
 асаааагсаа аасаггусиа га 22

 <210> 426
 <211> 22
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 426
 асаааагсаа аасаггусиа га 22

 <210> 427
 <211> 22
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 427
 асаааагсаа аасаггусиа га 22

 <210> 428
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 428
 асаааагсаа аасаггусиа g 21

<210> 429
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 429
 асаааагсаа аасаггусиа 20

<210> 430
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 430
 асаааагсаа аасаггуси 19

<210> 431
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 431
 асаааагсаа аасаггуси 19

<210> 432
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 432
 асаааагсаа аасаггусиа 20

<210> 433
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 433
 асаааагсаа аасаггусиа 20

<210> 434
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 434
 асаааагсаа аасаггусиа 20

<210> 435
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 435
 асаааагсаа аасаггусиа g 21

<210> 436
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 436
 асаааагсаа аасаггусиа g 21

<210> 437
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 437
асаааагсаа аасаггусиа г 21

<210> 438
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 438
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 439
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 439
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 440
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 440
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 441
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 441
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 442
<211> 23

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 442
 aaaaagaaua augucugcuu gcu 23

<210> 443
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 443
 aagcaaaaasa ggucuaaaaa agu 23

<210> 444
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 444
 aaaaaagсаа аасаggucua g 21

<210> 445
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 445
 aaaaaagсаа аасаggucua g 21

<210> 446
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 446	
асаааагсаа аасаггусиа г	21
<210> 447	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 447	
асаааагсаа аасаггусиа г	21
<210> 448	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 448	
асаааагсаа аасаггусиа г	21
<210> 449	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 449	
асаааагсаа аасаггусиа г	21
<210> 450	
<211> 23	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 450	
асаааагсаа аасаггусиа гаа	23
<210> 451	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 451
 асаааагсаа аасаггусиа г 21

<210> 452
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 452
 асаааагсаа аасаггусиа г 21

<210> 453
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 453
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 454
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 454
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 455
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 455
 сгаггасггс гасиасггг а 21

<210> 456
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 456
 gccggggaua ccuacsaag a 21

<210> 457
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 457
 gssssauguc gacuaaauag a 21

<210> 458
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 458
 ccuaguggaug guuauciss u 21

<210> 459
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 459
 ucuaagacac caaauaag a 21

<210> 460
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 460
 gcaggcgisau ggisaccsgac u 21

<210> 461
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 461
 ccugcscgug cisaacugcc a 21

<210> 462
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 462
 uaggccugga guuuauucgg a 21

<210> 463
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 463
 gggacgaugc cugccsuaac u 21

<210> 464
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 464
 gcauugcagc caugaugcug u 21

<210> 465
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 465
 ggssugguuc ssugagggacc a 21

<210> 466
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 466
 cgsuuuuuggg ggugagggug u 21

<210> 467
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 467
 uuuuuaagac suguuuugcu u 21

<210> 468
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 468
 csggggauc cucasaaaga u 21

<210> 469
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 469
ссаугисгас иасаусгagg а 21

<210> 470
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 470
сugguggagg игуауссуси а 21

<210> 471
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 471
агасассагс аиасагагиг а 21

<210> 472
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 472
сagggисаиг гисассгаси и 21

<210> 473
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 473
сигсгсгигс исаасигсса а 21

<210> 474
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 474
 aggcscggag uuuuuucgga a 21

 <210> 475
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 475
 саасuuuggc cgcugugugg a 21

 <210> 476
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 476
 guugaggcag agасугаусс а 21

 <210> 477
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 477
 gguасugасс сссаассugg u 21

 <210> 478
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 478 cuuuuggggg ugaggguguc u	21
<210> 479 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 479 accgucgcgc caaggaucsg u	21
<210> 480 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 480 ucgacuaacau cgaaggagac u	21
<210> 481 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 481 gguggagguu uaucucsuag a	21
<210> 482 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 482 caccagcaua caagugacc a	21
<210> 483 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 483
 ggucaugguc ассгасиусг а 21

<210> 484
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 484
 cgucsaac ucсаaggga а 21

<210> 485
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 485
 ggccggagu uaauucgga а 21

<210> 486
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 486
 uugcccgug ugugaccuc u 21

<210> 487
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 487
 ugaggcag acugaaccac u 21

<210> 488
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 488
 guuggsagcu guuuugcagg a 21

 <210> 489
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 489
 uuuugggggu gagggugucu a 21

 <210> 490
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 490
 gcugcgssaa ggaucsgugg a 21

 <210> 491
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 491
 auaccucass aagaucsguc a 21

 <210> 492
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 492
 асуасаусга ggaggасисс u 21

<210> 493
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 493
 ugaggugua ucиссуагас а 21

<210> 494
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 494
 uасагагуга ссассggaa а 21

<210> 495
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 495
 uсагдгисас сгасиусгаг а 21

<210> 496
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 496
 сасссисаиа ggccuggaгу u 21

<210> 497
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 497
 gssuggaguu uaucsgaaa a 21

<210> 498
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 498
 uggccsgugu guggaccucu u 21

<210> 499
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 499
 gaggsagaga cugaussacu u 21

<210> 500
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 500
 uggcagcugu uuugcaggac u 21

<210> 501
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 501
ggggugaggg ugucuacgss a 21

<210> 502
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 502
сассаагаус сугсаугуси u 21

<210> 503
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 503
уасаусгагг аггасуссис u 21

<210> 504
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 504
agguguauci ccuagacass a 21

<210> 505
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 505
асагаугас сассгггааа u 21

<210> 506
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 506
 aggacgggac csgcuissac a 21

 <210> 507
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 507
 асссасаааг гссиггагуи u 21

 <210> 508
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 508
 ггагуиуауи сггаааагсс а 21

 <210> 509
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 509
 ггссгсигуг уггассисуи u 21

 <210> 510
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 510 ggcagagacu гауссасиус u	21
<210> 511 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 511 gcagcuguuu ucagagacug u	21
<210> 512 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 512 gggugagggg ucuacgcсca u	21
<210> 513 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 513 cuacguggug gucugaaгg a	21
<210> 514 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 514 саагауссиг саугисиуисс а	21
<210> 515 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 515
 ucgagga gga cissisigis u 21

<210> 516
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 516
 guaucissua gasassagca u 21

<210> 517
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 517
 gagugassac cgggaauag a 21

<210> 518
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 518
 cgggasscgc uissasagac a 21

<210> 519
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 519
 cccisauagg ccuggauiuu a 21

<210> 520
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 520
 guuuuuuucgg aaaagccagc u 21

 <210> 521
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 521
 ugugugggacc ucuuugccccc a 21

 <210> 522
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 522
 caagacuga uccacuucuc u 21

 <210> 523
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 523
 ucugccgggc ccacaacgcu u 21

 <210> 524
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 524
 ggugagggug ucuacgssau u 21

<210> 525
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 525
 cccgscgggg auacciscass a 21

<210> 526
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 526
 cgaggaggac ucciscigucu u 21

<210> 527
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 527
 uaucissuag acassagsau a 21

<210> 528
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 528
 ggaaaucgag ggcagggusa u 21

<210> 529
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 529
 uссасаgаса ggссаgсааg u 21

 <210> 530
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 530
 ссусааuаggс сугgаguuаа u 21

 <210> 531
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 531
 gggсигgggdu сгигсигggис а 21

 <210> 532
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 532
 gggаgгасааu саuuггигсс u 21

 <210> 533
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 533
асугауссас иисисигсса а 21

<210> 534
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 534
сигсгггсс сасаасгсуи и 21

<210> 535
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 535
агггигисиа сгссаиугсс а 21

<210> 536
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 536
сгсггггга иассисасса а 21

<210> 537
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 537
гиугсссаи гисгасиаса и 21

<210> 538
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 538
 guaccgggscg gaugaauacc a 21

 <210> 539
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 539
 ucissuagac assagcauac a 21

 <210> 540
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 540
 aaucgagggc agggucaugc u 21

 <210> 541
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 541
 cucauaggcc uggaquuuau u 21

 <210> 542
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 542 ggucaccgcu gccggcaacu u	21
<210> 543 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 543 acugcagcac cugcuuugug u	21
<210> 544 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 544 ауссасиуцу сугссааага u	21
<210> 545 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 545 gssсасаасg cuuuuggggg u	21
<210> 546 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 546 gugucuacgc cauugccagg u	21
<210> 547 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 547
 ggaaugсааа gисааgгaгс а 21

<210> 548
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 548
 uгаugгсссу саусиссагс u 21

<210> 549
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 549
 сигаагссaa гссисиусиu а 21

<210> 550
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 550
 асигисссис сиугагсасс а 21

<210> 551
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 551
 саагсаагса гасаиuiиaис u 21

<210> 552
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 552
 uaauuuuuugg gucugussuc u 21

 <210> 553
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 553
 ugussucucuc guugssuuuu u 21

 <210> 554
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 554
 uuuaaauug aagaauuuu u 21

 <210> 555
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 555
 cuuuacucug cucuaugssa a 21

 <210> 556
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 556
 aggggaacas agassagga a 21

<210> 557
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 557
 uugggucigu ssucisuguu u 21

<210> 558
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 558
 ugcagcguss acacagcuss a 21

<210> 559
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 559
 aaucssggss ssucaggaс a 21

<210> 560
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 560
 uuucuggaug gcaucuagss a 21

<210> 561
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 561
 gaagssaagc cisiuiciuac u 21

<210> 562
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 562
 csaagssscac csaagsaagc a 21

<210> 563
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 563
 aagsaagcag asaiuuiauci u 21

<210> 564
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 564
 uciuuugggu ciguissucis u 21

<210> 565
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 565
guissisicug uugssuuuuu a 21

<210> 566
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 566
uguaascuuga agauuuuuau u 21

<210> 567
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 567
uuuacisicug ucuaugssag a 21

<210> 568
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 568
ссаагсаагс агасауууау u 21

<210> 569
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 569
ugggucisug ciscisiguug a 21

<210> 570
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 570
 gsaugggggac csgugussac u 21

 <210> 571
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 571
 usuggauggc ausuagssag a 21

 <210> 572
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 572
 aagssaagss usiuciuasi u 21

 <210> 573
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 573
 cssacssaa gsaagcagac a 21

 <210> 574
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 574 agcaagcaga cauuuauuu u	21
<210> 575 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 575 uuuuuggguu guccuucuu u	21
<210> 576 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 576 uuuuuagacc uuuuuuuu u	21
<210> 577 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 577 accaaggagg caggauuuu u	21
<210> 578 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 578 ucaagssaacc cgcuccaau a	21
<210> 579 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 579
 саагсага са ииуаусиуи и 21

<210> 580
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 580
 гддусигусс усусигуигс а 21

<210> 581
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 581
 сссасаагсс гссигугсуг а 21

<210> 582
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 582
 гсиггггсуг агсиуаааа и 21

<210> 583
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 583
 гсисиагсс аггсигугсу а 21

<210> 584
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 584
 gugagggcugg gaaggggaac a 21

 <210> 585
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 585
 cccacccaag caagcagaca u 21

 <210> 586
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 586
 gcagacauiii auiuiiuggg u 21

 <210> 587
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 587
 uiugggcugcug ucsciscugc u 21

 <210> 588
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 588
 uucuagassu guuuugcuu u 21

<210> 589
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 589
 ggaggcagga uucuissau u 21

<210> 590
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 590
 ccugssaagc ucasacagca a 21

<210> 591
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 591
 aagcagasaу uuaucuuiug a 21

<210> 592
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 592
 ucuagassug uuuugcuuuu u 21

<210> 593
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 593
 gagggccacga ggucagccca a 21

 <210> 594
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 594
 ggagggccca ggaagccccc u 21

 <210> 595
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 595
 cucagccaac ccgcccacu a 21

 <210> 596
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 596
 ggcuggggaag gggaacacag a 21

 <210> 597
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

<400> 597
ccacccaagc aagcagacau u 21

<400> 598
agacauuuau cuuuuqgguc u 21

<400> 599
ggucuguccu cucuguugcc u 21

<400> 600
cuagaccugu uuugcuuuug u

<400> 601
gaggcaggau ucuucccaug a 21

$$\begin{array}{ll} \langle 210 \rangle & 602 \\ \langle 211 \rangle & 21 \end{array}$$

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 602
 ссаагсусас асагсаггаа а 21

 <210> 603
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 603
 агсагасааи иаусиуиугг а 21

 <210> 604
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 604
 гуаасиугаа гаиуиуиуи и 21

 <210> 605
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 605
 сасгаггуса гсссаассаг и 21

 <210> 606
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 606 асугуггггс аиисассаи и	21
<210> 607 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 607 гааггггаас асагассагг а	21
<210> 608 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 608 сассаагса агагасаи и	21
<210> 609 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 609 асаииаиси ииуггггисуг и	21
<210> 610 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 610 гисигиссис исигиисси и	21
<210> 611 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 611
 uagaccguuu uugcuuuuuu a 21

<210> 612
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 612
 cuuuucuggau ggcaucuagc a 21

<210> 613
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 613
 aagcucacac agcaggaacu u 21

<210> 614
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 614
 gacauuuuac uuuuuggguu u 21

<210> 615
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 615
 uuuuucuagac cuuuuuugcu u 21

<210> 616
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 616
 gggaggssag сауссасгси u 21

 <210> 617
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 617
 ссассаагга ggcaggauuc u 21

 <210> 618
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 618
 gссаагсуса саагсагга а 21

 <210> 619
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 619
 ааgggгааса сагассагга а 21

 <210> 620
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

$\langle 400 \rangle$ 620

acccaagcaa gcagacauuu a

21

 $\langle 210 \rangle$ 621

$\langle 211 \rangle$ 21

<212> PHK

<213> Искусственная последовательность

 $\langle 220 \rangle$

<221> ИСТОЧНИК

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

$\langle 400 \rangle$ 621

uuuauuuuu gggucugucc u

21

 $\langle 210 \rangle$ 622 $\langle 211 \rangle$ 21

<212> PHK

<213> Искусственная последовательность

 $\langle 220 \rangle$

<221> ИСТОЧНИК

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

 $\langle 400 \rangle$ 622

ucuguccucu cuquugccuu u

21

 $\langle 210 \rangle$ 623

$\langle 211 \rangle$ 21

<212> PHK

<213> Искусственная последовательность

 $\langle 220 \rangle$

<221> ИСТОЧНИК

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

 $\langle 400 \rangle$ 623

uuuuguaacu ugaagauuu u

21

 $\langle 210 \rangle$ 624

<211> 21

<212> PHK

<213> Искусственная последовательность

 $\langle 220 \rangle$

<221> ИСТОЧНИК

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

$\langle 400 \rangle$ 624

uucuggaugg caucuagcca a

21

<210> 625
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 625
 ugaagssaag ssisiuuiua a 21

 <210> 626
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 626
 uuauiuuuuug ggisugisssi u 21

 <210> 627
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 627
 uuuuuiagac siuuuuugsu u 21

 <210> 628
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 628
 auiasgsuii ssugisugssa u 21

 <210> 629
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 629
сассаaggag gсaggauucu u 21

<210> 630
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 630
саagсисаса саgсaggаас u 21

<210> 631
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 631
gggaасасаg ассаggaagс u 21

<210> 632
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 632
сссаaggсаag саgасаuuua u 21

<210> 633
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 633
сигиссисис игиигссииu u 21

<210> 634
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 634
 uuuguaасuu гаагааuuuu а 21

 <210> 635
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 635
 cuгgaugгca ucuagccaга а 21

 <210> 636
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 636
 agugagгcuг ggaagгgгaa а 21

 <210> 637
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 637
 аусuuuuггg ucugucssucu u 21

 <210> 638
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 638 сасиуасгси гагуасиусг а	21
<210> 639 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 639 суагассиги уиугсиуиуг и	21
<210> 640 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 640 суагассиги уиугсиуиуг и	21
<210> 641 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 641 суагассиги уиугсиуиуг и	21
<210> 642 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 642 суагассиги уиугсиуиуг и	21
<210> 643 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 643
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 644
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 644
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 645
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 645
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 646
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 646
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 647
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 647
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 648
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 648
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 649
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 649
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 650
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 650
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 651
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 651
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 652
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 652
 суагассиги уиугсуиуиг и 21

<210> 653
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 653
 суагассиги уиугсуиуиг и 21

<210> 654
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 654
 суагассиги уиугсуиуиг и 21

<210> 655
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 655
 суагассиги уиугсуиуиг и 21

<210> 656
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 656
 суагассиги уиугсуиуиг и 21

<210> 657	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 657	
суагассиги уиугсиуиуиуи у	21
<210> 658	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 658	
суагассиги уиугсиуиуиуи у	21
<210> 659	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 659	
суагассиги уиугсиуиуиуи у	21
<210> 660	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 660	
суагассиги уиугсиуиуиуи у	21
<210> 661	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:	

синтетический олигонуклеотид"

<400> 661
суагассиги uuugsuuuug u 21

<210> 662
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 662
суагассиги uuugsuuuug u 21

<210> 663
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 663
суагассиги uuugsuuuug u 21

<210> 664
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 664
суагассиги uuugsuuuug u 21

<210> 665
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 665
суагассиги uuugsuuuug u 21

<210> 666
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 666
 суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 667
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 667
 суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 668
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 668
 суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 669
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 669
 суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 670
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 670 cuagassigu uuugsiuuug u	21
<210> 671 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 671 cuagassigu uuugsiuuug u	21
<210> 672 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 672 cuagassigu uuugsiuuug u	21
<210> 673 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 673 cuagassigu uuugsiuuug u	21
<210> 674 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 674 cuagassigu uuugsiuuug u	21
<210> 675 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 675
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 676
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 676
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 677
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 677
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 678
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 678
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 679
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 679
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 680
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 680
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 681
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 681
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 682
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 682
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 683
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 683
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 684
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 684
 суагассиги уиугсууиуг и 21

<210> 685
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 685
 суагассиги уиугсууиуг и 21

<210> 686
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 686
 суагассиги уиугсууиуг и 21

<210> 687
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 687
 суагассиги уиугсууиуг и 21

<210> 688
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 688
 суагассиги уиугсууиуг и 21

<210> 689 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 689 суагассиги уиугсиуиуиуи у	21
<210> 690 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 690 суагассиги уиугсиуиуиуи у	21
<210> 691 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 691 суагассиги уиугсиуиуиуи у	21
<210> 692 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 692 суагассиги уиугсиуиуиуи у	21
<210> 693 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 693 суагассиги уиугсиуиуиуи у	21

синтетический олигонуклеотид"

<400> 693
суагассиги уиугсуиуиуиуи у 21

<210> 694
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 694
суагассиги уиугсуиуиуиуи у 21

<210> 695
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 695
суагассиги уиугсуиуиуиуи у 21

<210> 696
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 696
суагассиги уиугсуиуиуиуи у 21

<210> 697
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 697
суагассиги уиугсуиуиуиуи у 21

<210> 698
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 698
 суагассиги уиугсиуиуиуи у 21

<210> 699
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 699
 суагассиги уиугсиуиуиуи у 21

<210> 700
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 700
 суагассиги уиугсиуиуиуи у 21

<210> 701
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 701
 суагассиги уиугсиуиуиуи у 21

<210> 702
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 702 cuagassigu uuugsiuuug u	21
<210> 703 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 703 cuagassigu uuugsiuuug u	21
<210> 704 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 704 cuagassigu uuugsiuuug u	21
<210> 705 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 705 cuagassigu uuugsiuuug u	21
<210> 706 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 706 cuagassigu uuugsiuuug u	21
<210> 707 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 707
 суагассигу ииугсиииуг и 21

<210> 708
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 708
 суагассигу ииугсиииуг и 21

<210> 709
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 709
 суагассигу ииугсиииуг и 21

<210> 710
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 710
 агассигуиу игсиииуги 19

<210> 711
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 711
 агассигуиу игсиииуги 19

<210> 712
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 712
agassiguuu ugcuuuugu 19

<210> 713
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 713
agassiguuu ugcuuuugu 19

<210> 714
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 714
agassiguuu ugcuuuugu 19

<210> 715
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 715
agassiguuu ugcuuuugu 19

<210> 716
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 716
 agассигиии ugсииииги 19

<210> 717
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 717
 agассигиии ugсииииги 19

<210> 718
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 718
 agассигиии ugсииииги 19

<210> 719
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 719
 agассигиии ugсииииги 19

<210> 720
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 720
 agассигиии ugсииииги 19

<210> 721	
<211> 19	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 721	
agassiguuu ugcuuuugu	19
<210> 722	
<211> 19	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 722	
agassiguuu ugcuuuugu	19
<210> 723	
<211> 19	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 723	
agassiguuu ugcuuuugu	19
<210> 724	
<211> 19	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 724	
agassiguuu ugcuuuugu	19
<210> 725	
<211> 19	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:	

синтетический олигонуклеотид"

<400> 725
agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 726
<211> 18
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 726
gaccuguuuu gcuuuugu 18

<210> 727
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 727
саагсагаса uuuaucuuuu u 21

<210> 728
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 728
саагсагаса uuuaucuuuu u 21

<210> 729
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 729
саагсагаса uuuaucuuuu u 21

<210> 730
<211> 21

<400>	734	
саагсага саагауааааа а		21
<210>	735	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<221>	источник	
<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400>	735	
саагсага саагауааааа а		21
<210>	736	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<221>	источник	
<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400>	736	
саагсага саагауааааа а		21
<210>	737	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<221>	источник	
<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400>	737	
саагсага саагауааааа а		21
<210>	738	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<221>	источник	
<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400>	738	
саагсага саагауааааа а		21
<210>	739	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 739
 саагсагаса иииаусиуиу и 21

<210> 740
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 740
 саагсагаса иииаусиуиу и 21

<210> 741
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 741
 саагсагаса иииаусиуиу и 21

<210> 742
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 742
 саагсагаса иииаусиуиу и 21

<210> 743
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 743
 саагсагаса иииаусиуиу и 21

<210> 744
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 744
 саагсага са ииуаусиуи и 21

<210> 745
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 745
 саагсага са ииуаусиуи и 21

<210> 746
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 746
 саагсага са ииуаусиуи и 21

<210> 747
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 747
 саагсага са ииуаусиуи и 21

<210> 748
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 748
 саагсагаса ииуаусиуиу и 21

<210> 749
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 749
 саагсагаса ииуаусиуиу и 21

<210> 750
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 750
 саагсагаса ииуаусиуиу и 21

<210> 751
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 751
 саагсагаса ииуаусиуиу и 21

<210> 752
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 752
 саагсагаса ииуаусиуиу и 21

<210>	753
<211>	21
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 753
caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210>	754
<211>	21
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 754
caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210>	755
<211>	21
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 755
caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210>	756
<211>	21
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

```
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
```

<400> 756
caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210>	757
<211>	21
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

```
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
```

синтетический олигонуклеотид"

<400> 757
саагсага са uuuаусuuuu u 21

<210> 758
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 758
саагсага са uuuаусuuuu u 21

<210> 759
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 759
саагсага са uuuаусuuuu u 21

<210> 760
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 760
саагсага са uuuаусuuuu u 21

<210> 761
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 761
саагсага са uuuаусuuuu u 21

<210> 762
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 762
 саагсага са аааааааа а 21

<210> 763
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 763
 саагсага са аааааааа а 21

<210> 764
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 764
 саагсага са аааааааа а 21

<210> 765
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 765
 саагсага са аааааааа а 21

<210> 766
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 766	
саагсага саааауууу у	21
<210> 767	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 767	
саагсага саааауууу у	21
<210> 768	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 768	
саагсага саааауууу у	21
<210> 769	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 769	
саагсага саааауууу у	21
<210> 770	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 770	
саагсага саааауууу у	21
<210> 771	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 771
 саагсагаса иииаусиуиу и 21

<210> 772
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 772
 саагсагаса иииаусиуиу и 21

<210> 773
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 773
 саагсагаса иииаусиуиу и 21

<210> 774
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 774
 саагсагаса иииаусиуиу и 21

<210> 775
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 775
 саагсагаса иииаусиуиу и 21

<210> 776
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 776
 саагсагаса иииаусиуиу и 21

<210> 777
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 777
 саагсагаса иииаусиуиу и 21

<210> 778
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 778
 саагсагаса иииаусиуиу и 21

<210> 779
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 779
 саагсагаса иииаусиуиу и 21

<210> 780
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 780
 саагсага са ииуаусиуиу и 21

<210> 781
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 781
 саагсага са ииуаусиуиу и 21

<210> 782
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 782
 саагсага са ииуаусиуиу и 21

<210> 783
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 783
 саагсага са ииуаусиуиу и 21

<210> 784
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 784
 саагсага са ииуаусиуиу и 21

<210> 785
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 785
 саагсагаса ииуаусиуиу и 21

<210> 786
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 786
 саагсагаса ииуаусиуиу и 21

<210> 787
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 787
 саагсагаса ииуаусиуиу и 21

<210> 788
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 788
 саагсагаса ииуаусиуиу и 21

<210> 789
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 789
саагсага са uuuаусuuuu u 21

<210> 790
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 790
саагсага са uuuаусuuuu u 21

<210> 791
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 791
саагсага са uuuаусuuuu u 21

<210> 792
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 792
саагсага са uuuаусuuuu u 21

<210> 793
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 793
саагсага са uuuаусuuuu u 21

<210> 794
<211> 21

<400>	798	
саагсага саагауауауауа у		21
<210>	799	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<221>	источник	
<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400>	799	
саагсага саагауауауауа у		21
<210>	800	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<221>	источник	
<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400>	800	
саагсага саагауауауауа у		21
<210>	801	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<221>	источник	
<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400>	801	
саагсага саагауауауауа у		21
<210>	802	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<221>	источник	
<223>	/примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400>	802	
саагсага саагауауауауа у		21
<210>	803	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 803
 саагсагаса ииуаусиуиу и 21

<210> 804
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 804
 саагсагаса ииуаусиуиу и 21

<210> 805
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 805
 саагсагаса ииуаусиуиу и 21

<210> 806
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 806
 саагсагаса ииуаусиуиу и 21

<210> 807
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 807
 саагсагаса ииуаусиуиу и 21

<210> 808
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 808
 саагсагаса иииаусиуиу и 21

<210> 809
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 809
 саагсагаса иииаусиуиу и 21

<210> 810
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 810
 саагсагаса иииаусиуиу и 21

<210> 811
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 811
 саагсагаса иииаусиуиу и 21

<210> 812
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 812
 саагсагаса ииуаусиуиу и 21

<210> 813
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 813
 саагсагаса ииуаусиуиу и 21

<210> 814
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 814
 саагсагаса ииуаусиуиу и 21

<210> 815
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 815
 саагсагаса ииуаусиуиу и 21

<210> 816
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 816
 саагсагаса ииуаусиуиу и 21

<210> 817 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 817 суагассиги уиугсиуиуиуи у	21
<210> 818 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 818 суагассиги уиугсиуиуиуи у	21
<210> 819 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 819 суагассиги уиугсиуиуиуи у	21
<210> 820 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 820 суагассиги уиугсиуиуиуи у	21
<210> 821 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 821 суагассиги уиугсиуиуиуи у	21

синтетический олигонуклеотид"

<400> 821
суагассиги ууигсуууиг u 21

<210> 822
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 822
суагассиги ууигсуууиг u 21

<210> 823
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 823
суагассиги ууигсуууиг u 21

<210> 824
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 824
суагассиги ууигсуууиг u 21

<210> 825
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 825
суагассиги ууигсуууиг u 21

<210> 826
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 826
 суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 827
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 827
 суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 828
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 828
 суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 829
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 829
 суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 830
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 830 cuagaccigu uuugcuuuug u	21
<210> 831 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 831 cuagaccigu uuugcuuuug u	21
<210> 832 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 832 cuagaccigu uuugcuuuug u	21
<210> 833 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 833 cuagaccigu uuugcuuuug u	21
<210> 834 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 834 cuagaccigu uuugcuuuug u	21
<210> 835 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 835
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 836
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 836
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 837
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 837
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 838
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 838
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 839
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 839
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 840
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 840
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 841
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 841
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 842
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 842
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 843
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 843
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 844
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 844
 суагассигу ииугсуииуг и 21

<210> 845
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 845
 суагассигу ииугсуииуг и 21

<210> 846
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 846
 суагассигу ииугсуииуг и 21

<210> 847
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 847
 суагассигу ииугсуииуг и 21

<210> 848
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 848
 суагассигу ииугсуииуг и 21

<210> 849
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 849
суагассигу ууигсууууиг u 21

<210> 850
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 850
суагассигу ууигсууууиг u 21

<210> 851
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 851
суагассигу ууигсууууиг u 21

<210> 852
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 852
суагассигу ууигсууууиг u 21

<210> 853
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 853
cuagassugu uuugsuuuug u 21

<210> 854
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 854
cuagassugu uuugsuuuug u 21

<210> 855
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 855
cuagassugu uuugsuuuug u 21

<210> 856
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 856
agassuguuu ugssuuuug 19

<210> 857
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 857
cuagassugu uuugsuuuug u 21

<210> 858
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 858
 суагассиги уиугсиуиуиуи у 21

<210> 859
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 859
 суагассиги уиугсиуиуиуи у 21

<210> 860
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 860
 суагассиги уиугсиуиуиуи у 21

<210> 861
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 861
 суагассиги уиугсиуиуиуи у 21

<210> 862
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 862
ctagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 863
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 863
ctagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 864
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 864
cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 865
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 865
cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 866
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 866
суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 867
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 867
суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 868
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 868
суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 869
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 869
суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 870
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 870
суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 871
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 871
 суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 872
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 872
 суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 873
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 873
 суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 874
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 874
 суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 875
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 875 cuagaccugu uuugcuuuug u	21
<210> 876 <211> 20 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 876 uagaccugu uuugcuuuug	20
<210> 877 <211> 19 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 877 agaccugu uuugcuuuug	19
<210> 878 <211> 20 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 878 uagaccugu uuugcuuuug	20
<210> 879 <211> 20 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 879 uagaccugu uuugcuuuug	20
<210> 880 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 880
 cuagassigu uuugsuuuug u 21

<210> 881
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 881
 uagassigu uuugsuuuug 20

<210> 882
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 882
 agassiguuu ugguuuug 19

<210> 883
 <211> 18
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 883
 gassiguuu gsuuuug 18

<210> 884
 <211> 18
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 884
 gassiguuu gsuuuug 18

<210> 885
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 885
 agacciguuu ugcuuuugu 19

<210> 886
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 886
 uagacciguuu uugcuuuugu 20

<210> 887
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 887
 agacciguuu ugcuuuugu 19

<210> 888
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 888
 uagacciguuu uugcuuuugu 20

<210> 889
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 889
 cuagassigu uuugsuuuug u 21

<210> 890
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 890
 uagassiguu uuugsuuuugu 20

<210> 891
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 891
 agassiguuu ugusuuuugu 19

<210> 892
 <211> 22
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 892
 uscuagassig uuuuugsuuuu gu 22

<210> 893
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 893
 uuucuagassu guuuugsuuu ugu 23

<210> 894 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 894 суагассиги уиугсиуиуи у	21
<210> 895 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 895 суагассиги уиугсиуиуи у	21
<210> 896 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 896 суагассиги уиугсиуиуи у	21
<210> 897 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 897 суагассиги уиугсиуиуи у	21
<210> 898 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	

синтетический олигонуклеотид"

<400> 898
суагассиги ууигсуууиг u 21

<210> 899
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 899
суагассиги ууигсуууиг u 21

<210> 900
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 900
суагассиги ууигсуууиг u 21

<210> 901
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 901
суагассиги ууигсуууиг u 21

<210> 902
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 902
суагассиги ууигсуууиг u 21

<210> 903
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 903
 суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 904
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 904
 суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 905
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 905
 суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 906
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 906
 суагассиги уиугсуиуиуи у 21

<210> 907
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 907 cuagassigu uuugsiuuug u	21
<210> 908 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 908 cuagassigu uuugsiuuug u	21
<210> 909 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 909 cuagassigu uuugsiuuug u	21
<210> 910 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 910 cuagassigu uuugsiuuug u	21
<210> 911 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 911 cuagassigu uuugsiuuug u	21
<210> 912 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 912
caagcagaca uuaaucuuuu u

```
<210> 913  
<211> 21  
<212> РНК  
<213> Искусственная последовательность  
  
<220>  
<221> источник  
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:  
синтетический олигонуклеотид"  
  
<400> 913  
uuuuuuagac cuuuuuugcu u
```

21

```
<210> 914
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
        синтетический олигонуклеотид"

<400> 914
agaccguuuu ugcuuuuuqu
```

```
<210> 915
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
        синтетический олигонуклеотид"

<400> 915
agaccguuu ugcuuuuqu
```

```
<210> 916
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
        синтетический олигонуклеотид"

<400> 916
agaccguuuu ugcuuuuuuu
```

<210> 917
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 917
 agассигиии uгсииииugи 19

<210> 918
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 918
 agассигииии uгсииииugи 19

<210> 919
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 919
 agассигииии uгсииииugи 19

<210> 920
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 920
 суагассигии ииugсииииug и 21

<210> 921
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 921
 суагассиги уиугсуиуиг и 21

<210> 922
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 922
 суагассиги уиугсуиуиг и 21

<210> 923
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 923
 суагассиги уиугсуиуиг и 21

<210> 924
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 924
 суагассиги уиугсуиуиг и 21

<210> 925
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 925
 суагассиги уиугсуиуиг и 21

<210> 926 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 926 суагассиги уиугсиуиуиуи у	21
<210> 927 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 927 суагассиги уиугсиуиуиуи у	21
<210> 928 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 928 суагассиги уиугсиуиуиуи у	21
<210> 929 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 929 суагассиги уиугсиуиуиуи у	21
<210> 930 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:	

синтетический олигонуклеотид"

<400> 930
cuagassugu uuuguuuuug u 21

<210> 931
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 931
cuagassugu uuuguuuuug u 21

<210> 932
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 932
agassuguuu ugcuuuugu 19

<210> 933
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 933
agassuguuu ugcuuuugu 19

<210> 934
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 934
cuagassugu uuuguuuuug u 21

<210> 935
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 935
 суагассиги уиугсиуиуиуи u 21

<210> 936
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 936
 суагассиги уиугсиуиуиуи u 21

<210> 937
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 937
 суагассиги уиугсиуиуиуи u 21

<210> 938
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 938
 суагассиги уиугсиуиуиуи u 21

<210> 939
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 939 cuagaccugu uuugcuuuug u	21
<210> 940 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 940 cuagaccugu uuugcuuuug u	21
<210> 941 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 941 cuagaccugu uuugcuuuug u	21
<210> 942 <211> 21 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 942 cuagaccugu uuugctuuug u	21
<210> 943 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 943 cuagaccugu uuugcuuuug u	21

<210> 944
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 944
cuagaccugu uuugcutuug u 21

<210> 945
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 945
cuagaccugu uuugcuutug u 21

<210> 946
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 946
cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 947
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 947
 cuagassigu uuugcuutg u 21

<210> 948
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 948
 cuagassigu uuugcuuuug u 21

<210> 949
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 949
 cuagassigu uuugcuuuug u 21

<210> 950
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 950
 cuagassigu uuugcuuuug t 21

<210> 951
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 951
суагассиги ииигсииииг и 21

<210> 952
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 952
суагассиги ииигсииииг и 21

<210> 953
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 953
суагассиги ииигсииииг и 21

<210> 954
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 954
суагассиги ииигсииииг и 21

<210> 955
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 955
суагассиги ииигсииииг и 21

<210> 956
<211> 21
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 956
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 957
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 957
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 958
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 958
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 959
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 959
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 960
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 960

суагассиги уиугсууиуг u 21

<210> 961
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 961
суагассиги уиугсууиуг u 21

<210> 962
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 962
суагассиги уиугсууиуг u 21

<210> 963
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 963
суагассиги уиугсууиуг u 21

<210> 964
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 964
суагассиги уиугсууиуг u 21

<210> 965
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 965
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 966
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 966
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 967
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 967
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 968
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 968
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 969
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 969
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 970
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 970
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 971
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 971
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 972
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 972
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 973
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 973
 суагассиги уиугсиуиуи у 21

<210> 974
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 974
 суагассиги уиугсуиуиг и 21

<210> 975
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 975
 суагассиги уиугсуиуиг и 21

<210> 976
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 976
 суагассиги уиугсуиуиг и 21

<210> 977
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 977
 суагассиги уиугсуиуиг и 21

<210> 978
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 978
 суагассиги уиугсуиуиг и 21

<210> 979

```
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
```

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 979
cuagaccugu uuugcuuuug u

<210>	980
<211>	21
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

```
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
```

<400> 980
cuagaccugu uuugcuuuug u

<210>	981
<211>	21
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

```
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
```

```
<400> 981
cuagaccugu uuugcuuuug u
```

```
<210> 982
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
```

```
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
```

<400> 982
cuagaccuqu uuugcuuuug u

```
<210> 983
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
```

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 983
суагассиги уиигсуиуиг u 21

<210> 984
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 984
суагассиги уиигсуиуиг u 21

<210> 985
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 985
суагассиги уиигсуиуиг u 21

<210> 986
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 986
суагассиги уиигсуиуиг u 21

<210> 987
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 987
суагассиги уиигсуиуиг u 21

<210> 988
<211> 21
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 988
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 989
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 989
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 990
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 990
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 991
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 991
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 992
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 992

суагассиги уиугсууиуг u 21

<210> 993
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 993
суагассиги уиугсууиуг u 21

<210> 994
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 994
суагассиги уиугсууиуг u 21

<210> 995
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 995
суагассиги уиугсууиуг u 21

<210> 996
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 996
суагассиги уиугсууиуг u 21

<210> 997
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 997
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 998
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 998
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 999
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 999
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 1000
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1000
 суагассиги уиугсиуиуи и 21

<210> 1001
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1001
 суагассиги уиугиуиуиуи и 21

<210> 1002
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1002
 суагассигу ииисиииии 19

<210> 1003
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1003
 суагассигу ииисиииии 19

<210> 1004
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1004
 суагассигу ииисиииии 19

<210> 1005
 <211> 18
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1005
 суаассигуи иисиииии 18

<210> 1006
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1006
 uссиссгаагу сгсссгиссис гис 23

<210> 1007
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1007
 uscugguаg гуаиссссгг сгг 23

<210> 1008
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1008
 uscаугаагу сгасаугггг саа 23

<210> 1009
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1009
 aggаgаааса ссиссассаг гси 23

<210> 1010
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1010
 uscugаугси ггугисагг ага 23

<210> 1011

<211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1011
 agucggugac caugacccug ccc 23

<210> 1012
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1012
 uggcaguuga gcacgscgac gcu 23

<210> 1013
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1013
 uccgaauaaa cussagggcu aug 23

<210> 1014
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1014
 aguagaggca ggcaucgucc cgg 23

<210> 1015
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1015
асагсаусау ггсигсаауг сса 23

<210> 1016
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1016
уггиссисаг ггаассаггс сис 23

<210> 1017
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1017
асасссисас ссссааагс гуу 23

<210> 1018
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1018
аагсааааса гггисаагаа агу 23

<210> 1019
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1019
аусиуггига ггуаиссссг гсг 23

<210> 1020
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1020
 uссиссгауги агиссгасауг ggg 23

<210> 1021
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1021
 uаgгагаuас ассиссасса ggc 23

<210> 1022
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1022
 uсасисигиа угсиггигис uаg 23

<210> 1023
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1023
 аагиссгига ссаугассси gсс 23

<210> 1024
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1024

uuggcaguug agcacgsgca ggc

23

<210> 1025

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1025

uussgaauaa acussaggss uau

23

<210> 1026

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1026

uassasacgc ggcсаааguu ggu

23

<210> 1027

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1027

uggaucaguc ucugssucaaa suc

23

<210> 1028

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1028

assagguugg gggucaguac csg

23

<210> 1029

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1029
 agasasssис асссссаааа gсg 23

<210> 1030
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1030
 асgгауссиu ggсgсagсgg ugг 23

<210> 1031
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1031
 агиссиссис гаугагисg аса 23

<210> 1032
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1032
 uscaggaгаu асассиссас саg 23

<210> 1033
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1033
 ugгисасиси гуагсигgu гис 23

<210> 1034
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1034
ucgaagucgg ugассаугас ссу 23

<210> 1035
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1035
uuсссуuggс aguаgасас gсg 23

<210> 1036
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1036
uuссгаааа аасуссаggс суа 23

<210> 1037
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1037
аgаggуссас асаgсggсса ааg 23

<210> 1038
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1038
 aguggaucag ucucugssuc aac 23

<210> 1039
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1039
 ucugcaaaa cagcugssaa ccu 23

<210> 1040
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1040
 uagacasscu caccssaaa agc 23

<210> 1041
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1041
 ucacggauc cuugcgag cgg 23

<210> 1042
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1042
 ucaggaucu ugguaggua ucc 23

<210> 1043

<211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1043
 aggaugussuc cugauguag ucg 23

<210> 1044
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1044
 ugucuaagga auacassuc ass 23

<210> 1045
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1045
 uuucssgguu gucacucigu aug 23

<210> 1046
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1046
 ucucgauguc ggugassaug ass 23

<210> 1047
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1047
аасиссаггс сиаугагггу гсс 23

<210> 1048
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1048
ишшиссгааи ааасиссагг сси 23

<210> 1049
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1049
аагаггисса саагсггсс ааа 23

<210> 1050
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1050
аагиггауса гисисигсси саа 23

<210> 1051
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1051
агиссигсаа ааагсигсс аас 23

<210> 1052
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1052

uggscguagac accsiscassc cca

23

<210> 1053

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1053

aagacaugca ggaucsiuggu gag

23

<210> 1054

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1054

agaggagucc ucciscgaugu agu

23

<210> 1055

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1055

uggugiscuag gagaucasacc ucc

23

<210> 1056

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1056

auuuuucccggu ggucacucug uau

23

<210> 1057

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1057

uguggaagcg ggucsscguc ucc

23

<210> 1058

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1058

aaacucagcg ccuaugaggg ugc

23

<210> 1059

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1059

uggcuuuuuc gaauaaacuc sag

23

<210> 1060

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1060

aaagaggucc acacagcggc saa

23

<210> 1061

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1061
 agaaguggau sagucucugc cuc 23

<210> 1062
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1062
 asagucucugc aaaasagucg cca 23

<210> 1063
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1063
 auggcguaga sacccucacc ccc 23

<210> 1064
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1064
 ucucucagca ccaccacgua ggu 23

<210> 1065
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1065
 uggaagacau gcaggaucuu ggu 23

<210> 1066
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1066
 agasagagga gussussisg aug 23

<210> 1067
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1067
 augcuggugu cuaggaaua sac 23

<210> 1068
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1068
 usgauiuss gguiggisac sug 23

<210> 1069
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1069
 ugucugugga agcggguiss guc 23

<210> 1070
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1070
 uaaacussag gssuagagg gug 23

<210> 1071
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1071
 agcugggcuuu ucssaauaaa suc 23

<210> 1072
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1072
 uggggcaaaag aggussasac agc 23

<210> 1073
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1073
 agagaagugg aucsagucucu gcc 23

<210> 1074
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1074
 aagcguugug ggccccggsag acc 23

<210> 1075

<211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1075
 aauggcguag acasscucac ccc 23

<210> 1076
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1076
 ugguagguu uccccggcgg gca 23

<210> 1077
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1077
 aagacagag agucssucac gau 23

<210> 1078
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1078
 uaugcuggug ucuagagau asa 23

<210> 1079
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1079
augasscugc ccscgauiuc ccg 23

<210> 1080
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1080
асиugcuggc cugucugugg aag 23

<210> 1081
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1081
ааааасисса ggcсаагаg ggu 23

<210> 1082
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1082
ugaccagcac gacccagcc cuc 23

<210> 1083
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1083
aggсассаau гаугиссисс ссу 23

<210> 1084
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1084

uuggsagaga aguggaucag ucu

23

<210> 1085

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1085

aaagcguugu gggcccgga gac

23

<210> 1086

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1086

uggsaauaggc guagacaccc uca

23

<210> 1087

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1087

uuggugaggu auctccggcg ggc

23

<210> 1088

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1088

auguagucga cauggggcaa cuu

23

<210> 1089

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1089

ugguauucau csgcccgua csg

23

<210> 1090

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1090

uguaugcugg ugucuaggaг aua

23

<210> 1091

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1091

ассаугассс угсссисгаи uuc

23

<210> 1092

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1092

аааааасисс аггссиауга ggg

23

<210> 1093

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1093
 аагуиgссгг сагсггуагс саг 23

<210> 1094
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1094
 асасааагса ггугсигсаг угс 23

<210> 1095
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1095
 аусиууггса гагаагугга уса 23

<210> 1096
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1096
 асссссаааа гсгуигуггг ссс 23

<210> 1097
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1097
 ассиггсааи ггсгуагаса ссс 23

<210> 1098
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1098
 ugcussuuga cuuugcauuc cag 23

<210> 1099
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1099
 agcugggagau gagggccauc agc 23

<210> 1100
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1100
 uaagaagagg cuuaggcuca gag 23

<210> 1101
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1101
 uggugcusaа ggagggacag uug 23

<210> 1102
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1102
 agauaaaugu cugcuugcuu ggg 23

<210> 1103
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1103
 agaggacaga cссaaaagau aaa 23

<210> 1104
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1104
 aaaaaggсаа сагагаggac ага 23

<210> 1105
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1105
 аuaaaauaucu uсааguuаса aaa 23

<210> 1106
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1106
 uuaggсаuага gсагаguааа ggu 23

<210> 1107

<211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1107
 uuussugguc uguguuacccc uuc 23

<210> 1108
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1108
 aaacagagag gacagacccc aaa 23

<210> 1109
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1109
 ugagcugug ugacscugc agu 23

<210> 1110
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1110
 ugcussagag gggccggau ucc 23

<210> 1111
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1111
uggcuagaug cсауссагаа агс 23

<210> 1112
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1112
агуаагаага ггсууггсуи саг 23

<210> 1113
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1113
угсуугсууг ггугггггсуг гуг 23

<210> 1114
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1114
аагааааауг усугсуугсуи уgg 23

<210> 1115
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1115
агагаггаса гасссааааг аua 23

<210> 1116
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1116

uaaaaaggca asaagaagga sag

23

<210> 1117

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1117

aauaaaauac uusaaguac aaa

23

<210> 1118

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1118

ucuggcauag agsaaguaa agg

23

<210> 1119

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1119

aauaaauguc ugcuugcuug ggu

23

<210> 1120

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1120

ucaacagaga ggacagaccc aaa

23

<210> 1121

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1121

aguggacacg ggucsssaug cug

23

<210> 1122

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1122

ucuggcuaga ugssaussag aaa

23

<210> 1123

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1123

aaquaagaag aggsuuggcu uca

23

<210> 1124

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1124

ugucugsuug suuggguugg gcu

23

<210> 1125

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1125
 aaagaiaaaau gisugsiugc uug 23

<210> 1126
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1126
 asagaagga sagassaaa aga 23

<210> 1127
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1127
 aaagsaanaas aggusuaaga aag 23

<210> 1128
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1128
 aaagaauucu gssusuiugg ugg 23

<210> 1129
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1129
 uuaugggagc gguuuggsug aga 23

<210> 1130
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1130
aaaaagaaua augucugcuu gcu 23

<210> 1131
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1131
ugsaасаgаg aggасаgасс саа 23

<210> 1132
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1132
ucaгсасаgg сggcuugugg гуg 23

<210> 1133
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1133
auuuuaааgс uсаgссссag ссс 23

<210> 1134
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1134
 uagcacagcc uggsauagag cag 23

<210> 1135
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1135
 uguicsssiu cccagccsua cug 23

<210> 1136
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1136
 augucugsiu gsuugggugg ggc 23

<210> 1137
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1137
 асссаааага uaaaugucug siu 23

<210> 1138
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1138
 аасагаagg асагасссаа ааg 23

<210> 1139

<211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1139
 aaaagcaaaa caggcuaga aaa 23

<210> 1140
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1140
 aaugggaaga aussigssuc suu 23

<210> 1141
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1141
 uugcuugug agsuuggcag gca 23

<210> 1142
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1142
 ucaaaagaua aaugucugcu ugc 23

<210> 1143
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1143
aaaaagcaaa acaaggucuaag aaa 23

<210> 1144
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1144
uugggcugac cucguggcscu caa 23

<210> 1145
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1145
agggaacuuu cuggcassuc sac 23

<210> 1146
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1146
uaguggagcg gguuggcuga gac 23

<210> 1147
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1147
ucuguguuuu ssiuusscagc suc 23

<210> 1148
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1148

aaugucugcu ugcuuggguu ggg

23

<210> 1149

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1149

agassaaaaa gaiaaauguc ugc

23

<210> 1150

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1150

aggcaacaga gaggaacagc cca

23

<210> 1151

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1151

asaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1152

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1152

ucaugggaag aaucugssu ssu

23

<210> 1153

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1153

uuucugug ugugaguuu gca

23

<210> 1154

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1154

ucaaagaau aaauugugc uuug

23

<210> 1155

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1155

aaauaauau cuucaauua saa

23

<210> 1156

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1156

acugguugg sigassugc ggc

23

<210> 1157

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1157
 aaugguuaaa ugssssasag uga 23

<210> 1158
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1158
 ussugguug uguissssuu sss 23

<210> 1159
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1159
 aaaugugugc uugsuugggu ggg 23

<210> 1160
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1160
 asagassaa aagauaaaug usc 23

<210> 1161
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1161
 aaggsaasag agagdasaga sss 23

<210>	1162
<211>	23
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1162
uacaaaagca aaacaggucu aga 23

<210>	1163
<211>	23
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

```
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
```

<400> 1163
ugcuagaugc cauccagaaa gcu 23

<210>	1164
<211>	23
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

```
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
```

<400> 1164
aaguuccugc ugugugagcu ugg 23

<210>	1165
<211>	23
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1165
aagacccaaa agauaaaugu cug 23

<210>	1166
<211>	23
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

<220>
<221> ИСТОЧНИК

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1166
 aagcaaaaааа ggucuaаааа аgu 23

<210> 1167
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1167
 aagcguggau gсiggссссс сug 23

<210> 1168
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1168
 агаауссигс сиссиuggug гаg 23

<210> 1169
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1169
 uсссгсгиги gиgаgсиugg саg 23

<210> 1170
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1170
 uсссuggгиси gиgиuссссс uсс 23

<210> 1171

<211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1171
 uaaaugucug cuugcuuggg ugg 23

<210> 1172
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1172
 aggacagacc caaaagaaua aug 23

<210> 1173
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1173
 aaaggsaasa gaggagacg acc 23

<210> 1174
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1174
 aaaauaucuuc aaguuasaaa agc 23

<210> 1175
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1175
uuggcuagau gssaucsaga aag 23

<210> 1176
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1176
uuaagaagag gcuuggcuuc aga 23

<210> 1177
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1177
aagcacagac csaagaaua aau 23

<210> 1178
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1178
aagcaaaasa ggucaagaaa agu 23

<210> 1179
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1179
auggcacag gaagcugga ugc 23

<210> 1180
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1180
 аагаауцсуг ссиссууггу гга 23

<210> 1181
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1181
 агуиссугсу гуигугагсуу ггс 23

<210> 1182
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1182
 агсуиссугг усигугуисс ссу 23

<210> 1183
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1183
 аааааугису гсуигсуугг гуг 23

<210> 1184
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1184

aaaaggсаас агагаggаса гас

23

<210> 1185

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1185

uaaaуаусии саагуиасаа ааg

23

<210> 1186

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1186

иисггсгаg аугссаусса гаа

23

<210> 1187

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1187

иииссссиис ссагссисас иги

23

<210> 1188

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1188

аагаggасаg асссаааага uаа

23

<210> 1189

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1189
 ucgaagucac cagcguuagc gau 23

<210> 1190
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1190
 aaaaaagcaa aacagguca gaa 23

<210> 1191
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1191
 aaaaaagcaa aacagguca gaa 23

<210> 1192
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1192
 aaaaaagcaa aacagguca gaa 23

<210> 1193
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1193
 aaaaaagcaa aacagguca gaa 23

<210> 1194 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 1194 асаааагсаа аасаггусиа гаа	23
<210> 1195 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 1195 асаааагсаа аасаггусиа гаа	23
<210> 1196 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 1196 асаааагсаа аасаггусиа гаа	23
<210> 1197 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 1197 асаааагсаа аасаггусиа гаа	23
<210> 1198 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник	

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1198
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1199
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1199
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1200
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1200
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1201
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1201
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1202
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1202
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1203

<211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1203
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1204
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1204
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1205
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1205
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1206
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1206
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1207
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1207
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1208
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1208
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1209
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1209
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1210
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1210
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1211
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1211
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1212
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1212

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1213

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1213

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1214

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1214

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1215

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1215

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1216

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1216

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1217

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1217

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1218

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1218

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1219

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1219

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1220

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1220

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1221

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1221
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1222
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1222
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1223
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1223
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1224
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1224
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1225
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1225
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1226
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1226
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1227
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1227
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1228
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1228
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1229
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1229
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1230
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1230
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1231
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1231
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1232
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1232
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1233
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1233
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1234
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1234
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1235

<211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1235
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1236
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1236
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1237
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1237
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1238
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1238
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1239
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1239
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1240
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1240
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1241
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1241
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1242
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1242
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1243
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1243
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1244
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1244
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1245
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1245
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1246
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1246
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1247
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1247
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1248
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1248

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1249

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1249

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1250

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1250

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1251

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1251

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1252

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1252

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1253

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1253
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1254
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1254
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1255
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1255
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1256
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1256
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1257
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1257
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1258
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1258
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1259
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1259
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1260
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1260
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1261
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1261
 асаааагсаа аасаггусиа г 21

<210> 1262
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1262
 асаааагсаа аасаггусиа g 21

<210> 1263
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1263
 асаааагсаа аасаггусиа g 21

<210> 1264
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1264
 асаааагсаа аасаггусиа g 21

<210> 1265
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1265
 асаааагсаа аасаггусиа g 21

<210> 1266
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1266
 асаааагсаа аасаггусиа g 21

<210> 1267

<211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1267
 асаааагсаа аасаггусиа g 21

 <210> 1268
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1268
 асаааагсаа аасаггусиа g 21

 <210> 1269
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1269
 асаааагсаа аасаггусиа g 21

 <210> 1270
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1270
 асаааагсаа аасаггусиа g 21

 <210> 1271
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1271
асаааагсаа аасаггусиа г 21

<210> 1272
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1272
асаааагсаа аасаггусиа г 21

<210> 1273
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1273
асаааагсаа аасаггусиа г 21

<210> 1274
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1274
асаааагсаа аасаггусиа г 21

<210> 1275
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1275
асаааагсаа аасаггусиа г 21

<210> 1276
<211> 21
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1276

асаааагсаа аасаггисаа g

21

<210> 1277

<211> 21

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1277

асаааагсаа аасаггисаа a

21

<210> 1278

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1278

ааааагаааа аугисигсиаа gcu

23

<210> 1279

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1279

ааааагаааа аугисигсиаа gcu

23

<210> 1280

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1280

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1281

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1281

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1282

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1282

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1283

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1283

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1284

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1284

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1285

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1285
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1286
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1286
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1287
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1287
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1288
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1288
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1289
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1289
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1290
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1290
 aaaaagaaua augucugcuu gcu 23

<210> 1291
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1291
 aaaaagaaua augucugcuu gcu 23

<210> 1292
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1292
 aaaaagaaua augucugcuu gcu 23

<210> 1293
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1293
 aaaaagaaua augucugcuu gcu 23

<210> 1294
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1294
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1295
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1295
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1296
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1296
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1297
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1297
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1298
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1298
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1299

<211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1299
 ааааагаааа аугисигсуи гсу 23

<210> 1300
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1300
 ааааагаааа аугисигсуи гсу 23

<210> 1301
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1301
 ааааагаааа аугисигсуи гсу 23

<210> 1302
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1302
 ааааагаааа аугисигсуи гсу 23

<210> 1303
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1303
aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1304
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1304
aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1305
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1305
aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1306
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1306
aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1307
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1307
aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1308
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1308

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1309

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1309

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1310

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1310

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1311

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1311

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1312

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1312

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1313

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1313

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1314

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1314

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1315

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1315

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1316

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1316

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1317

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1317
 aaaaagaauaа augucugcuu gcu 23

<210> 1318
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1318
 aaaaagaauaа augucugcuu gcu 23

<210> 1319
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1319
 aaaaagaauaа augucugcuu gcu 23

<210> 1320
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1320
 aaaaagaauaа augucugcuu gcu 23

<210> 1321
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1321
 aaaaagaauaа augucugcuu gcu 23

<210> 1322
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1322
 aaaaagaaua augucugcuu gcu 23

<210> 1323
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1323
 aaaaagaaua augucugcuu gcu 23

<210> 1324
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1324
 aaaaagaaua augucugcuu gcu 23

<210> 1325
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1325
 aaaaagaaua augucugcuu gcu 23

<210> 1326
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1326
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1327
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1327
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1328
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1328
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1329
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1329
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1330
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1330
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1331

<211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1331
 ааааагаааа аугисигсуи гсу 23

 <210> 1332
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1332
 ааааагаааа аугисигсуи гсу 23

 <210> 1333
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1333
 ааааагаааа аугисигсуи гсу 23

 <210> 1334
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1334
 ааааагаааа аугисигсуи гсу 23

 <210> 1335
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1335
aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1336
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1336
aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1337
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1337
aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1338
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1338
aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1339
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1339
aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1340
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1340

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1341

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1341

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1342

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1342

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1343

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1343

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1344

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1344

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1345

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1345

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1346

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1346

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1347

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1347

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1348

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1348

aaaaagaauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1349

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1349
 aaaaagaauaа augucugcuu gcu 23

<210> 1350
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1350
 aaaaagaauaа augucugcuu gcu 23

<210> 1351
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1351
 aaaaagaauaа augucugcuu gcu 23

<210> 1352
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1352
 aaaaagaauaа augucugcuu gcu 23

<210> 1353
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1353
 aaaaagaauaа augucugcuu gcu 23

<210> 1354
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1354
aaaaagaauaа augucugcuu gcu 23

<210> 1355
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1355
aaaaagaauaа augucugcuu gcu 23

<210> 1356
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1356
aaaaagaauaа augucugcuu gcu 23

<210> 1357
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1357
aaaaagaauaа augucugcuu gcu 23

<210> 1358
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1358
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1359
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1359
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1360
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1360
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1361
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1361
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1362
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1362
 aaaaagaauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1363

<211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1363
 ааааагаааа аугисигсуи гсу 23

<210> 1364
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1364
 ааааагаааа аугисигсуи гсу 23

<210> 1365
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1365
 ааааагаааа аугисигсуи гсу 23

<210> 1366
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1366
 ааааагаааа аугисигсуи гсу 23

<210> 1367
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1367
aaaaagaaua augucugcuu gcu 23

<210> 1368
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1368
асaaaaгсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1369
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1369
асaaaaгсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1370
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1370
асaaaaгсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1371
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1371
асaaaaгсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1372
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1372

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1373

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1373

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1374

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1374

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1375

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1375

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1376

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1376

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1377

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1377

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1378

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1378

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1379

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1379

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1380

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1380

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1381

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1381
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1382
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1382
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1383
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1383
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1384
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1384
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1385
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1385
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1386 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 1386 асаааагсаа аасаггусиа гаа	23
<210> 1387 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 1387 асаааагсаа аасаггусиа гаа	23
<210> 1388 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 1388 асаааагсаа аасаггусиа гаа	23
<210> 1389 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 1389 асаааагсаа аасаггусиа гаа	23
<210> 1390 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник	

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1390
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1391
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1391
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1392
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1392
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1393
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1393
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1394
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1394
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1395

<211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1395
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1396
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1396
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1397
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1397
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1398
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1398
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1399
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1399
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1400
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1400
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1401
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1401
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1402
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1402
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1403
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1403
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1404
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1404
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1405
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1405
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1406
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1406
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1407
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1407
 асаааагсаа аасаггусиа г 21

<210> 1408
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1408

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1409

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1409

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1410

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1410

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1411

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1411

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1412

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1412

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1413

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1413
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1414
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1414
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1415
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1415
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1416
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1416
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1417
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1417
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1418 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 1418 асаааагсаа аасаггусиа гаа	23
<210> 1419 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 1419 асаааагсаа аасаггусиа гаа	23
<210> 1420 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 1420 асаааагсаа аасаггусиа гаа	23
<210> 1421 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 1421 асаааагсаа аасаггусиа гаа	23
<210> 1422 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник	

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1422
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1423
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1423
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1424
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1424
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1425
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1425
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1426
 <211> 22
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1426
 асаааагсаа аасаггусиа га 22

<210> 1427

<211> 22
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1427
 асаааагсаа аасаггусиа га 22

<210> 1428
 <211> 22
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1428
 асаааагсаа аасаггусиа га 22

<210> 1429
 <211> 22
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1429
 асаааагсаа аасаггусиа га 22

<210> 1430
 <211> 22
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1430
 асаааагсаа аасаггусиа га 22

<210> 1431
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1431
асаааагсаа аасаггусиа g 21

<210> 1432
<211> 20
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1432
асаааагсаа аасаггусиа 20

<210> 1433
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1433
асаааагсаа аасаггуси 19

<210> 1434
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1434
асаааагсаа аасаггуси 19

<210> 1435
<211> 20
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1435
асаааагсаа аасаггусиа 20

<210> 1436
<211> 20
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1436
 асаааагсаа аасаггусиа 20

<210> 1437
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1437
 асаааагсаа аасаггусиа 20

<210> 1438
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1438
 асаааагсаа аасаггусиа g 21

<210> 1439
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1439
 асаааагсаа аасаггусиа g 21

<210> 1440
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1440

асaaaaаgсаа аасaggусуа g

21

<210> 1441

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1441

асaaaaаgсаа аасaggусуа гаа

23

<210> 1442

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1442

асaaaaаgсаа аасaggусуа гаа

23

<210> 1443

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1443

асaaaaаgсаа аасaggусуа гаа

23

<210> 1444

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1444

асaaaaаgсаа аасaggусуа гаа

23

<210> 1445

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1445
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1446
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1446
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1447
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1447
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1448
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1448
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1449
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1449
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1450 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 1450 асаааагсаа аасаггусиа гаа	23
<210> 1451 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 1451 асаааагсаа аасаггусиа гаа	23
<210> 1452 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 1452 асаааагсаа аасаггусиа гаа	23
<210> 1453 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид" <400> 1453 асаааагсаа аасаггусиа гаа	23
<210> 1454 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность <220> <221> источник	

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1454
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1455
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1455
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1456
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1456
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1457
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1457
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1458
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1458
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1459

<211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1459
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1460
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1460
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1461
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1461
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1462
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1462
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1463
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1463
aaaaagaaua augucugcuu gcu 23

<210> 1464
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1464
aagcaaaaasa ggucuagaaa agu 23

<210> 1465
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1465
asaaaaagсаа аасаggucua g 21

<210> 1466
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1466
asaaaaagсаа аасаggucua g 21

<210> 1467
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1467
asaaaaagсаа аасаggucua g 21

<210> 1468
<211> 21
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1468
 асаааагсаа аасаггусиа г 21

<210> 1469
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1469
 асаааагсаа аасаггусиа г 21

<210> 1470
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1470
 асаааагсаа аасаггусиа г 21

<210> 1471
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1471
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1472
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1472

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1473

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1473

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1474

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1474

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1475

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1475

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1476

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1476

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1477

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1477
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1478
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1478
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1479
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1479
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1480
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1480
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1481
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1481
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1482
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1482
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1483
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1483
 асаааагсаа аасаггусиа г 21

<210> 1484
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1484
 асаааагсаа аасаггусиа г 21

<210> 1485
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1485
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1486
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1486
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1487
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1487
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1488
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1488
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1489
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1489
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1490
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1490
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1491

<211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1491
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

 <210> 1492
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1492
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

 <210> 1493
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1493
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

 <210> 1494
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1494
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

 <210> 1495
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1495
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1496
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1496
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1497
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1497
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1498
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1498
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1499
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1499
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1500
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1500

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1501

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1501

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1502

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1502

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1503

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1503

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1504

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1504

асaaaaаgсаа аасaggусуа гаа

23

<210> 1505

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1505

асaaaaаgсаа аасaggусуа гаа

23

<210> 1506

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1506

асaaaaаgсаа аасaggусуа гаа

23

<210> 1507

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1507

асaaaaаgсаа аасaggусуа гаа

23

<210> 1508

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1508

асaaaaаgсаа аасaggусуа гаа

23

<210> 1509

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1509
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1510
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1510
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1511
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1511
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1512
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1512
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1513
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1513
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1514
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1514
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1515
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1515
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1516
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1516
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1517
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1517
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1518
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1518
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1519
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1519
 асааааасааа асагусиааа 20

<210> 1520
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1520
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1521
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1521
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1522
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1522
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1523

<211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1523
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1524
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1524
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1525
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1525
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1526
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1526
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1527
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1527
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1528
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1528
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1529
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1529
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1530
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1530
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1531
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1531
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1532
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1532

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1533

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1533

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1534

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1534

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1535

<211> 22

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1535

асаааагсаа аасаггусиа га

22

<210> 1536

<211> 22

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1536

асaaaaаgсаа аасaggусуа га 22

<210> 1537
<211> 22
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1537
асaaaaаgсаа аасaggусуа га 22

<210> 1538
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1538
асaaaaаgсаа аасaggусуа гаа 23

<210> 1539
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1539
асaaaaаgсаа аасaggусуа гаа 23

<210> 1540
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1540
асaaaaаgсаа аасaggусуа гаа 23

<210> 1541
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1541
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1542
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1542
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1543
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1543
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1544
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1544
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1545
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1545
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1546
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1546
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1547
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1547
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1548
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1548
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1549
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1549
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1550
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1550
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1551
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1551
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1552
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1552
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1553
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1553
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1554
 <211> 22
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1554
 асаааасааа аасаггусиаг аа 22

<210> 1555

<211> 20
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1555
 асаааасааа асагисааа 20

<210> 1556
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1556
 асаааасааа асагисааа 20

<210> 1557
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1557
 суагассиги уиугсиуиуг u 21

<210> 1558
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1558
 суагассиги уиугсиуиуг u 21

<210> 1559
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1559
суагассиги уиигсуиуиг u 21

<210> 1560
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1560
суагассиги уиигсуиуиг u 21

<210> 1561
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1561
суагассиги уиигсуиуиг u 21

<210> 1562
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1562
суагассиги уиигсуиуиг u 21

<210> 1563
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1563
суагассиги уиигсуиуиг u 21

<210> 1564
<211> 21
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1564
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1565
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1565
 caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 1566
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1566
 uuuuuagac cuuuuuugcu u 21

<210> 1567
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1567
 aaaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1568
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1568

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1569

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1569

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1570

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1570

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1571

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1571

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1572

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1572

асaaaaгсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1573

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1573
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1574
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1574
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1575
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1575
 ааааагаааа аугусигсуи гсу 23

<210> 1576
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1576
 аагсааааса ггусиагааа агу 23

<210> 1577
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1577
 суагассигу ууугсууууг у 21

<210> 1578
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1578
 суагассиги ууигсуууиг а 21

<210> 1579
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1579
 гуагассиги ууигсуууиг у 21

<210> 1580
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1580
 гаагассиги ууигсуууиг у 21

<210> 1581
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1581
 гауагассиги ууигсуууиг у 21

<210> 1582
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1582
 gaugassugu uuugsuuuug u 21

<210> 1583
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1583
 саусассугу uuugsuuuug u 21

<210> 1584
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1584
 суусиссугу uuugsuuuug u 21

<210> 1585
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1585
 суасиссугу uuugsuuuug u 21

<210> 1586
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1586
 суагассугу uuugsuuuug u 21

<210> 1587

```
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
```

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

```
<400> 1587
cuagaccugu uuugcuuuug u
```

<210>	1588
<211>	21
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

```
<400> 1588
cuagaccugu uuugcuuuug u
```

<210>	1589
<211>	21
<212>	РНК
<213>	Искусственная последовательность

```
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
        синтетический олигонуклеотид"
```

<400> 1589
cuagaccugu uuugcuuuug u

```
<210> 1590
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
```

```
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
```

<400> 1590
cuagaccugu uuugcuuuug u

```
<210> 1591
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
```

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1591
суагассиги уиигсуиуиг u 21

<210> 1592
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1592
суагассиги уиигсуиуиг u 21

<210> 1593
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1593
суагассиги уиигсуиуиг u 21

<210> 1594
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1594
суагассиги уиигсуиуиг u 21

<210> 1595
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1595
суагассиги уиигсуиуиг u 21

<210> 1596
<211> 21
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1596

cuagassugu uuugsuuuug u

21

<210> 1597

<211> 21

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1597

cuagassugu uuugsuuuug u

21

<210> 1598

<211> 21

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1598

cuagassugu uuugsuuuug u

21

<210> 1599

<211> 21

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1599

cuagassugu uuugsuuuug u

21

<210> 1600

<211> 21

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1600

суагассиги уиугсууиуг u 21

<210> 1601
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1601
суагассиги уиугсууиуг u 21

<210> 1602
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1602
суагассиги уиугсууиуг u 21

<210> 1603
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1603
суагассиги уиугсууиуг u 21

<210> 1604
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1604
суагассиги уиугсууиуг u 21

<210> 1605
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1605
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1606
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1606
 усаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1607
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1607
 асаааагсаа аасаггусиа суу 23

<210> 1608
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1608
 асаааагсаа аасаггусуу суу 23

<210> 1609
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1609
 асаааагсаа аасаггусау суу 23

<210> 1610
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1610
 асаааагсаа аасаггусаа саа 23

<210> 1611
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1611
 асаааагсаа аасаггугаа гаа 23

<210> 1612
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1612
 асаааагсаа аасаггагаа гаа 23

<210> 1613
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1613
 асаааагсаа аасагсагаа гаа 23

<210> 1614
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1614
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1615
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1615
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1616
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1616
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1617
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1617
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1618
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1618
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1619

<211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1619
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1620
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1620
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1621
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1621
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1622
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1622
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1623
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1623
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1624
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1624
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1625
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1625
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1626
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1626
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1627
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1627
асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1628
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1628

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1629

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1629

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1630

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1630

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1631

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1631

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1632

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1632

асаааагсаа аасаггусиа гаа

23

<210> 1633
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1633
суагассиги уиугсиуиуг и 21

<210> 1634
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1634
суагассиги уиугсиуиуг и 21

<210> 1635
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1635
суагассиги уиугсиуиуг и 21

<210> 1636
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1636
суагассиги уиугсиуиуг и 21

<210> 1637
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1637
 суагассигу ииугсиииуг и 21

<210> 1638
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1638
 суагассигу ииугсиииуг и 21

<210> 1639
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1639
 суагассигу ииугсиииуг и 21

<210> 1640
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1640
 агассигуии угсиииуги 19

<210> 1641
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1641
 агассигуии угсиииуги 19

<210> 1642
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1642
 суагассиги uuugsuuuug u 21

 <210> 1643
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1643
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

 <210> 1644
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1644
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

 <210> 1645
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1645
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

 <210> 1646
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1646
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1647
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1647
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1648
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1648
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1649
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1649
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1650
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1650
 асаааагсаа аасаггусиа г 21

<210> 1651

<211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1651
 асаааагсаа аасаггусиа g 21

 <210> 1652
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1652
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

 <210> 1653
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1653
 суагассиги уиугсиуиуг u 21

 <210> 1654
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1654
 суагассиги уиугсиуиуг u 21

 <210> 1655
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1655
cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1656
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1656
cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1657
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1657
cuagaccugu tuugcuuuug u 21

<210> 1658
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1658
cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1659
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1659
asaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1660
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1660
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1661
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1661
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1662
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1662
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1663
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1663
 асаааагсаа аасаггусиа гаа 23

<210> 1664
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 1664 асаааагсаа аасаггусиа гаа	23
<210> 1665 <211> 21 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 1665 суагассугу туугсуууу гу	21
<210> 1666 <211> 23 <212> РНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид"	
<400> 1666 асаааагсаа аасаггусиа гаа	23

Формула изобретения

1. Двухцепочечное средство для RNAi, способное ингибировать экспрессию пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9) в клетке, где указанное двухцепочечное средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где указанная антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части мРНК, кодирующей PCSK9, где каждая нить составляет в длину от примерно 14 до примерно 30 нуклеотидов, где указанное двухцепочечное средство для RNAi представлено формулой (III):

$$\begin{array}{ll} \text{смысловая:} & 5' \text{ } p_r \text{ } -N_a \text{ } -(X \text{ } X \text{ } X)_i \text{ } -N_b \text{ } -Y \text{ } Y \text{ } Y \text{ } -N_b \text{ } -(Z \text{ } Z \text{ } Z)_j \text{ } -N_a \text{ } -p_q \text{ } 3' \\ \text{антисмысловая:} & 3' \text{ } p_r' \text{ } -N_a' \text{ } -(X'X'X')_k \text{ } -N_b' \text{ } -Y'Y'Y' \text{ } -N_b' \text{ } -(Z'Z'Z')_l \text{ } -N_a' \text{ } -p_q' \text{ } 5' \end{array} \quad (\text{III}),$$

где

каждая из i , j , k и l независимо равняется 0 или 1;

каждая из p_r , p_r' , q и q' независимо равняется 0-6;

каждая N_a и N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два модифицированных различными способами нуклеотида;

каждая N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации;

каждая p_r , p_r' , q и q' , каждая из которых может присутствовать или отсутствовать, независимо представляет собой выступающий нуклеотид;

каждая из XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов;

модификации N_b отличаются от модификации Y, а модификации N_b' отличаются от модификации Y'; и

где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом.

2. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где i равняется 0; j равняется 0; i равняется 1; j равняется 1; как i , так и j равняются 0; или как i , так и j равняются 1.

3. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где k равняется 0; l равняется 0; k равняется 1; l равняется 1; как k , так и l равняется 0; или как k , так и l равняется 1.

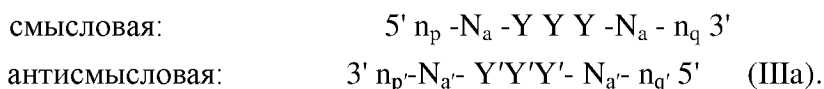
4. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где XXX комплементарен X'X'X', YYY комплементарен Y'Y'Y', и ZZZ комплементарен Z'Z'Z'.

5. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где мотив YYY находится в сайте расщепления смысловой нити или рядом с ним.

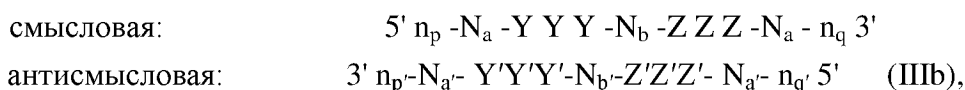
6. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где мотив Y'Y'Y' находится в 11, 12 и 13 положениях антисмысловой нити от 5'-конца.

7. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 6, где Y' представляет собой 2'-О-метил.

8. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где формула (III) представлена формулой (IIIa):

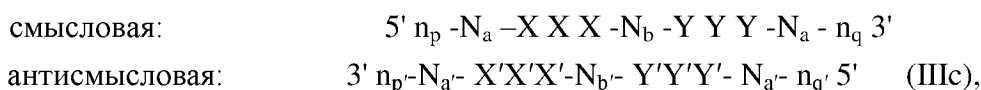


9. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где формула (III) представлена формулой (IIIb):



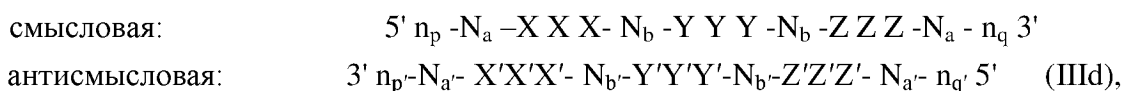
где каждая N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 1-5 модифицированных нуклеотидов.

10. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где формула (III) представлена формулой (IIIc):



где каждая N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 1-5 модифицированных нуклеотидов.

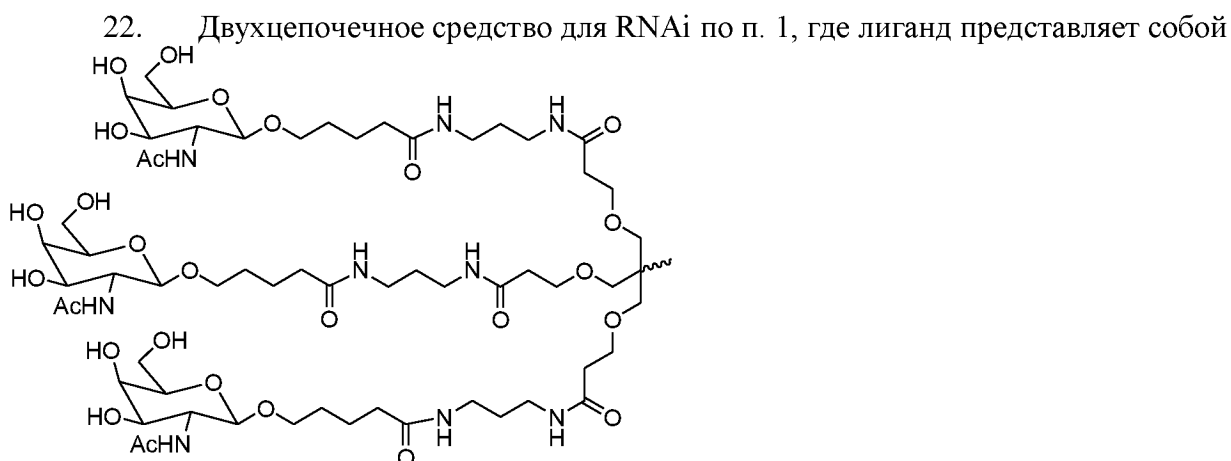
11. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где формула (III) представлена формулой (IIIId):



где каждая N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 1-5 модифицированных нуклеотидов, и каждая N_a и N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-10 модифицированных нуклеотидов.

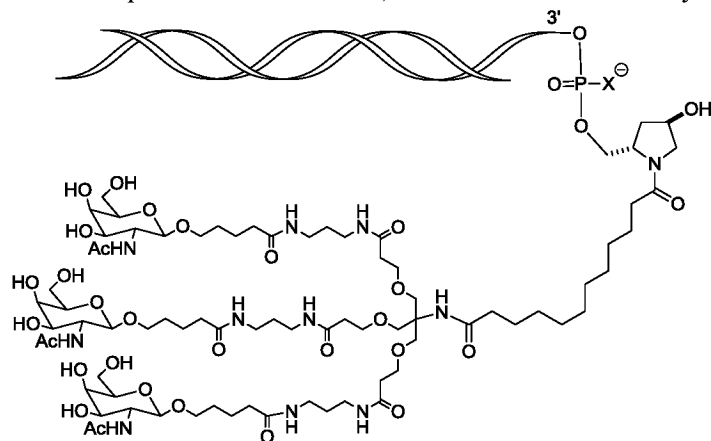
12. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где двухцепочечный участок составляет в длину 15-30 пар нуклеотидов.

13. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 12, где двухцепочечный участок составляет в длину 17-23 пары нуклеотидов.
14. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 12, где двухцепочечный участок составляет в длину 17-25 пар нуклеотидов.
15. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 12, где двухцепочечный участок составляет в длину 23-27 пар нуклеотидов.
16. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 12, где двухцепочечный участок составляет в длину 19-21 пару нуклеотидов.
17. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 12, где двухцепочечный участок составляет в длину 21-23 пары нуклеотидов.
18. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где каждая нить содержит 15-30 нуклеотидов.
19. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где модификации нуклеотидов выбраны из группы, состоящей из LNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтила, 2'-О-алкила, 2'-О-аллила, 2'-С-аллила, 2'-фтора, 2'-дезоксиде, 2'-гидроксила и их комбинаций.
20. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 19, где модификации нуклеотидов представляют собой 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификации.
21. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где лигандом является одно или несколько производных GalNAc, присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.



23. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где лиганд присоединен к 3'-концу смысловой нити.

24. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 23, где средство для RNAi конъюгировано с лигандом, как показано на следующей схеме:



где X представляет собой O или S.

25. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где указанное средство дополнительно содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь.

26. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 25, где фосфотиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 3'-конце одной нити.

27. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 26, где указанная нить является антисмысловой нитью.

28. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 26, где указанная нить является смысловой нитью.

29. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 25, где фосфотиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 5'-конце одной нити.

30. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 29, где указанная нить является антисмысловой нитью.

31. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 29, где указанная нить является смысловой нитью.

32. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 25, где фосфотиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится как на 5'-, так и на 3'-конце одной нити.
33. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 32, где указанная нить является антисмысловой нитью.
34. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где пара оснований в 1 положении 5'-конца антисмысловой нити дуплекса является парой оснований AU.
35. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где нуклеотиды Y имеют 2'-фтор-модификацию.
36. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где нуклеотиды Y' имеют 2'-О-метил-модификацию.
37. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где $p' > 0$.
38. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где $p' = 2$.
39. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 38, где $q' = 0$, $p = 0$, $q = 0$, а выступающие нуклеотиды p' комплементарны целевой мРНК.
40. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 38, где $q' = 0$, $p = 0$, $q = 0$, а выступающие нуклеотиды p' не комплементарны целевой мРНК.
41. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 28, где смысловая нить содержит в общей сложности 21 нуклеотид, а антисмысловая нить содержит в общей сложности 23 нуклеотида.
42. Двухцепочечное средство для RNAi по любому из пп. 37-41, где по меньшей мере один p_r' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи.
43. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 42, где все p_r' связаны с соседними нуклеотидами посредством фосфотиоатных связей.
44. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где указанное средство для RNAi выбрано из группы средств для RNAi, перечисленных в таблице 1, таблице 2, таблице 9, таблице 10, таблице 12 и на фигуре 12A.

45. Двухцепочечное средство для RNAi по п. 1, где указанное средство для RNAi выбрано из группы, состоящей из AD-53815, AD-56663, AD-56658, AD-56676, AD-56666, AD-57928 и AD-60212.

46. Двухцепочечное средство для RNAi, способное ингибировать экспрессию пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9) в клетке, где указанное двухцепочечное средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где указанная антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части мРНК, кодирующей PCSK9, где каждая нить составляет в длину от примерно 14 до примерно 30 нуклеотидов, где указанное двухцепочечное средство для RNAi представлено формулой (III):

$$\begin{array}{ll} \text{смысловая:} & 5' n_p - N_a - (X X X)_i - N_b - Y Y Y - N_b - (Z Z Z)_j - N_a - n_q 3' \\ \text{антисмысловая:} & 3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' 5' \end{array} \quad (\text{III}),$$

где

каждая из i, j, k и l независимо равняется 0 или 1;

каждая из p, p', q и q' независимо равняется 0-6;

каждая N_a и N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два модифицированных различными способами нуклеотида;

каждая N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации;

каждая n_p, n_p', n_q и n_q' , каждая из которых может присутствовать или отсутствовать, независимо представляет собой выступающий нуклеотид;

каждая из XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификациями;

модификации N_b отличаются от модификации Y, а модификации N_b' отличаются от модификации Y'; и

где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом.

47. Двухцепочечное средство для RNAi, способное ингибировать экспрессию пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9) в клетке, где указанное двухцепочечное средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где указанная антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части мРНК, кодирующей PCSK9, где каждая нить составляет в длину от примерно 14 до примерно 30 нуклеотидов, где указанное двухцепочечное средство для RNAi представлено формулой (III):

$$\text{смысловая:} \quad 5' n_p - N_a - (X X X)_i - N_b - Y Y Y - N_b - (Z Z Z)_j - N_a - n_q 3'$$

антисмысловая: $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' 5'$ (III),

где

каждая из i, j, k и l независимо равняется 0 или 1;

каждая n_p, n_q и n_q' , каждая из которых может присутствовать или отсутствовать, независимо представляет собой выступающий нуклеотид;

каждая из p, q и q' независимо равняется 0-6;

$n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи;

каждая N_a и N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два модифицированных различными способами нуклеотида;

каждая N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации;

каждая из XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификациями;

модификации N_b отличаются от модификации Y, а модификации N_b' отличаются от модификации Y'; и

где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом.

48. Двухцепочечное средство для RNAi, способное ингибировать экспрессию пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9) в клетке, где указанное двухцепочечное средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где указанная антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части мРНК, кодирующей PCSK9, где каждая нить составляет в длину от примерно 14 до примерно 30 нуклеотидов, где указанное двухцепочечное средство для RNAi представлено формулой (III):

смысловая: $5' n_p - N_a - (X X X)_i - N_b - Y Y Y - N_b - (Z Z Z)_j - N_a - n_q 3'$

антисмысловая: $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' 5'$ (III),

где

каждая из i, j, k и l независимо равняется 0 или 1;

каждая n_p, n_q и n_q' , каждая из которых может присутствовать или отсутствовать, независимо представляет собой выступающий нуклеотид;

каждая из p, q и q' независимо равняется 0-6;

$n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи;

каждая N_a и N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые либо модифицированы,

либо не модифицированы, или их комбинации, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два модифицированных различными способами нуклеотида;

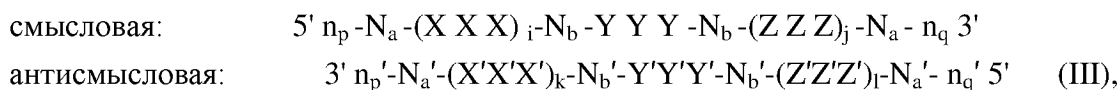
каждая N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации;

каждая из XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификациями;

модификации N_b отличаются от модификации Y, а модификации N_b' отличаются от модификации Y'; и

где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом, где лигандом является одно или несколько производных GalNAc, присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

49. Двухцепочечное средство для RNAi, способное ингибировать экспрессию пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9) в клетке, где указанное двухцепочечное средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где указанная антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части мРНК, кодирующей PCSK9, где каждая нить составляет в длину от примерно 14 до примерно 30 нуклеотидов, где указанное двухцепочечное средство для RNAi представлено формулой (III):



где

каждая из i, j, k и l независимо равняется 0 или 1;

каждая n_p , n_q и n_q' , каждая из которых может присутствовать или отсутствовать, независимо представляет собой выступающий нуклеотид;

каждая из p, q и q' независимо равняется 0-6;

$n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи;

каждая N_a и N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два модифицированных различными способами нуклеотида;

каждая N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации;

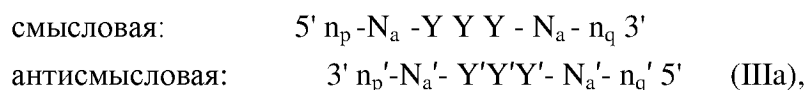
каждая из XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификациями;

модификации N_b отличаются от модификации Y , а модификации N_b' отличаются от модификации Y' ;

где смысловая нить содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную связь; и

где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом, где лигандом является одно или несколько производных GalNAc, присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

50. Двухцепочечное средство для RNAi, способное ингибировать экспрессию пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9) в клетке, где указанное двухцепочечное средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где указанная антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части мРНК, кодирующей PCSK9, где каждая нить составляет в длину от примерно 14 до примерно 30 нуклеотидов, где указанное двухцепочечное средство для RNAi представлено формулой (III):



где

каждая n_p , n_q и n_q' , каждая из которых может присутствовать или отсутствовать, независимо представляет собой выступающий нуклеотид;

каждая из p , q и q' независимо равняется 0-6;

$n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи;

каждая N_a и N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые либо модифицированы, либо не модифицированы, или их комбинации, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два модифицированных различными способами нуклеотида;

каждая из YYY и $Y'Y'Y'$ независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификациями;

где смысловая нить содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную связь; и

где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом, где лигандом является одно или несколько производных GalNAc, присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

51. Средство для RNAi, выбранное из группы средств для RNAi, перечисленных в таблице 1, таблице 2, таблице 9, таблице 10, таблице 12 и на фигуре 12A.

52. Клетка, содержащая двухцепочечное средство для RNAi по любому из пп. 1 и 46-51.

53. Фармацевтическая композиция, содержащая двухцепочечное средство для RNAi по любому из пп. 1 и 46-51.

54. Фармацевтическая композиция по п. 53, отличающаяся тем, что средство для RNAi вводится в небуферном растворе.

55. Фармацевтическая композиция по п. 54, отличающаяся тем, что указанный небуферный раствор представляет собой физиологический раствор или воду.

56. Фармацевтическая композиция по п. 53, отличающаяся тем, что указанная siRNA вводится с буферным раствором.

57. Фармацевтическая композиция по п. 56, отличающаяся тем, что указанный буферный раствор содержит ацетат, цитрат, проламин, карбонат или фосфат или любую их комбинацию.

58. Фармацевтическая композиция по п. 57, отличающаяся тем, что указанный буферный раствор представляет собой забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS).

59. Способ ингибирования экспрессии PCSK9 в клетке, при этом способ включает:

(a) приведение клетки в контакт с двухцепочечным средством для RNAi по любому из пп. 1 и 46-51 или фармацевтической композицией по любому из пп. 53-58 и

(b) поддержание клетки, полученной на стадии (a), в течение времени, достаточного для обеспечения расщепления мРНК-транскрипта гена PCSK9, ингибируя, таким образом, экспрессию гена PCSK9 в клетке.

60. Способ по п. 59, отличающийся тем, что указанная клетка находится в субъекте.

61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что субъектом является человек.

62. Способ по любому из пп. 59-61, отличающийся тем, что экспрессию PCSK9 ингибируют по меньшей мере примерно на 30%.

63. Способ лечения субъекта с нарушением, опосредованным экспрессией PCSK9, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества двухцепочечного средства для RNAi по любому из пп. 1 и 46-51 или фармацевтической композиции по любому из пп. 53-58, таким образом, осуществляя лечение указанного субъекта.

64. Способ по п. 63, отличающийся тем, что субъектом является человек.
65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что у человека имеется гиперхолестеринемия.
66. Способ по п. 63, отличающийся тем, что двухцепочечное средство для RNAi вводят в дозе от примерно 0,01 мг/кг до примерно 10 мг/кг или от примерно 0,5 мг/кг до примерно 50 мг/кг.
67. Способ по п. 66, отличающийся тем, что двухцепочечное средство для RNAi вводят в дозе от примерно 10 мг/кг до примерно 30 мг/кг.
68. Способ по п. 66, отличающийся тем, что двухцепочечное средство для RNAi вводят подкожно.
69. Способ по п. 66, отличающийся тем, что двухцепочечное средство для RNAi вводят внутривенно.
70. Способ по п. 66, отличающийся тем, что указанное средство для RNAi вводят двумя или более дозами.
71. Способ по п. 70, отличающийся тем, что указанное средство для RNAi вводят в режиме дозирования, который включает фазу насыщения с последующей фазой поддержания,
где фаза насыщения включает введение дозы 2 мг/кг, 1 мг/кг или 0,5 мг/кг пять раз в неделю, и
где фаза поддержания включает введение дозы 2 мг/кг, 1 мг/кг или 0,5 мг/кг один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели, один раз в месяц, один раз каждые два месяца, один раз каждые три месяца, один раз каждые четыре месяца, один раз каждые пять месяцев или один раз каждые шесть месяцев.
72. Способ по п. 70, отличающийся тем, что указанное средство для RNAi вводят с интервалами, выбранными из группы, состоящей из одного раза примерно каждые 12 часов, одного раза примерно каждые 24 часа, одного раза примерно каждые 48 часов, одного раза примерно каждые 72 часа и одного раза примерно каждые 96 часов.
73. Способ лечения гиперхолестеринемии у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества двухцепочечного средства для RNAi

по любому из пп. 1 и 46-51 или фармацевтической композиции по любому из пп. 53-58, таким образом, осуществляя лечение указанного субъекта.

74. Способ по п. 73, отличающийся тем, что субъектом является примат или грызун.

75. Способ по п. 73, отличающийся тем, что субъектом является человек.

76. Способ по п. 73, отличающийся тем, что двухцепочечное средство для RNAi вводят в дозе от примерно 0,01 мг/кг до примерно 10 мг/кг или от примерно 0,5 мг/кг до примерно 50 мг/кг.

77. Способ по п. 73, отличающийся тем, что двухцепочечное средство для RNAi вводят в дозе от примерно 10 мг/кг до примерно 30 мг/кг.

78. Способ по п. 73, отличающийся тем, что указанное средство для RNAi вводят двумя или более дозами.

79. Способ по п. 73, отличающийся тем, что указанное средство для RNAi вводят в режиме дозирования, который включает фазу насыщения с последующей фазой поддержания,

где фаза насыщения включает введение дозы 2 мг/кг, 1 мг/кг или 0,5 мг/кг пять раз в неделю, и

где фаза поддержания включает введение дозы 2 мг/кг, 1 мг/кг или 0,5 мг/кг один раз, два раза или три раза в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели, один раз в месяц, один раз каждые два месяца, один раз каждые три месяца, один раз каждые четыре месяца, один раз каждые пять месяцев или один раз каждые шесть месяцев.

80. Способ по п. 73, отличающийся тем, что указанное средство для RNAi вводят с интервалами, выбранными из группы, состоящей из одного раза примерно каждые 12 часов, одного раза примерно каждые 24 часа, одного раза примерно каждые 48 часов, одного раза примерно каждые 72 часа и одного раза примерно каждые 96 часов.

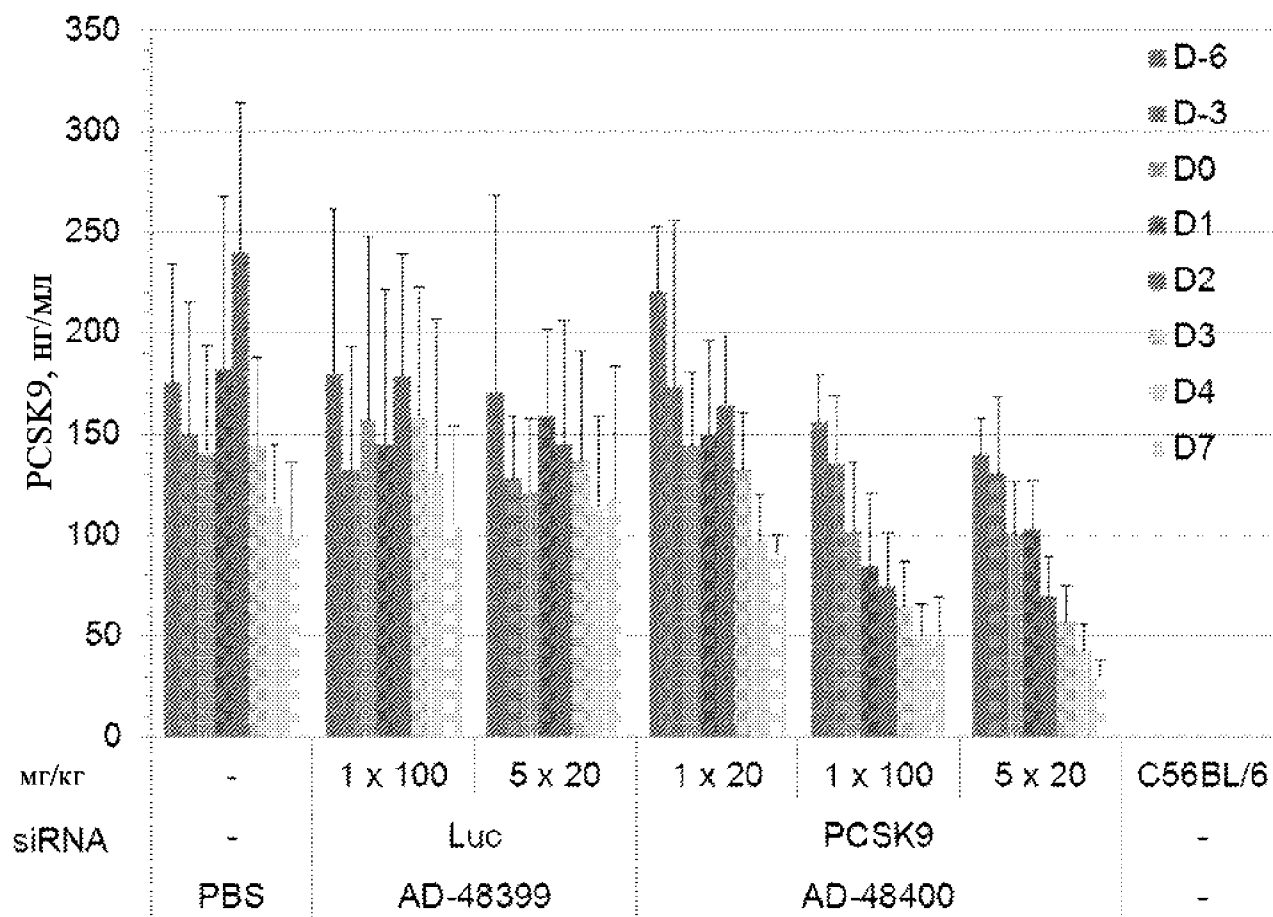
81. Способ по п. 73, отличающийся тем, что двухцепочечное средство для RNAi вводят подкожно.

82. Способ по п. 73, отличающийся тем, что двухцепочечное средство для RNAi вводят внутривенно.

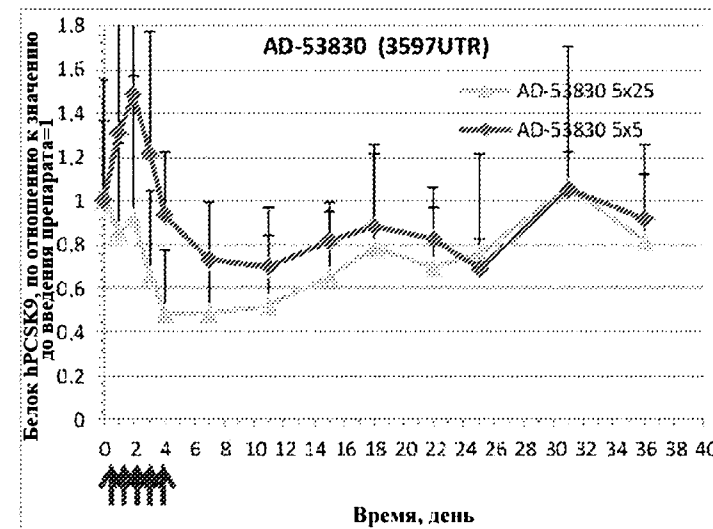
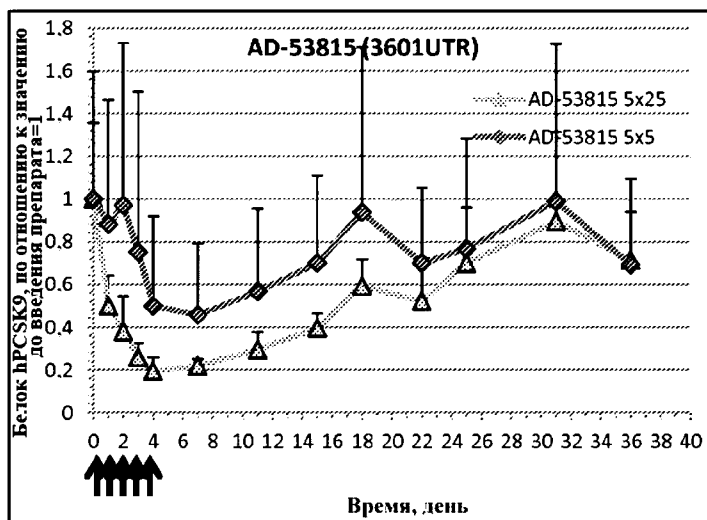
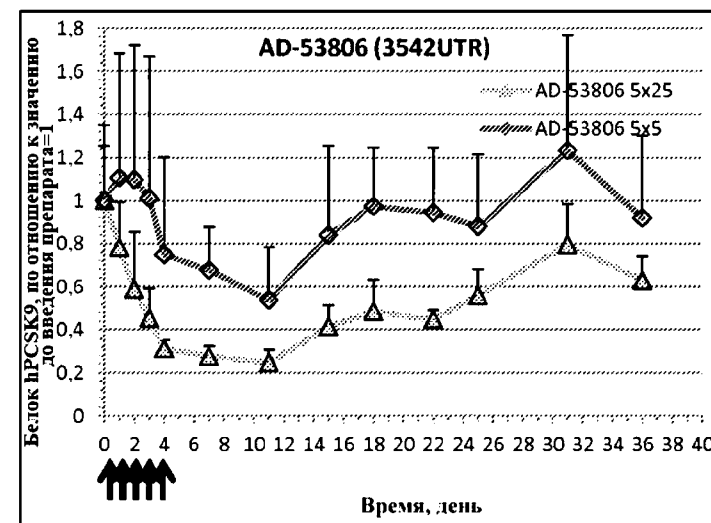
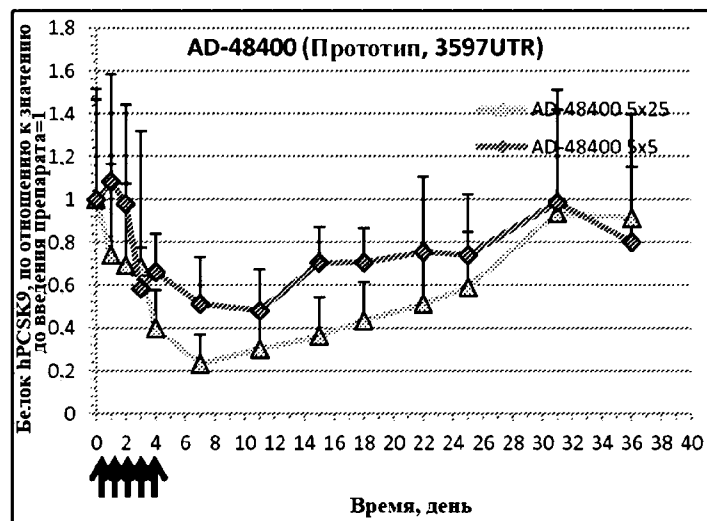
83. Способ по п. 73, дополнительно включающий определение LDLR-генотипа или -фенотипа субъекта.

84. Способ по п. 73, отличающийся тем, что введение приводит к снижению уровня сывороточного холестерина у субъекта.

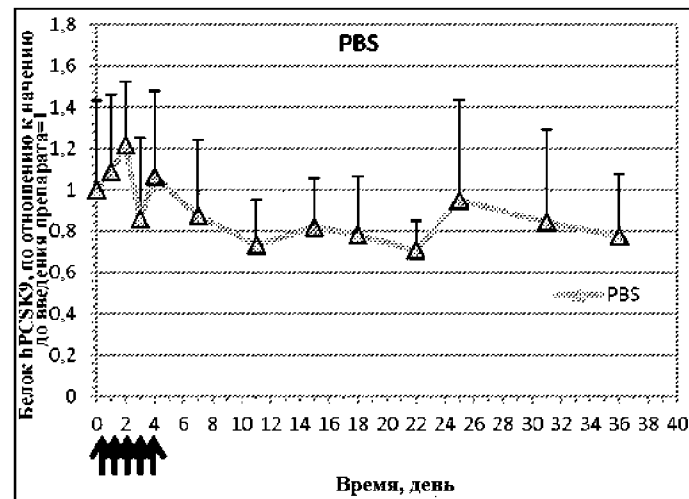
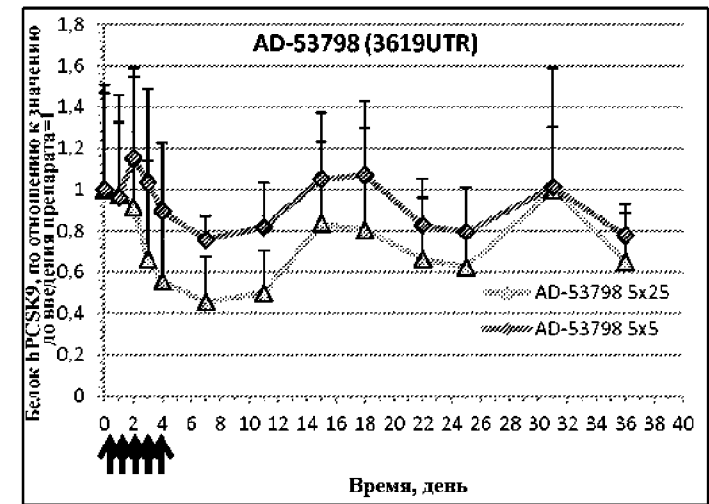
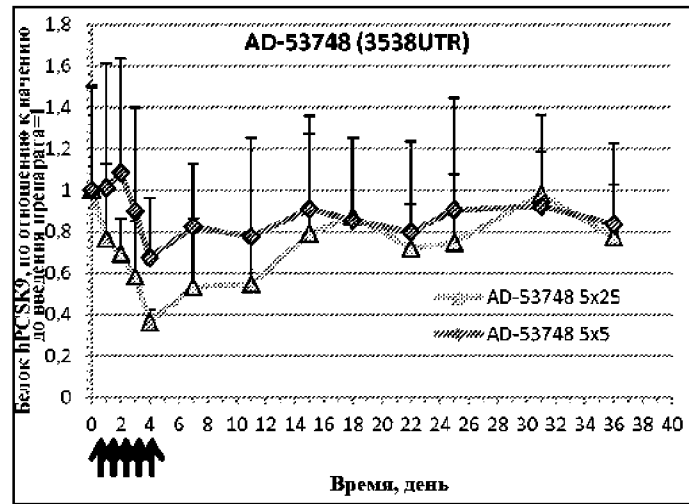
85. Способ по п. 73, дополнительно включающий определение уровня сывороточного холестерина у субъекта.



Фигура 1



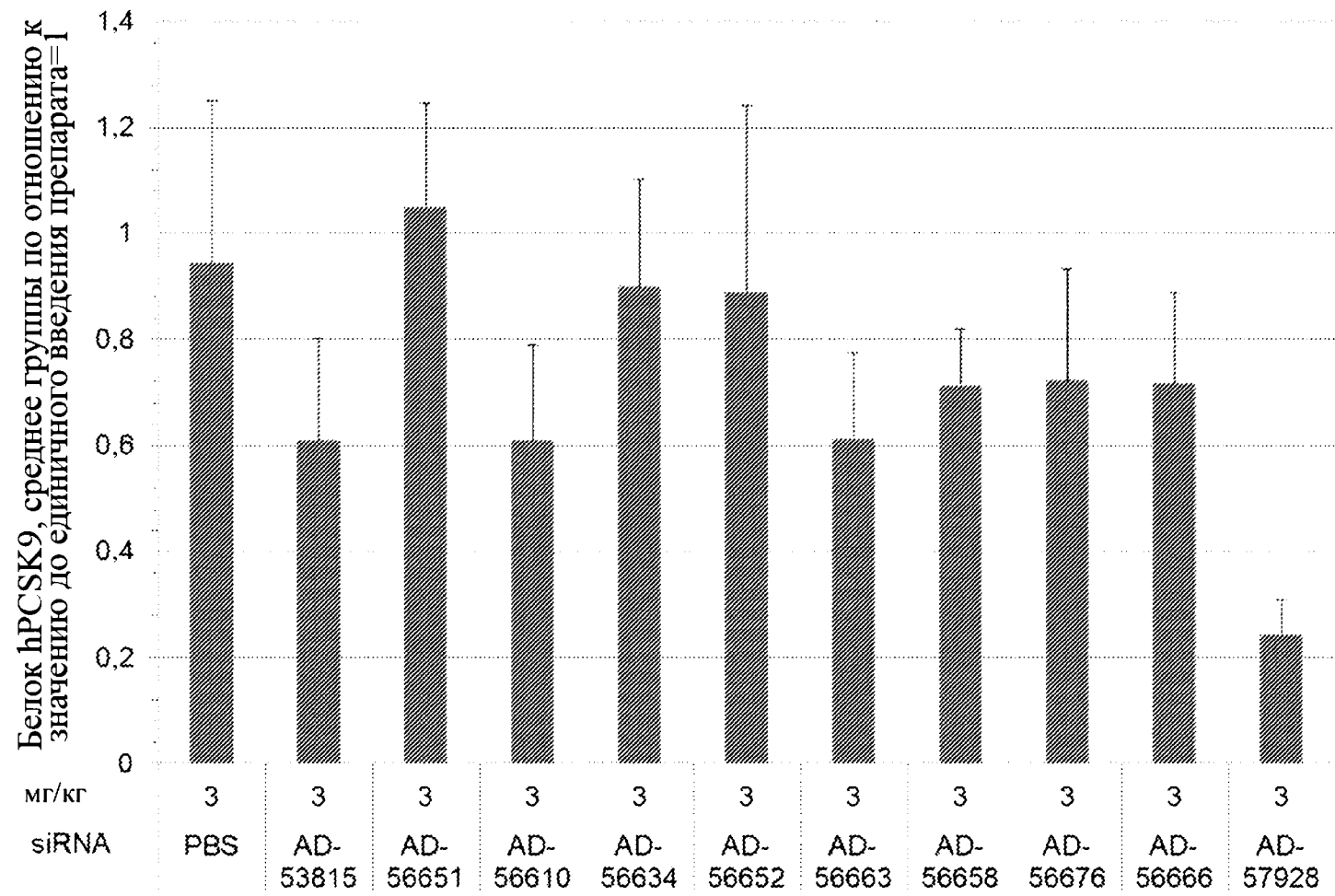
Фигура 2А



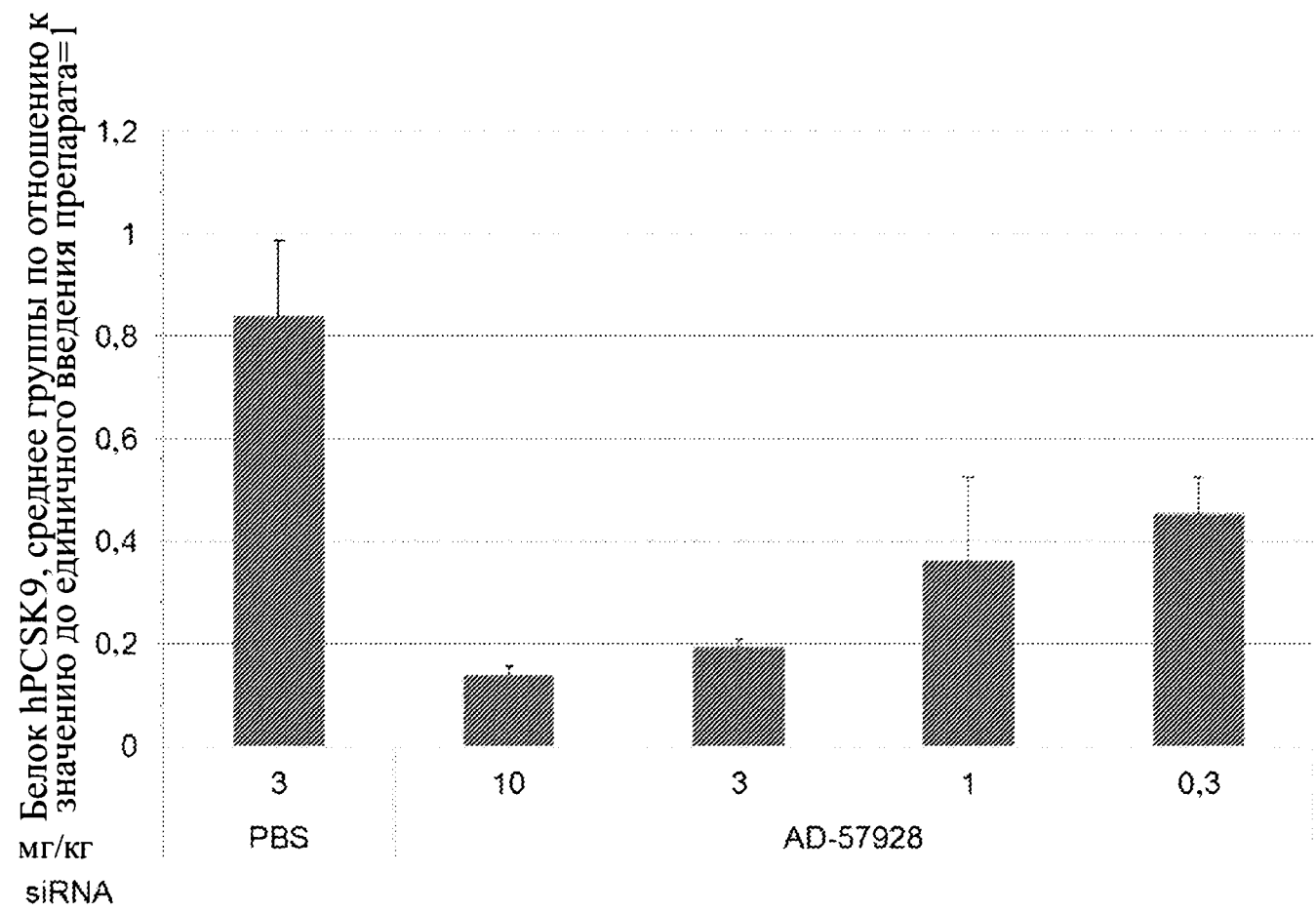
Фигура 2В

Дуплекс	Смысловая		AC		Химическая структура
AD-53815.5	A-110695.11	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-109545.18	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	21/23 (исходный)
AD-56651.1	A-115523.1	(iC)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-115524.1	(iA)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	21/23 + инвертированное основание
AD-56610.1	A-115523.2	(iC)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-115525.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	21/23 + инвертированное основание
AD-56634.1	A-115529.1	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-115530.1	AbCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	21/23 + L-сахар
AD-56652.1	A-115533.1	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuugUfL96	A-115532.2	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	21/23 + L-сахар
AD-56663.1	A-115552.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuuuUfgUfL96	A-115553.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	21/23
AD-56658.1	A-115564.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfUfUfgUfL96	A-115565.1	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	21/23
AD-56676.1	A-115584.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuuuUfgUfL96	A-115585.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfs	19/21
AD-56666.1	A-115596.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfUfUfgUfL96	A-115597.1	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfs	19/21
AD-57928	A-117428	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-117429	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	6 PS вариант исходного

Фигура 3

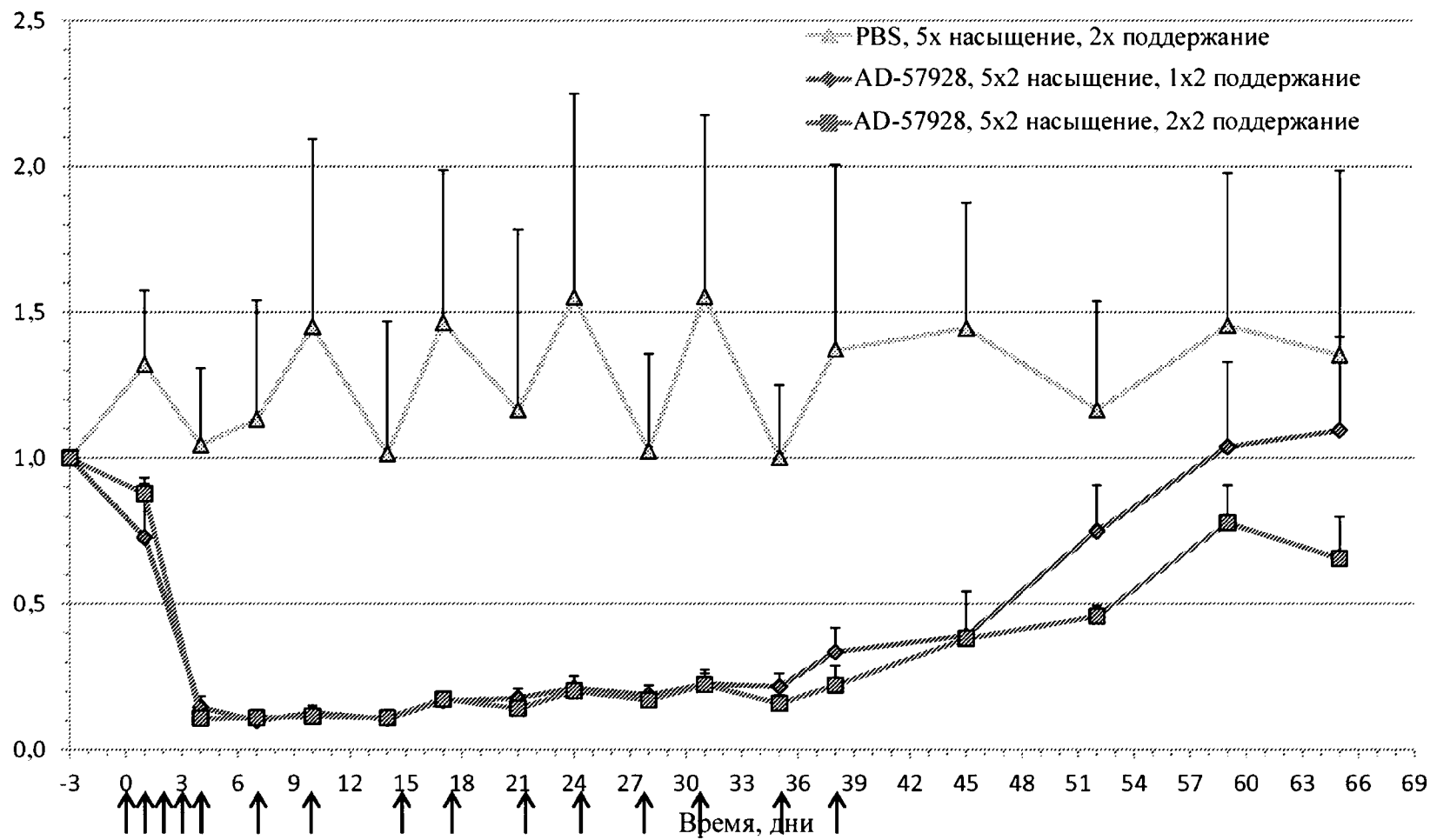


Фигура 4

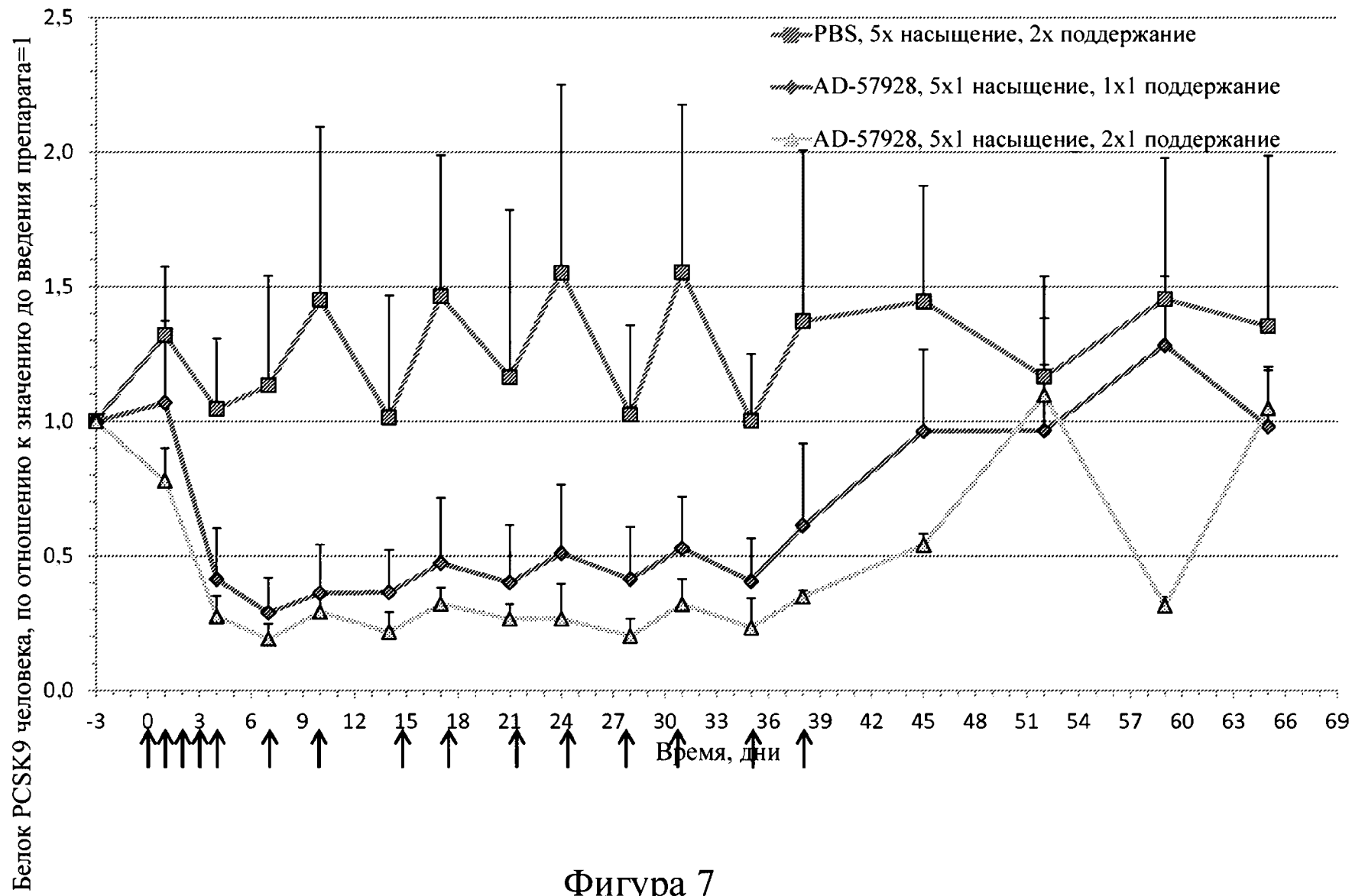


Фигура 5

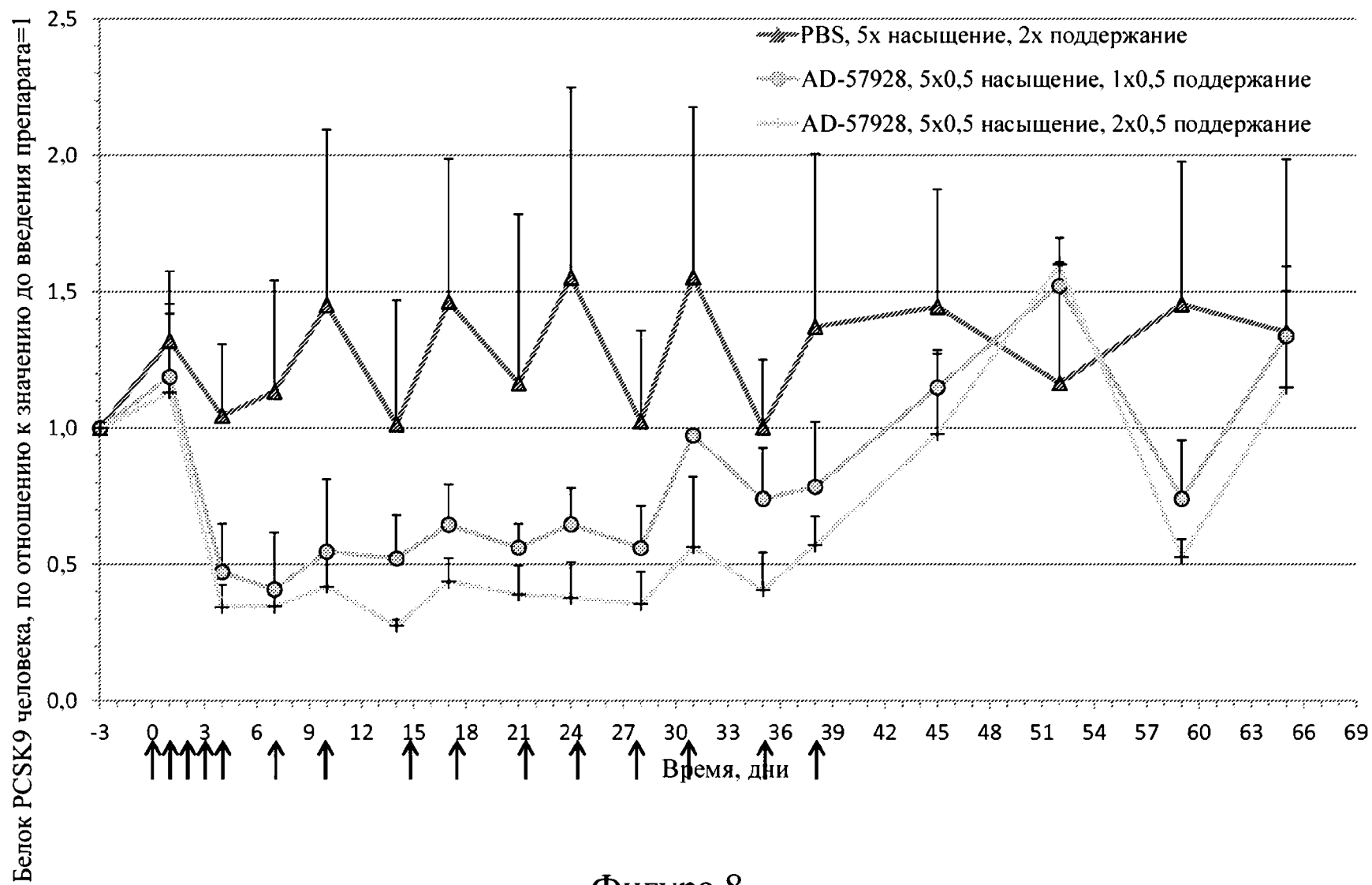
Белок PCSK9 человека, по отношению к значению до введения препарата



Фигура 6



Фигура 7

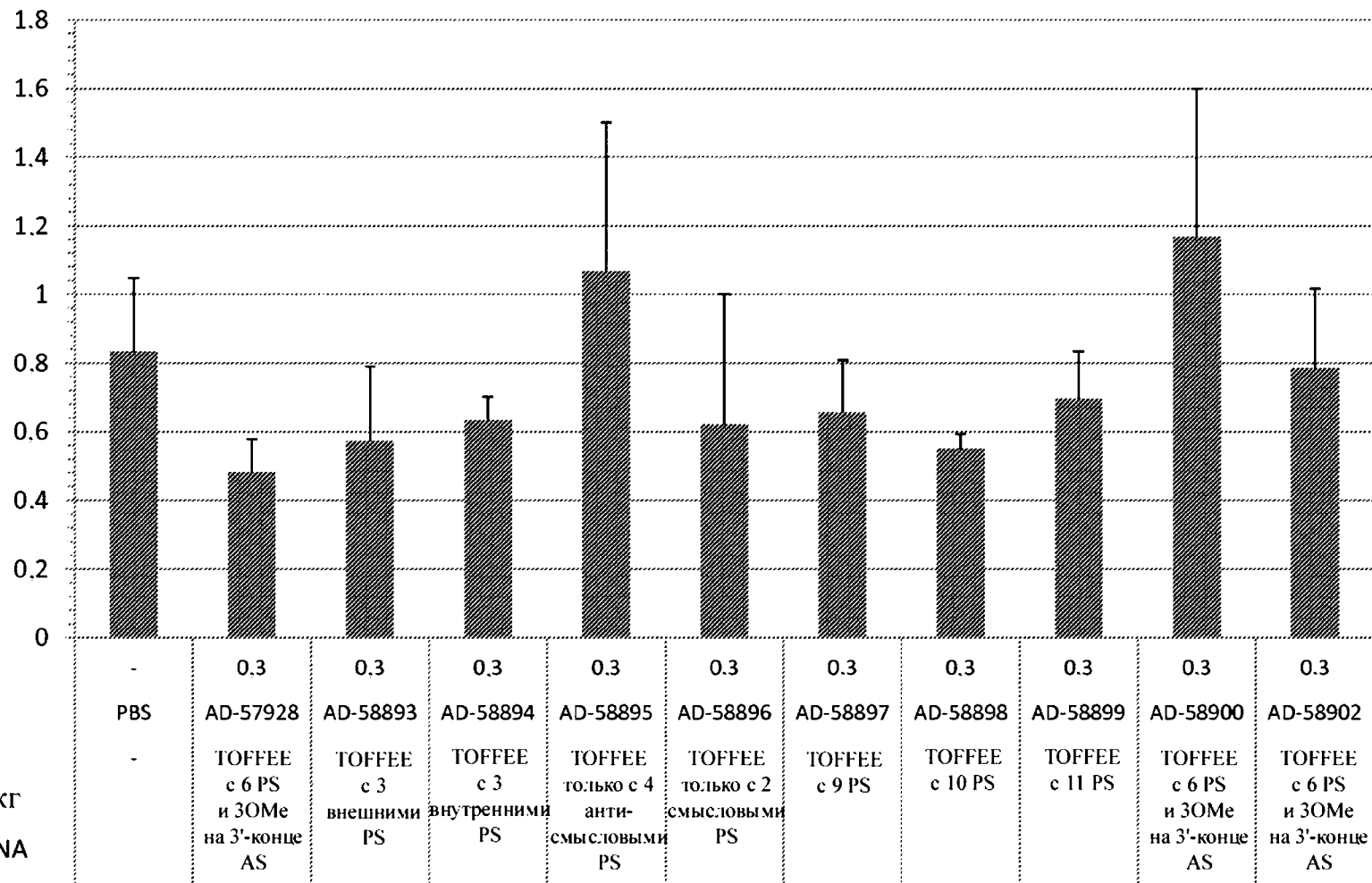


Фигура 8

Белок hPCSK9, среднее группы по отношению к
значению до единичного введения препарата=1

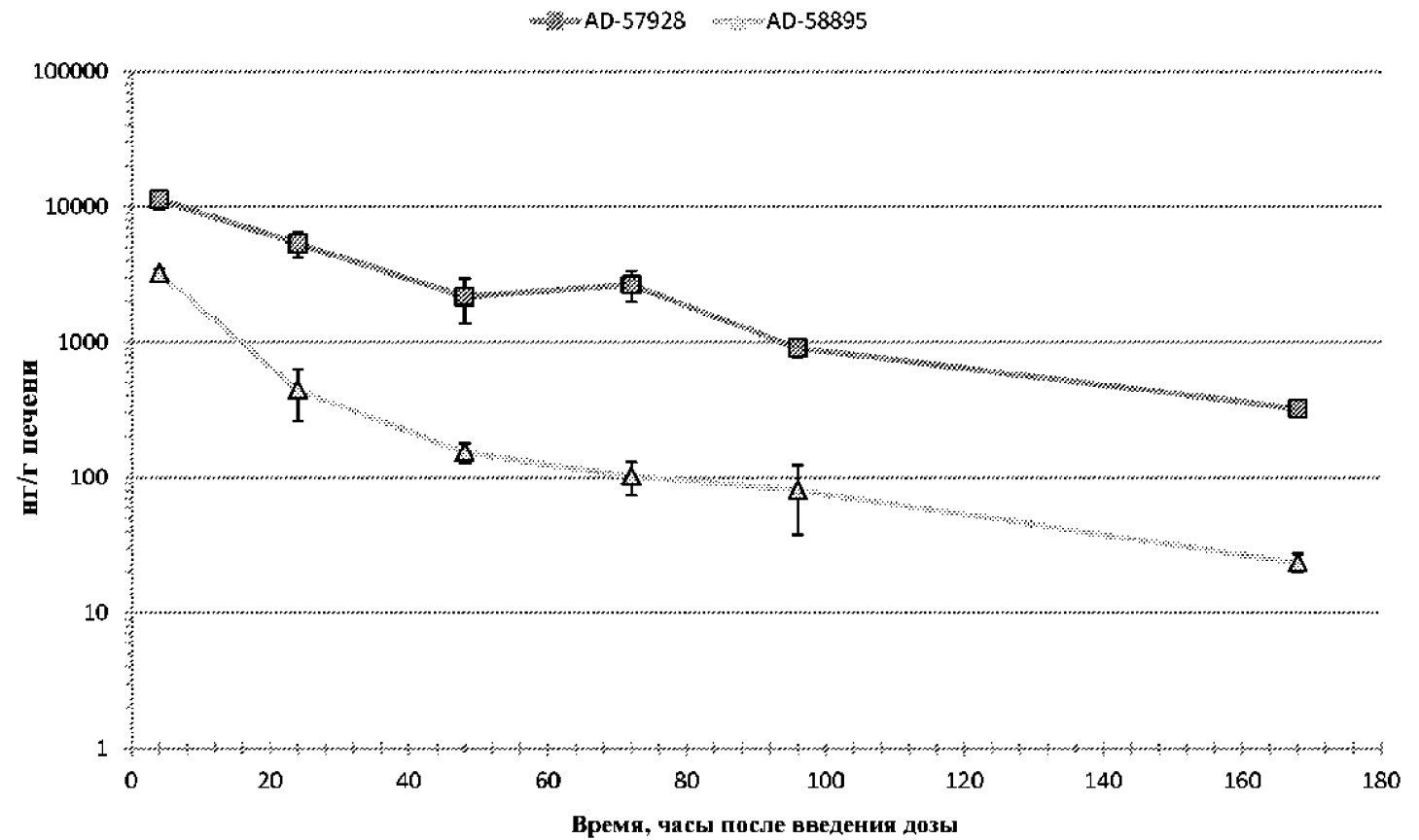
мг/кг

siRNA

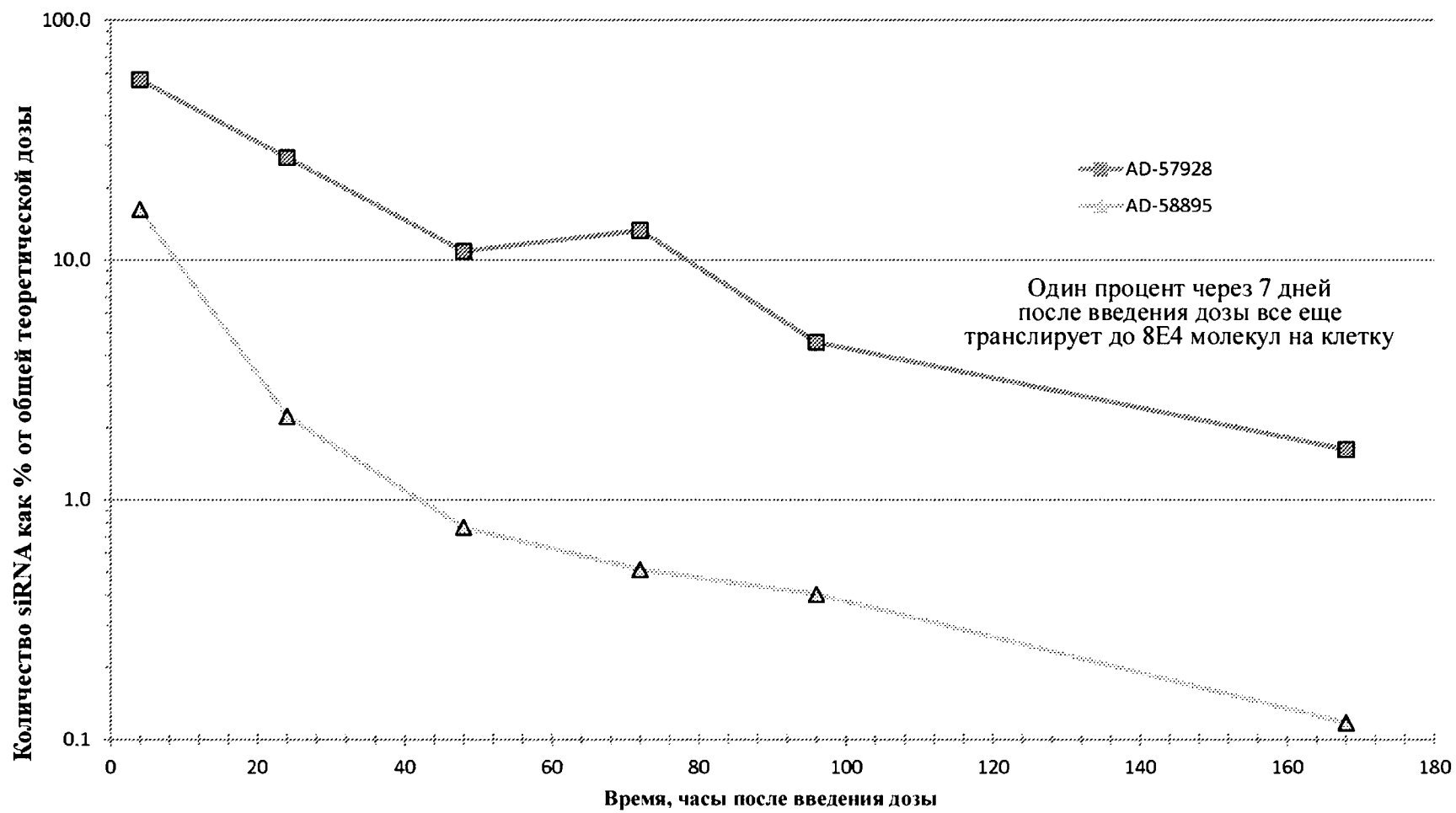


Фигура 9

Концентрация siRNA в печени (среднее группы)



Фигура 10

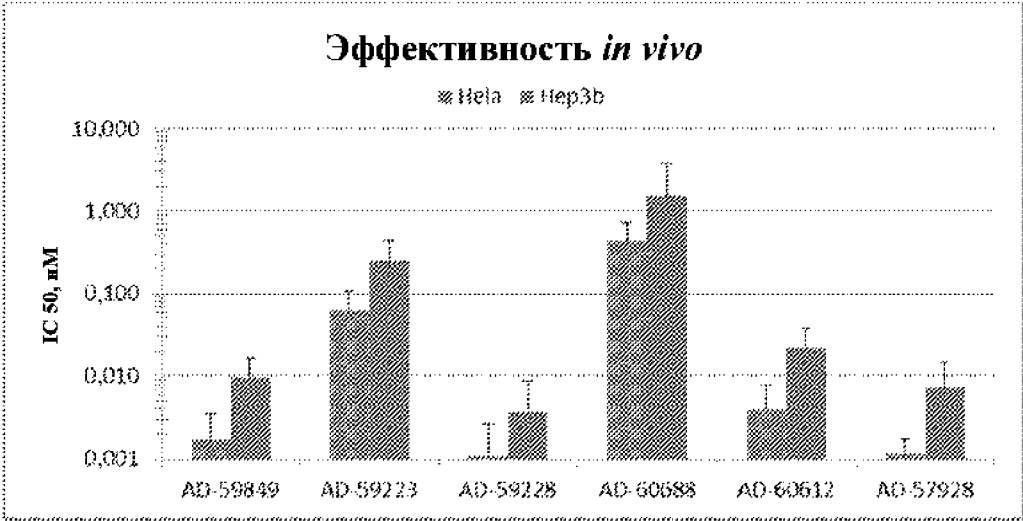


Фигура 11

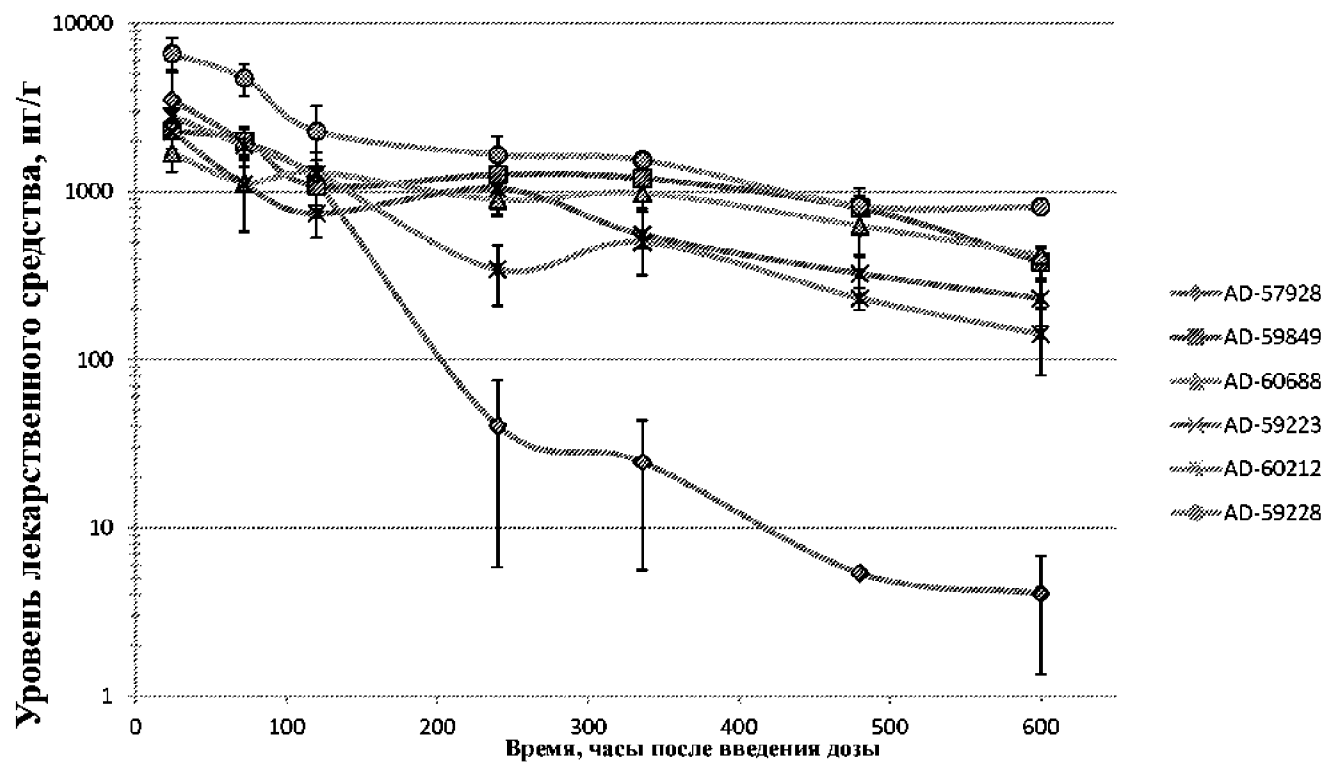
A.

Дуплекс	ID смысловой	Смысловая	ID AC	Антисмысловая
AD-57928 (исходная)	A-117428	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-117429	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa
AD-59849	A-121244	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuuuuguL96	A-121239	asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa
AD-60688	A-120188	csusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	A-121239	asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa
AD-59223	A-120188	csusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	A-120190	asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa
AD-60212	A-122088	csusagacCfuGfudTuugcuuuuguL96	A-120190	asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa
AD-59228	A-120197	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfsL96	A-120202	asCfsaAfaAfsGcfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa

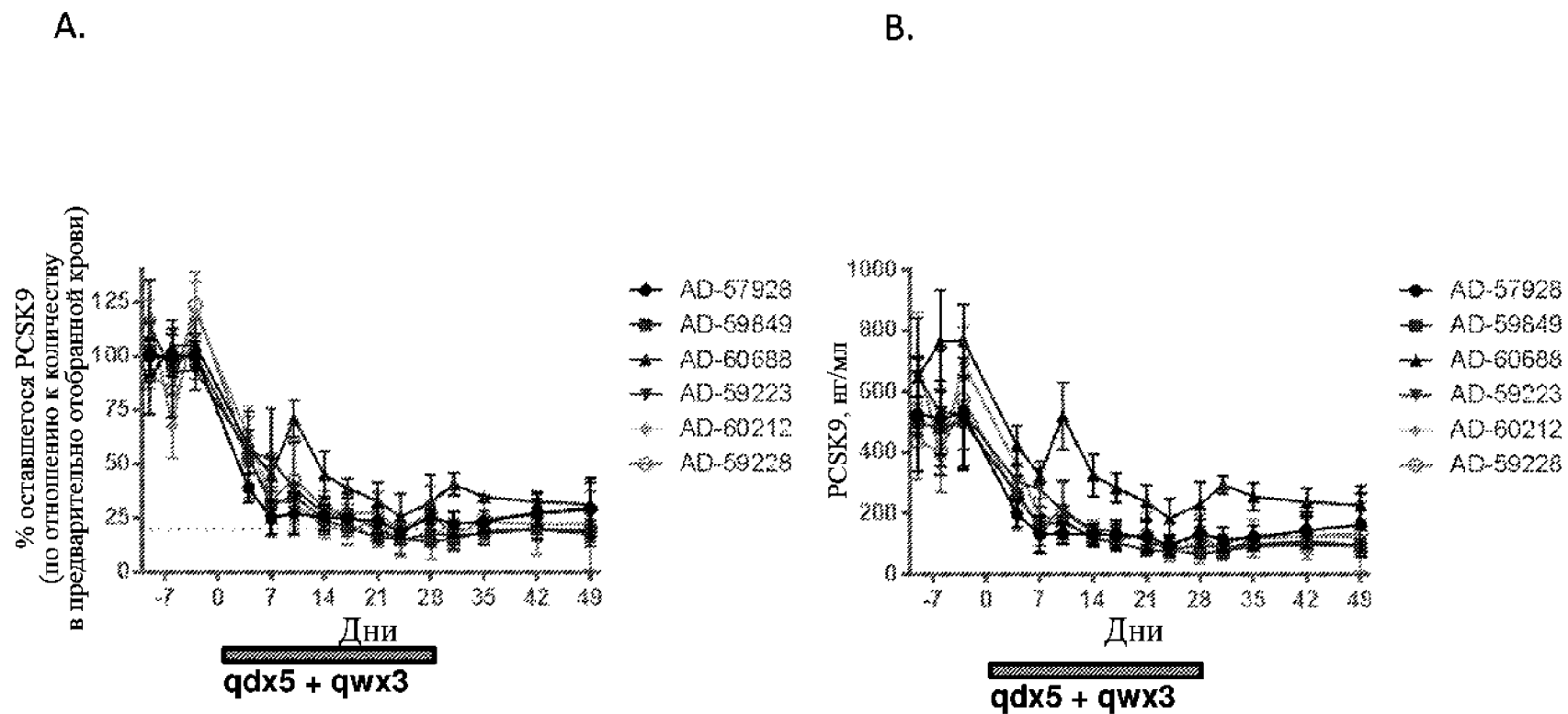
B.



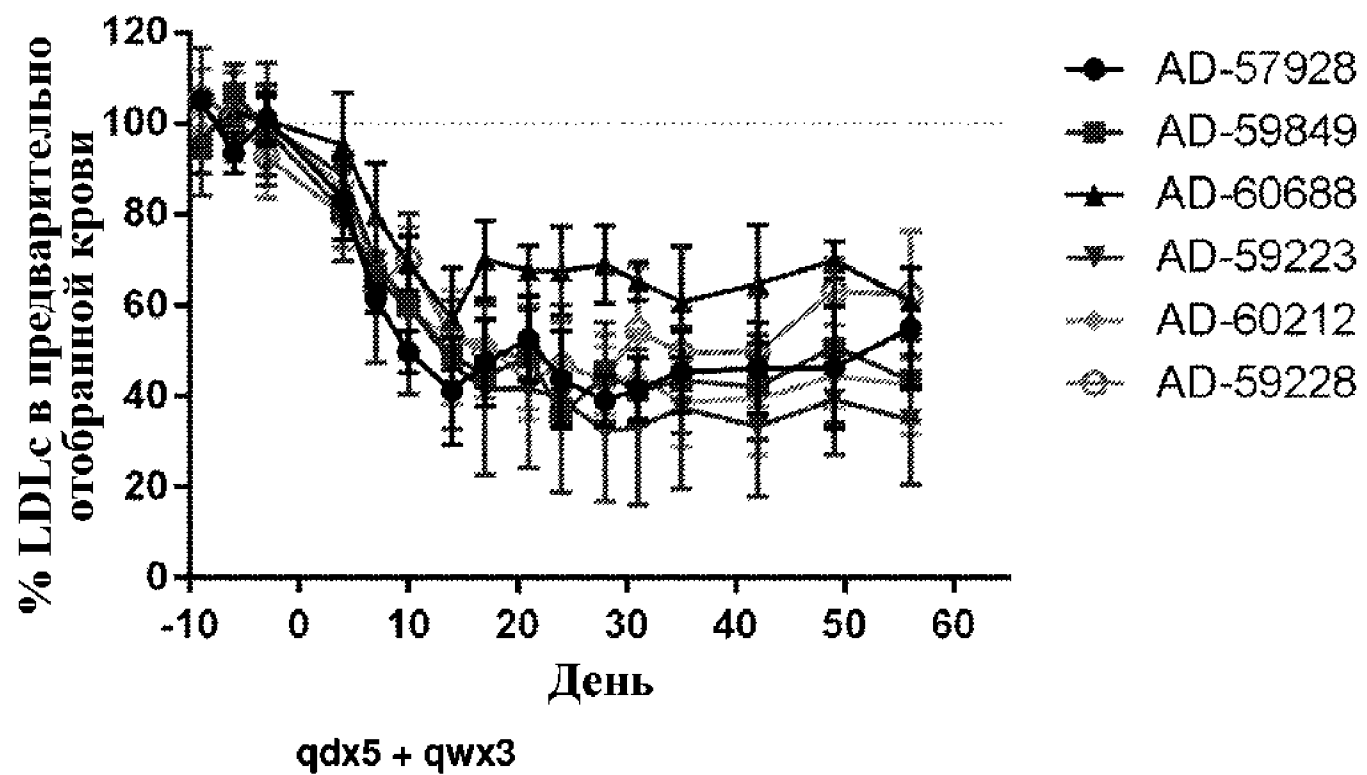
Фигура 12



Фигура 13

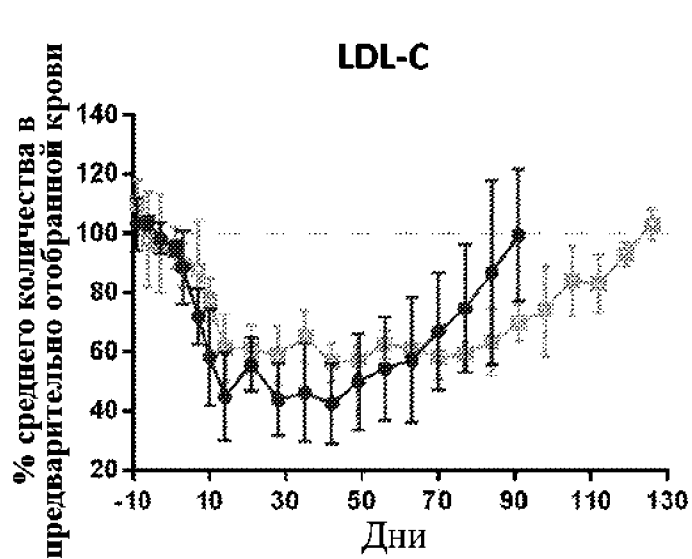


Фигура 14

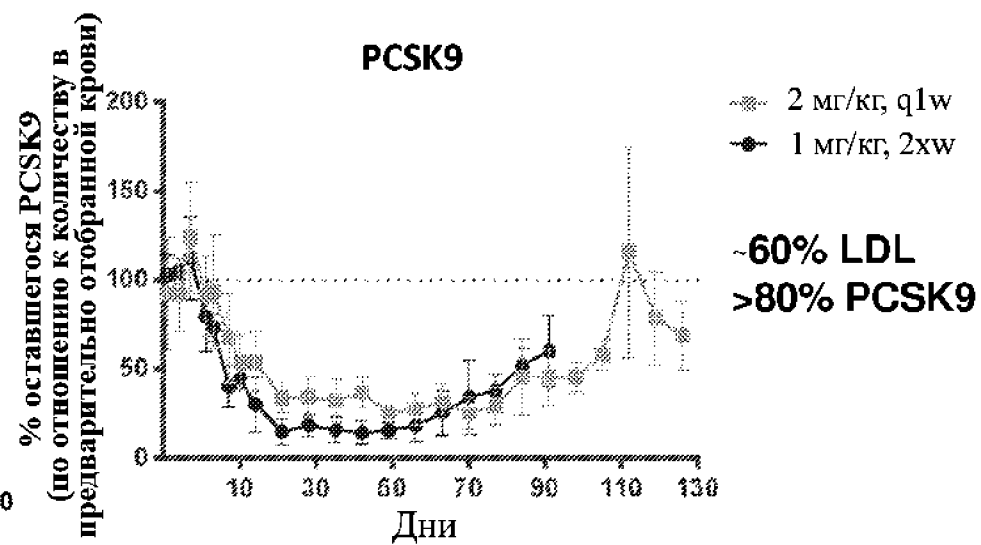


Фигура 15

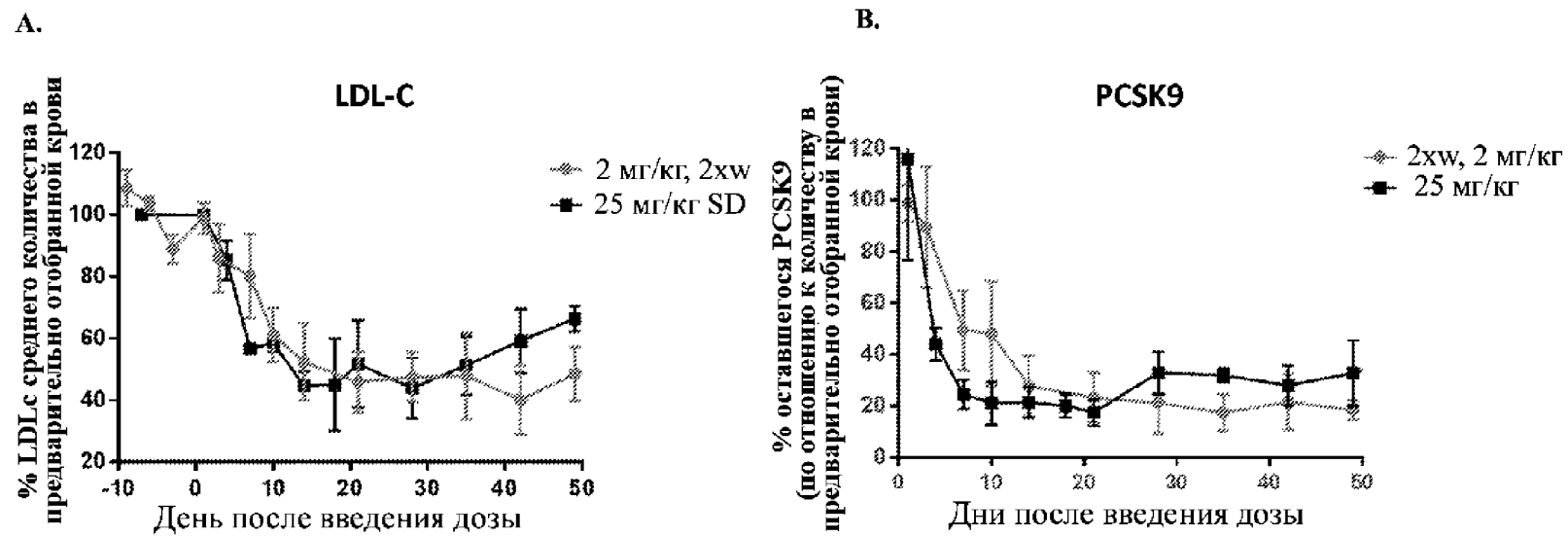
A.



B.

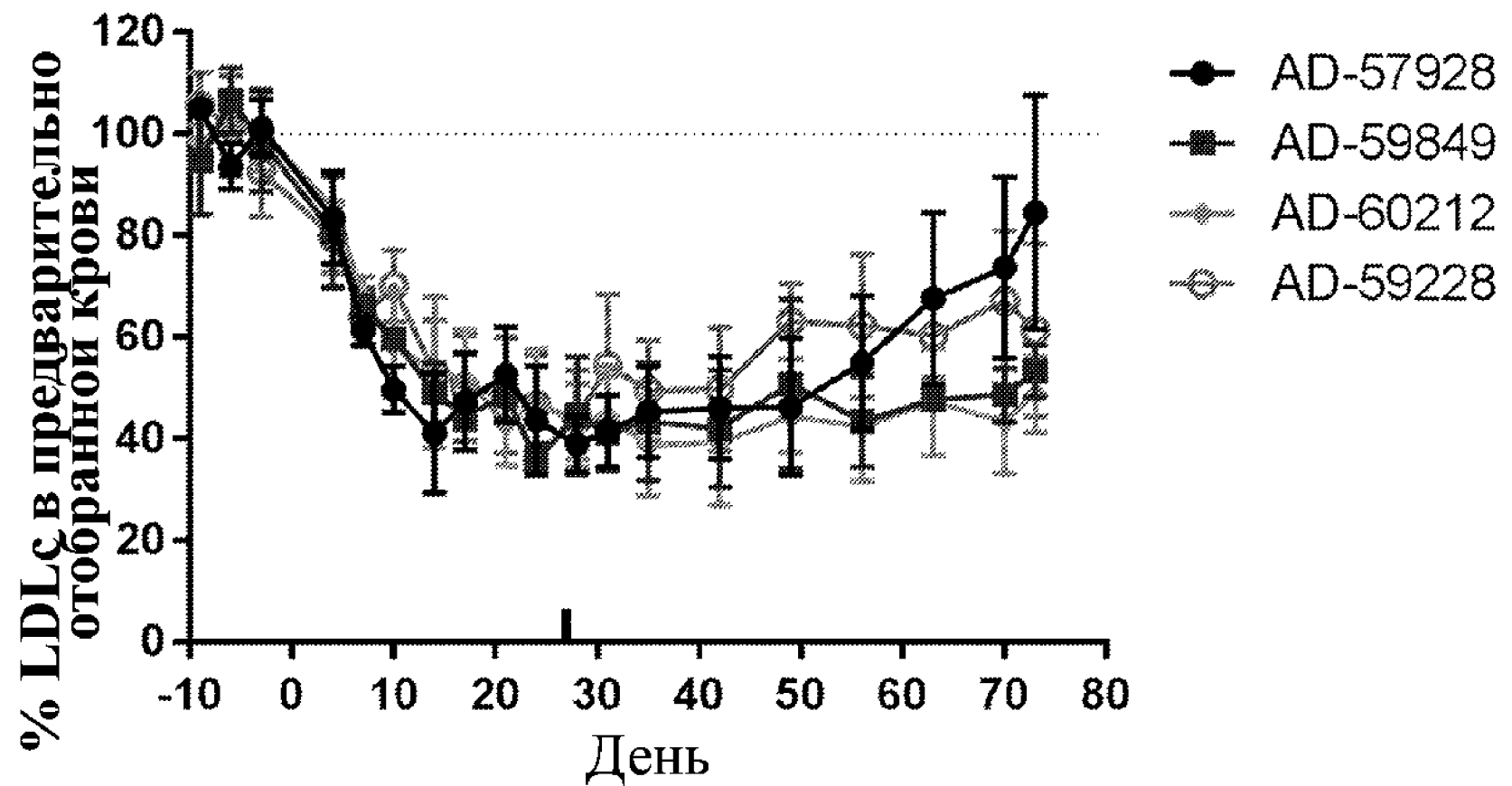


Фигура 16



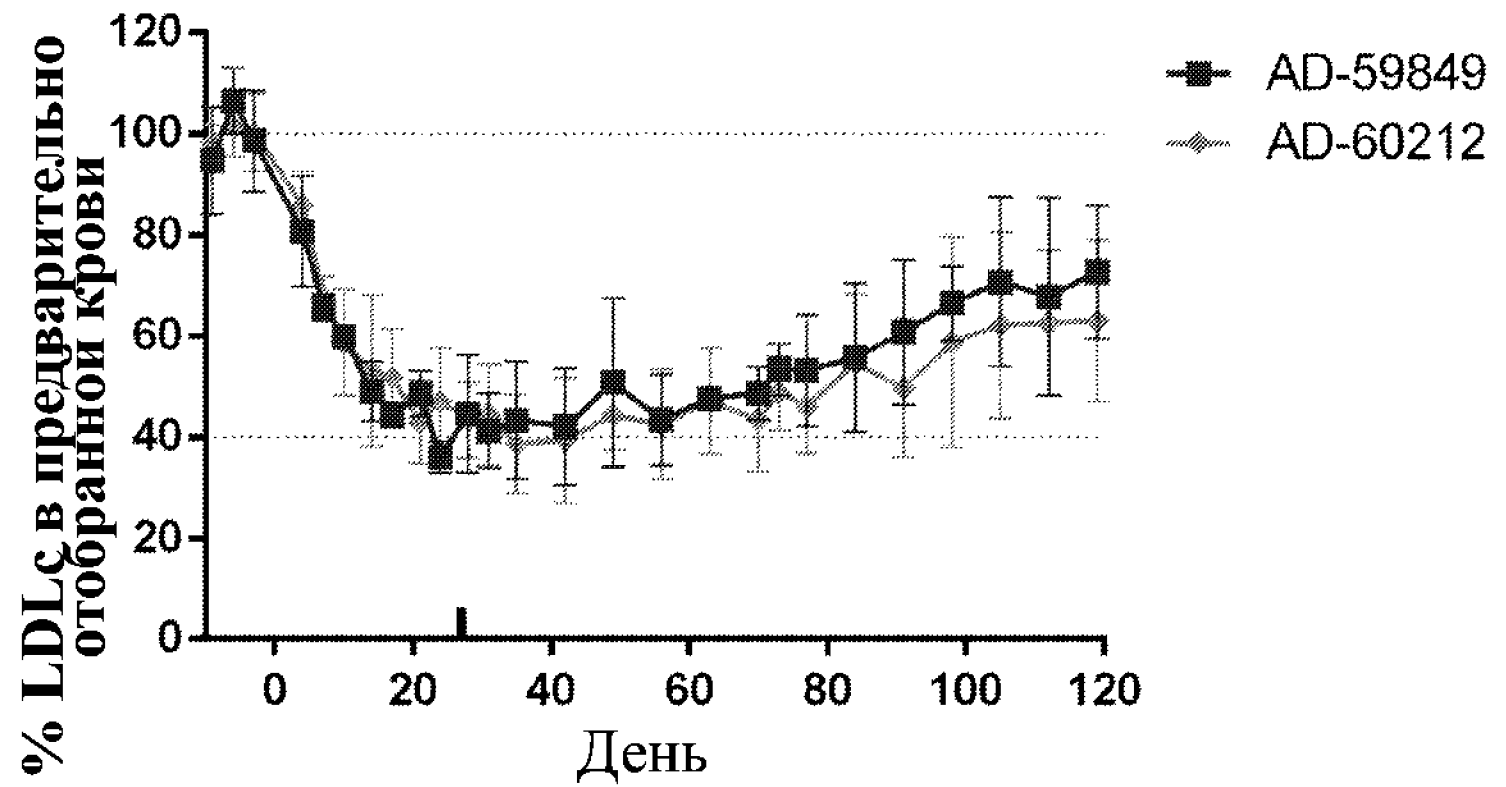
Фигура 17

LDLc в зависимости от времени



Фигура 18

LDLc в зависимости от времени



Фигура 19