(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201690685 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2016.07.29

(22) Дата подачи заявки
2014.10.03

(51) Int. Cl. ***C12N 15/113*** (2010.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИНГИБИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА ALAS1

(31) **61/887,288; 61/983,720**
(32) **2013.10.04; 2014.04.24**
(33) **US**
(86) **PCT/US2014/059160**
(87) **WO 2015/051318 2015.04.09**

(71) Заявитель:
ЭЛНИЛЭМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.; ИКАН СКУЛ ОФ МЕДСИН ЭТ МАУНТ СИНАЙ (US)

(72) Изобретатель:
Беттенкорт Брайан, Фитцжеральд Кевин, Куэрбс Уилльям, Десник Роберт Дж., Ясуда Макико (US)

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

(57) Настоящее изобретение относится к композициям на основе двунитевой рибонуклеиновой кислоты (dsRNA), нацеленной на ген ALAS1, и способам применения таких композиций на основе dsRNA для изменения (например, ингибирования) экспрессии ALAS1.

201690685 A1

201690685 A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИНГИБИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА ALAS1

Родственные заявки

Настоящая заявка заявляет приоритет предварительной заявки на патент США № 61/887288, поданной 4 октября 2013 г., и предварительной заявки на патент США № 61/983720, поданной 24 апреля 2014 г. Полное содержание каждой из упомянутых выше заявок, таким образом, включено в данный документ при помощи 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 при помощи ссылки во всей своей полноте. Указанная копия файла с кодировкой ASCII, созданная 2 октября 2014 г., имеет название A2038-7202WO_SL.txt, и ее размер составляет 1107486 байт.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к специфическому ингибированию экспрессии гена ALAS1.

Уровень техники

Врожденные порфирии представляют собой семейство нарушений, возникающих в результате недостаточной активности определенных ферментов в рамках пути биосинтеза гема, также называемым в данном документе порфириновым путем. Недостаточность ферментов порфиринового пути приводит к неполному образованию гема и к накоплению предшественников порфиринов и порфиринов, которые в высоких концентрациях токсичны для ткани.

Из ряда врожденных порфирий, острая перемежающаяся порфирия (AIP, например, аутосомно-доминантная AIP), вариегатная порфирия (VP, например, аутосомно-доминантная VP), наследственная копропорфирия (копропорфирия или HCP, например, аутосомно-доминантная HCP), и порфирия, обусловленная недостаточностью дегидратазы

5’-аминолевулиновой кислоты (также известной как δ-аминолевулиновая кислота или ALA) (ADP, например, аутосомно-рецессивная ADP) классифицируются как острые печеночные порфирии и проявляются острыми неврологическими приступами, которые могут быть опасными для жизни. Острые приступы характеризуются симптомами, связанными с вегетативной, периферической и центральной нервной системы, в том числе болью в животе, гипертензией, тахикардией, запором, двигательной слабостью, параличом и судорогами. При ненадлежащем лечении может наступать квадриплегия, нарушение функции дыхания и смерть. Различные факторы, включая лекарственные средства, индуцирующие цитохромы P450, режим питания и гормональные изменения, могут провоцировать острые приступы вследствие повышения активности синтазы 5’-аминолевулиновой кислоты печени 1 (ALAS1), первого и скорость-лимитирующего фермента пути биосинтеза гема. При острых порфириях, например, AIP, VP, HCP и ADP, недостаточность соответствующего фермента приводит к образованию и накоплению в печени одного или нескольких веществ (например, порфиринов и/или предшественников порфиринов, например, ALA и/или PBG), которые могут быть нейротоксичными и могут приводить к возникновению острых приступов. См., например, Balwani, M and Desnick, R.J., *Blood*, 120:4496-4504, 2012.

Современная терапия острых неврологических приступов заключается во внутривенном введении гемина (пангематина®, Lundbeck, или нормосанга®, Orphan Europe), который предусматривает экзогенный гем для ингибирования ALAS1 посредством отрицательной обратной связи, и, тем самым, снижает образование ALA и PBG. Гемин используют для лечения во время острого приступа и для предупреждения приступов, особенно у женщин с острыми порфириями, которые испытывают частые приступы при гормональных изменениях во время менструальных циклов. Хотя в целом у пациентов наблюдается хороший ответ на лечение, его эффект является медленным, при этом, как правило, требуется от двух до четырех дней или дольше для приведения концентраций ALA и PBG в моче к нормальным значениям. Поскольку при внутривенном введении гемин быстро метаболизируется, как правило, требуется от трех до четырех инфузий для эффективного лечения или предупреждения острого приступа. Кроме того, повторяющиеся инфузии могут вызывать перенасыщение железом и флебит, который может нарушать доступ к периферическим венам. Несмотря на то, что ортотопическая

трансплантация печени имеет лечебный эффект, эта процедура характеризуется серьезными осложнениями и смертностью, а наличие доноров печени ограничено. Таким образом, требуется альтернативный терапевтический подход, который является более эффективным, быстродействующим и безопасным. Было бы особенно предпочтительным, если бы такое лечение могло осуществляться с помощью подкожного введения, поскольку это исключило бы необходимость в инфузиях и длительной госпитализации.

AIP, также называемая недостаточностью порфобилиногендезаминазы (PBGD), или недостаточностью гидроксиметилбилансинтазы (HMBS), является наиболее распространенной среди острых печеночных порфирий. Распространенность AIP по оценкам составляет 5-10 на 100000, при этом приблизительно у 5-10% пациентов наблюдаются симптомы. AIP представляет собой аутосомно-доминантное нарушение, вызванное мутациями в гене *HMBS*, что приводит к пониженной, например, составляющей половину от нормы, активности фермента. Ранее мышиную модель AIP, характеризующуюся ~30% активности HMBS дикого типа, получали с помощью гомологичной рекомбинации. Как и у пациентов-людей, у этих мышей повышается активность печеночной ALAS1 и накапливаются большие количества ALA и PBG в плазме и моче при введении порфириногенных лекарственных средств, таких как фенобарбитал. В связи с этим, они являются отличной моделью для оценки эффективности новых терапевтических средств для лечения острых печеночных порфирий.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение описывает способы и композиции на основе iRNA для модулирования экспрессии гена ALAS1. Согласно определенным вариантам осуществления уровень экспрессии гена ALAS1 снижают или ингибируют с применением iRNA, специфической по отношению к ALAS1. Такое ингибирование может быть пригодным при лечении нарушений, связанных с экспрессией ALAS1, таких как порфирии.

Соответственно, в данном документе описаны композиции и способы, которые влияют на расщепление РНК-транскриптов гена ALAS1, опосредованное индуцируемым РНК комплексом сайленсинга (RISC), например, в клетке или у субъекта (*например,* у

млекопитающего, такого как человек). Также описаны композиции и способы лечения нарушения, связанного с экспрессией гена ALAS1, такого как порфирия, например, X-сцепленная сидеробластная анемия (XLSA), порфирия, обусловленная недостаточностью ALA-дегидратазы (порфирия Досса или ADP), острая перемежающаяся порфирия (AIP), врожденная эритропоэтическая порфирия (CEP), поздняя кожная порфирия (PCT), наследственная копропорфирия (копропорфирия, или HCP), вариегатная порфирия (VP), эритропоэтическая протопорфирия (EPP) или транзиторная эритропорфирия детского возраста. Согласно некоторым вариантам осуществления нарушение представляет собой острую печеночную порфирию, например, порфирию, обусловленную недостаточностью ALA-дегидратазы (ADP), AIP, HCP или VP. Согласно определенным вариантам осуществления нарушение представляет собой порфирию, обусловленную недостаточностью ALA-дегидратазы (ADP) или AIP.

Согласно вариантам осуществления порфирия представляет собой печеночную порфирию, например, порфирию, выбранную из острой перемежающейся порфирии (AIP), наследственной копропорфирии (HCP), вариегатной порфирии (VP), порфирии, обусловленной недостаточностью ALA-дегидратазы (ADP) и гематоэритропоэтической порфирии. Согласно вариантам осуществления порфирия представляет собой печеночную порфирию у гомозигот по доминантному аллелю (например, AIP, HCP или VP у гомозигот по доминантному аллелю) или гепатоэритропоэтическую порфирию. Согласно вариантам осуществления порфирия представляет собой двойную порфирию.

Используемое в данном документе выражение “iRNA”, “RNAi”, “средство на основе iRNA”, “средство для RNAi”, или “молекула iRNA” относится к средству, которое содержит РНК в том значении, в каком это выражение определено в данном документе, и которое опосредует целевое расщепление РНК-транскрипта, например, через путь с участием индуцируемого РНК комплекса сайленсинга (RISC). Согласно одному варианту осуществления iRNA, описанная в данном документе, влияет на ингибирование экспрессии ALAS1 в клетке или у млекопитающего.

Включенные в композиции iRNA, описанные в данном документе, охватывают dsRNA с нитью РНК (антисмысловой нитью), имеющей участок, например, участок, который составляет 30 нуклеотидов или менее, как правило, 19-24 нуклеотида в длину,

который практически комплементарен по меньшей мере части mRNA-транскрипта гена ALAS1 (например, гена ALAS1 мыши или человека) (также называемого в данном документе “iRNA, специфическая по отношению к ALAS1”). Альтернативно, или в комбинации, iRNA охватывают dsRNA с нитью РНК (антисмысловой нитью), имеющей участок, который составляет 30 нуклеотидов или менее, как правило, 19-24 нуклеотида в длину, который практически комплементарен по меньшей мере части mRNA-транскрипта гена ALAS1 (например, варианта 1 или 2 гена ALAS1 человека) (также называемого в данном документе “iRNA, специфическая по отношению к ALAS1”).

Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA), описанная в данном документе, содержит антисмысловую нить с участком, который практически комплементарен участку ALAS1 человека. Согласно вариантам осуществления ALAS1 человека имеет последовательность NM_000688.4 (SEQ ID NO:1) или NM_000688.5 (SEQ ID NO:382). Согласно вариантам осуществления ALAS1 человека имеет последовательность NM_199166.1.

Согласно вариантам осуществления антисмысловая последовательность iRNA (например, dsRNA) нацелена на участок 871-895 (плюс или минус 5, 4, 3, 2 или 1 нуклеотид в каком-либо одном или обоих направлениях относительно 5’ и/или 3’ конца) транскрипта ALAS1 NM_000688.4. Согласно вариантам осуществления антисмысловая последовательность нацелена на нуклеотиды 871-893, 871-892 или 873-895 транскрипта ALAS1 NM_000688.4. Согласно вариантам осуществления антисмысловая последовательность содержит последовательность или состоит из последовательности, которая полностью комплементарна или практически комплементарна нуклеотидам 871-893, 871-892 или 873-895 транскрипта ALAS1 NM_000688.4.

Согласно одному аспекту представлена двунитевая рибонуклеиновая кислота (dsRNA) для ингибирования экспрессии ALAS1, где упомянутая dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, при этом антисмысловая нить содержит участок комплементарности РНК-транскрипту ALAS1, антисмысловая нить которого содержит по меньшей мере 15 (например, по меньшей мере 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23) смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем по 3, 2 или 1 нуклеотиду от последовательности UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 4153) или UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO: 4154). Согласно вариантам

осуществления антисмысловая нить содержит последовательность UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 4153) или UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO: 4154). Согласно вариантам осуществления смысловая нить содержит последовательность CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO: 4155). Согласно вариантам осуществления один или несколько нуклеотидов антисмысловой нити и/или смысловой нити модифицированы, как описано в данном документе. Согласно вариантам осуществления dsRNA содержит (i) антисмысловую нить, которая содержит антисмысловую последовательность или состоит из антисмысловой последовательности AD-60489, AD-60519 или AD-61193, и/или (ii) смысловую нить, которая содержит смысловую последовательность или состоит из смысловой последовательности AD-60489, AD-60519 или AD-61193 в том числе одной или нескольких (например, всех) из модификаций антисмысловой нити и/или антисмысловой нити AD-60489, AD-60519 или AD-61193).

Согласно одному аспекту представлена двунитевая рибонуклеиновая кислота (dsRNA) для ингибирования экспрессии ALAS1, где упомянутая dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, при этом антисмысловая нить содержит участок комплементарности РНК-транскрипту ALAS1, антисмысловая нить которого содержит по меньшей мере 15 (например, по меньшей мере 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23) смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 (например, не более чем 0, 1 или 2) нуклеотидами от антисмысловой последовательности, приведенной в любой из таблиц 21-40, или немодифицированного варианта антисмысловой последовательности (например, варианте с аналогичной нуклеотидной последовательностью, за исключением того, что некоторые или все из нуклеотидов немодифицированы), приведенной в любой из таблиц 21-40. Согласно одному варианту осуществления антисмысловая последовательность содержит по меньшей мере 15 (например, по меньшей мере 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23) смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 (например, не более чем 0, 1 или 2) нуклеотидами от (i) антисмысловой последовательности AD-60489, AD-60519 или AD-61193 или (ii) немодифицированного варианта любой из этих последовательностей. Согласно вариантам осуществления антисмысловая нить содержит по меньшей мере 15

(например, по меньшей мере 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23) смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 (например, не более чем 0, 1 или 2) нуклеотидами от последовательности UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 4153) или UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO: 4154). Согласно варианту осуществления антисмысловая последовательность нацелена на положения 871-893 NM_000688.4 (SEQ ID NO:1). Согласно вариантам осуществления смысловая нить содержит последовательность CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO: 4155). Согласно вариантам осуществления один или несколько нуклеотидов антисмысловой нити и/или смысловой нити модифицированы, как описано в данном документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления dsRNA не включает смысловую и/или антисмысловую последовательность, приведенную в любой из таблиц 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 18 или 20.

Согласно одному варианту осуществления представлена двунитевая рибонуклеиновая кислота (dsRNA) для ингибирования экспрессии ALAS1, где упомянутая dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, при этом антисмысловая нить содержит участок комплементарности РНК-транскрипту ALAS1, антисмысловая нить которого содержит по меньшей мере 15 (например, по меньшей мере 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23) смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами, не более чем 2 нуклеотидами или не более чем одним нуклеотидом от антисмысловой последовательности AD-60519. Согласно вариантам осуществления один или несколько нуклеотидов модифицированы, как описано выше.

Согласно одному варианту осуществления представлена двунитевая рибонуклеиновая кислота (dsRNA) для ингибирования экспрессии ALAS1, где упомянутая dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, при этом антисмысловая нить содержит участок комплементарности РНК-транскрипту ALAS1, антисмысловая нить которого содержит по меньшей мере 15 (например, по меньшей мере 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23) смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 (например, не более чем 0, 1 или 2) нуклеотидами от антисмысловой последовательности AD-60489 или производного AD-60489, как описано в данном документе. Согласно вариантам осуществления один или несколько нуклеотидов модифицированы, как описано в данном документе, например, один или несколько (или все) нуклеотидов AD-60489

модифицированы, как описано в данном документе. Согласно вариантам осуществления производное AD-60489 представляет собой AD-60501, AD-60519, AD-60901, AD-60495, AD-60900, AD-60935, AD-60879, AD-61190, AD-61191, AD-60865, AD-60861, AD-60876, AD-61193, AD-60519, AD-60519 или AD-60901. Согласно вариантам осуществления производное AD-60489 представляет собой AD-60519. Согласно вариантам осуществления производное AD-60489 представляет собой AD-61193.

Согласно одному варианту осуществления представлена двунитевая рибонуклеиновая кислота (dsRNA) для ингибирования экспрессии ALAS1, где упомянутая dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, при этом антисмысловая нить содержит участок комплементарности РНК-транскрипту ALAS1, антисмысловая нить которого содержит по меньшей мере 15 (например, по меньшей мере 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23) смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 (например, не более чем 0, 1 или 2) нуклеотидами от производного AD-58632, описанного в данном документе. Согласно вариантам осуществления один или несколько нуклеотидов модифицированы, как описано в данном документе, например, один или несколько (или все) нуклеотидов AD-58632 модифицированы, как описано в данном документе. Согласно вариантам осуществления производное AD-58632 представляет собой AD-60405, AD-60887, AD-60923, AD-60434, AD-60892, AD-60419, AD-60924, AD-60445, AD-60925, и AD-60926, AD-60820, AD-60843, AD-60819, AD-61140, AD-61141, AD-61142, AD-60835, AD-60839, AD-61143, AD-61144, AD-61145, AD-61146, AD-60892, или AD-60419. Согласно вариантам осуществления производное AD-58632 представляет собой AD-60819.

Согласно некоторым вариантам осуществления dsRNA характеризуется значением IC_{50}, составляющим менее 1 нМ. Согласно некоторым вариантам осуществления dsRNA характеризуется значением IC_{50} в диапазоне 0,01-1 нМ. Согласно вариантам осуществления dsRNA характеризуется значением IC_{50}, составляющим менее 0,05 нМ. Согласно вариантам осуществления dsRNA характеризуется значением IC_{50}, составляющим менее 0,02 нМ. Согласно вариантам осуществления dsRNA характеризуется значением IC_{50}, составляющим менее 0,01 нМ. Согласно вариантам осуществления IC_{50} определяют, как описано в данном документе в примерах.

Согласно некоторым вариантам осуществления dsRNA характеризуется разовой дозой ED50 менее чем приблизительно 10 мг/кг. Согласно некоторым вариантам

осуществления dsRNA характеризуется разовой дозой ED50 менее чем приблизительно 5 мг/кг. Согласно вариантам осуществления EC50 определяют, как описано в данном документе в примерах.

Согласно некоторым вариантам осуществления dsRNA характеризуется повышенной активностью относительно AD-58632. Согласно некоторым вариантам осуществления dsRNA характеризуется повышенной активностью относительно AD-60489. Согласно некоторым вариантам осуществления dsRNA характеризуется повышенной активностью относительно AD-58632 и AD-60489.

Согласно вариантам осуществления dsRNA представляет собой AD-60501, AD-60519, AD-60901, AD-60495, AD-60900, AD-60935, AD-60879, AD-61190, AD-61191, AD-60865, AD-60861, AD-60876, AD-61193, AD-60519, AD-60519, AD-60901, AD-60405, AD-60887, AD-60923, AD-60434, AD-60892, AD-60419, AD-60924, AD-60445, AD-60925, AD-60926, AD-60820, AD-60843, AD-60819, AD-61140, AD-61141, AD-61142, AD-60835, AD-60839, AD-61143, AD-61144, AD-61145, AD-61146, AD-60892, или AD-60419 (например, включающую нуклеотидную последовательность и/или одну или несколько (например, все) из модификаций упомянутых выше dsRNA). Согласно вариантам осуществления dsRNA содержит антисмысловую нить, которая содержит антисмысловую последовательность или состоит из антисмысловой последовательности (и/или одной или нескольких (например, всех) из модификаций)), выбранной из AD-60501, AD-60519, AD-60901, AD-60495, AD-60900, AD-60935, AD-60879, AD-61190, AD-61191, AD-60865, AD-60861, AD-60876, AD-61193, AD-60519, AD-60519, AD-60901, AD-60405, AD-60887, AD-60923, AD-60434, AD-60892, AD-60419, AD-60924, AD-60445, AD-60925, AD-60926, AD-60820, AD-60843, AD-60819, AD-61140, AD-61141, AD-61142, AD-60835, AD-60839, AD-61143, AD-61144, AD-61145, AD-61146, AD-60892, или AD-60419. Согласно вариантам осуществления dsRNA содержит смысловую нить, которая содержит смысловую последовательность или состоит из смысловой последовательности (и/или одной или нескольких (например, всех) из модификаций)), выбранной из AD-60501, AD-60519, AD-60901, AD-60495, AD-60900, AD-60935, AD-60879, AD-61190, AD-61191, AD-60865, AD-60861, AD-60876, AD-61193, AD-60519, AD-60519, AD-60901, AD-60405, AD-60887, AD-60923, AD-60434, AD-60892, AD-60419, AD-60924, AD-60445, AD-60925, AD-60926, AD-

60820, AD-60843, AD-60819, AD-61140, AD-61141, AD-61142, AD-60835, AD-60839, AD-61143, AD-61144, AD-61145, AD-61146, AD-60892, или AD-60419.

Согласно вариантам осуществления представлена двунитевая рибонуклеиновая кислота (dsRNA) для ингибирования экспрессии ALAS1, где dsRNA содержит (i) антисмысловую нить, которая содержит последовательность или состоит из последовательности UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 4153) или UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO: 4154), и/или (ii) смысловую нить, которая содержит последовательность или состоит из последовательности CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO: 4155). Согласно вариантам осуществления один или несколько нуклеотидов антисмысловой нити и/или смысловой нити модифицированы, как описано в данном документе.

Согласно вариантам осуществления представлена двунитевая рибонуклеиновая кислота (dsRNA) для ингибирования экспрессии ALAS1, где dsRNA содержит (i) антисмысловую нить, которая содержит антисмысловую последовательность или состоит из антисмысловой последовательности AD-60489, и/или (ii) смысловую нить, которая содержит смысловую последовательность или состоит из смысловой последовательности AD-60489 (где смысловая и/или антисмысловая последовательность включает одну или несколько (например, все) из модификаций смысловой нити и/или антисмысловой нити AD-60489).

Согласно вариантам осуществления представлена двунитевая рибонуклеиновая кислота (dsRNA) для ингибирования экспрессии ALAS1, где dsRNA содержит (i) антисмысловую нить, которая содержит антисмысловую последовательность или состоит из антисмысловой последовательности AD-60519, и/или (ii) смысловую нить, которая содержит смысловую последовательность или состоит из смысловой последовательности AD-60519 (где смысловая и/или антисмысловая последовательность включает одну или несколько (например, все) из модификаций смысловой нити и/или антисмысловой нити AD-60519).

Согласно вариантам осуществления представлена двунитевая рибонуклеиновая кислота (dsRNA) для ингибирования экспрессии ALAS1, где dsRNA содержит (i) антисмысловую нить, которая содержит антисмысловую последовательность или состоит из антисмысловой последовательности AD-61193, и/или (ii) смысловую нить, которая

содержит смысловую последовательность или состоит из смысловой последовательности AD-61193 (где смысловая и/или антисмысловая последовательность включает одну или несколько (например, все) из модификаций смысловой нити и/или антисмысловой нити AD-61193).

Согласно вариантам осуществления представлена двунитевая рибонуклеиновая кислота (dsRNA) для ингибирования экспрессии ALAS1, где dsRNA содержит (i) антисмысловую нить, которая содержит антисмысловую последовательность или состоит из антисмысловой последовательности AD-60819, и/или (ii) смысловую последовательность, которая содержит смысловую последовательность или состоит из смысловой последовательности AD-60819 (где смысловая и/или антисмысловая последовательность включает одну или несколько (например, все) из модификаций смысловой нити и/или антисмысловой нити AD-60819).

Согласно вариантам осуществления представлена dsRNA для ингибирования экспрессии ALAS1, где dsRNA содержит (i) антисмысловую нить, которая содержит антисмысловую последовательность или состоит из антисмысловой последовательности AD-60489, AD-60519, AD-61193 или AD-60819 (или соответствующей немодифицированной антисмысловой последовательности), и/или (ii) смысловую нить, которая содержит смысловую последовательность или состоит из смысловой последовательности AD-60489, AD-60519, AD-61193 или AD-60819 (или соответствующей немодифицированной антисмысловой последовательности). Согласно вариантам осуществления dsRNA содержит (i) антисмысловую нить, которая состоит из антисмысловой последовательности AD-60489, AD-60519, AD-61193 или AD-60819, и/или (ii) смысловую нить, которая состоит из смысловой последовательности AD-60489, AD-60519, AD-61193 или AD-60819, за исключением того, что антисмысловая нить и/или смысловая нить dsRNA отличается 1, 2 или 3 нуклеотидами от соответствующей антисмысловой и/или смысловой последовательности AD-60489, AD-60519, AD-61193 или AD-60819.

Последовательности и модификации AD-60489, AD-60519, AD-61193 и AD-60819 показаны ниже в таблице 44.

Таблица 44: Последовательности и модификации AD-60489, AD-60519, AD-61193, AD-60819

Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_000688.4	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая последовательность (5'-3')	Соответствующая немодифицированная смысловая последовательность	Соответствующая немодифицированная антисмысловая последовательность
871-893	AD-60489	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 (SEQ ID NO: 4156)	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 4157)	CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO: 4158)	UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 4159)
871-893	AD-60519	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 (SEQ ID NO: 4160)	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 4161)	CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO: 4162)	UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 4163)
871-893	AD-61193	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 (SEQ ID NO: 4164)	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 4165)	CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO: 4166)	UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO: 4167)
873-895	AD-60819	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 (SEQ ID NO: 4168)	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg (SEQ ID NO: 4169)	GAAAGAGUGUCUCAUCUUCUU (SEQ ID NO: 4170)	AAGAAGAUGAGACACUCUUUCUG (SEQ ID NO: 4171)

где c, a, g, u = 2'-OMe рибонуклеозиды; Af, Cf, G, Uf = 2'F рибонуклеозиды; S = фосфотиоат; L96 имеет структуру, обозначенную в таблице 1.

Согласно вариантам осуществления представлена двунитевая рибонуклеиновая кислота (dsRNA) для ингибирования экспрессии ALAS1, где dsRNA содержит (i) антисмысловую нить, которая содержит антисмысловую последовательность или состоит из антисмысловой последовательности AD-60489, AD-60519 или AD-61193, и/или (ii) смысловую нить, которая содержит смысловую последовательность или состоит из смысловой последовательности AD-60489, AD-60519 или AD-61193 (в том числе нуклеотидной последовательности и одной или нескольких (например, всех) из модификаций смысловой нити и/или антисмысловой нити AD-60489, AD-60519 или AD-61193).

Согласно вариантам осуществления представлена двунитевая рибонуклеиновая кислота (dsRNA) для ингибирования экспрессии ALAS1, где dsRNA представляет собой

AD-60489, AD-60519, AD-61193 или AD-60819. Согласно вариантам осуществления представлена двунитевая рибонуклеиновая кислота (dsRNA) для ингибирования экспрессии ALAS1, где dsRNA представляет собой AD-60489, AD-60519 или AD-61193 (например, в том числе нуклеотидную последовательность и/или одну или несколько (например, все) из модификаций AD-60489, AD-60519 или AD-61193).

Согласно вариантам осуществления dsRNA представляет собой AD-60489, содержит AD-60489 или состоит из AD-60489 (например, в том числе нуклеотидную последовательность и/или одну или несколько (например, все) из модификаций AD-60489).

Согласно вариантам осуществления dsRNA представляет собой AD-60519, содержит AD-60519 или состоит из AD-60519 (например, в том числе нуклеотидную последовательность и/или одну или несколько (например, все) из модификаций AD-60519).

Согласно вариантам осуществления dsRNA представляет собой AD-61193, содержит AD-61193 или состоит из AD-61193 (например, в том числе нуклеотидную последовательность и/или одну или несколько (например, все) из модификаций AD-61193).

Согласно вариантам осуществления dsRNA представляет собой AD-60819, содержит AD-60819 или состоит из AD-60819 (например, в том числе нуклеотидную последовательность и/или одну или несколько (например, все) из модификаций AD-60819).

Согласно вариантам осуществления dsRNA (например, AD-60489, AD-60519, AD-61193, AD-60819 или другая dsRNA, раскрытая в данном документе в любой из таблиц 21-40) является эффективной для подавления уровня mRNA ALAS1 в печени, например, для достижения сайленсинга по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% (например, так, чтобы уровни mRNA ALAS1 снижены до 90% или менее, 80% или менее, 70% или менее, 60% или менее, 50% или менее, 40% или менее, 30% или менее или 20% или менее относительно контрольного уровня mRNA ALAS1 в печени, например, уровня у индивида, не получавшего лечение, или группы индивидов, например, индивида или группы индивидов, получавших лечение только PBS). Согласно вариантам осуществления эффективность dsRNA в отношении подавления уровня mRNA ALAS1 в

печени оценивают с применением модели на низших приматах, например, описанной в данном документе в примерах.

Согласно вариантам осуществления dsRNA (например, AD-60489, AD-60519, AD-61193, AD-60819 или другая dsRNA, раскрытая в данном документе в любой из таблиц 21-40) является эффективной для подавления уровня циркулирующей mRNA ALAS1, например, для достижения сайленсинга по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% (например, так, чтобы уровни mRNA ALAS1 снизились до 90% или менее, 80% или менее, 70% или менее, 60% или менее, 50% или менее, 40% или менее, 30% или менее или 20% или менее относительно контрольного уровня циркулирующей mRNA ALAS1, например, уровня, который наблюдался до лечения dsRNA или уровня у не получавшего лечения индивида или группы индивидов). Согласно вариантам осуществления эффективность dsRNA в отношении подавления уровня циркулирующей mRNA ALAS1 оценивают с применением модели на низших приматах, например, описанной в данном документе в примерах. Согласно вариантам осуществления уровень циркулирующей mRNA ALAS1 оценивают с применением анализа по выявлению циркулирующей внеклеточной РНК (cERD), например, как описано в данном документе или в Sehgal, A. et al. Quantitation of tissue-specific target gene modulation using circulating RNA (постер, представленный 9 февраля 2012 г. на симпозиуме Keystone Gene Silencing by small RNAs (Ванкувер, 7-12 февраля, 2012 г.) или Sehgal, A. et al. Tissue-specific gene silencing monitored in circulating RNA, *RNA*, 20: 1-7, опубликованном в Интернете 19 декабря 2013 г.

Способ cERD можно применять относительно любого соответствующего биологического образца. Согласно вариантам осуществления уровень циркулирующей mRNA ALAS1 оценивают с применением образца крови, например, образца сыворотки. Согласно вариантам осуществления уровень циркулирующей mRNA ALAS1 оценивают с применением образца мочи.

Согласно вариантам осуществления dsRNA представляет собой производное AD-60489, раскрытой в данном документе, например, в любой из таблиц в данном документе. Согласно вариантам осуществления dsRNA характеризуется повышенной активностью относительно AD-60489. Согласно некоторым вариантам осуществления dsRNA представляет собой AD-60519.

Согласно вариантам осуществления dsRNA представляет собой производное AD-58632, раскрытой в данном документе, например, в любой из таблиц в данном документе. Согласно вариантам осуществления dsRNA характеризуется повышенной активностью относительно AD-58632.

Согласно вариантам осуществления на повышенную активность указывает более низкое значение IC50, например, как определено на основании анализов in vitro, например, описанных в данном документе, например, в примерах.

Согласно вариантам осуществления на повышенную активность указывает более низкая эффективная доза. Эффективную дозу можно определить на основе введения разовой дозы или нескольких повторяющихся доз. Согласно вариантам осуществления эффективную дозу определяют на основе разовой дозы ED50. Согласно вариантам осуществления эффективную дозу или разовую дозу ED50 определяют на основе in vivo анализа. Согласно вариантам осуществления in vivo анализ проводят для низшего животного, например, для крысы, для низшего примата или для мыши.

Согласно вариантам осуществления эффективную дозу определяют на основе дозы, необходимой для получения снижения уровня mRNA ALAS1 (например, уровня mRNA ALAS1 в печени и/или уровня циркулирующей mRNA ALAS1), например, как описано в данном документе в примерах. Согласно вариантам осуществления циркулирующую mRNA оценивают с применением анализа cERD.

Согласно вариантам осуществления эффективную дозу определяют на основе дозы, требуемой для получения снижения уровня (например, уровня в моче и/или плазме) ALA и/или PBG.

Согласно вариантам осуществления эффективную дозу определяют на основе дозы, требуемой для получения конкретного лечебного эффекта, описанного в данном документе, например, предупреждения или облегчения симптомов, связанных с порфирией.

Согласно вариантам осуществления на повышенную активность указывает достижение более высокого уровня dsRNA в печени. Согласно вариантам осуществления более высокий уровень в печени получают после разовой дозы dsRNA (например, дозы по 1, 2,5, 3, 5 или 10 мг/кг). Согласно вариантам осуществления более высокий уровень в

печени получают после введения нескольких доз dsRNA (например, 2-10 ежедневных или еженедельных доз по 1, 2,5, 3, 5 или 10 мг/кг).

Согласно одному варианту осуществления iRNA охватывает dsRNA с нитью РНК (антисмысловой нитью), имеющей участок, который практически комплементарен части mRNA ALAS1, например, mRNA ALAS1 человека (например, mRNA ALAS1 человека, представленной под SEQ ID NO:1 или SEQ ID NO:382).

Согласно одному варианту осуществления iRNA для ингибирования экспрессии гена ALAS1 включает по меньшей мере две последовательности, которые комплементарны друг другу. iRNA включает смысловую нить с первой последовательностью и антисмысловую нить со второй последовательностью. Антисмысловая нить включает нуклеотидную последовательность, которая практически комплементарна по меньшей мере части mRNA, кодирующей транскрипт ALAS1, и при этом участок комплементарности составляет 30 нуклеотидов или менее, и по меньшей мере 15 нуклеотидов в длину. Как правило, iRNA составляет 19-24 нуклеотида в длину.

Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA составляет 19-21 нуклеотид в длину. Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA составляет 19-21 нуклеотид в длину и находится в липидном составе, например, составе на основе липидных наночастиц (LNP) (например, составе LNP11).

Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA составляет 21-23 нуклеотида в длину. Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA составляет 21-23 нуклеотида в длину и находится в форме конъюгата, например, конъюгата с одним или несколькими производными GalNAc, описанными в данном документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA составляет от приблизительно 15 до приблизительно 25 нуклеотидов в длину, и согласно другим вариантам осуществления iRNA составляет от приблизительно 25 до приблизительно 30 нуклеотидов в длину. iRNA, нацеленная на ALAS1, при контакте с клеткой, экспрессирующей ALAS1, ингибирует экспрессию гена ALAS1 по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35% или по меньшей мере на 40% или более, например, при анализе с помощью способа, описанного в данном документе. Согласно одному варианту осуществления

iRNA, нацеленная на ALAS1, составлена как компонент стабильной частицы нуклеиновая кислота-липид (SNALP).

Согласно одному варианту осуществления iRNA (например, dsRNA), описанная в данном документе, включает первую последовательность dsRNA, которую выбирают из группы, состоящей из смысловых последовательностей из таблиц 21-40, и вторую последовательность, которую выбирают из группы, состоящей из соответствующих антисмысловых последовательностей из таблиц 21-40.

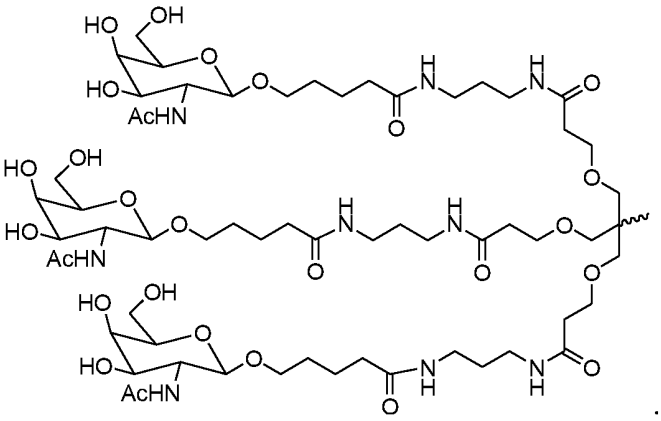
Молекулы iRNA, описанные в данном документе, могут включать встречающиеся в природе нуклеотиды или могут включать по меньшей мере один модифицированный нуклеотид. Согласно вариантам осуществления по меньшей мере один модифицированный нуклеотид включает одну или несколько из модификаций нуклеотида, выбранных из группы, состоящей из запертой нуклеиновой кислоты (LNA), ациклического нуклеотида, гекситной или гексозной нуклеиновой кислоты (HNA), циклогексеновой нуклеиновой кислоты (CeNA), 2′-метоксиэтила, 2′-O-алкила, 2′-O-аллила, 2′-C-аллила, 2′-фтора, 2′-дезокси, 2’-гидроксила или любой их комбинации. Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один модифицированный нуклеотид включает без ограничения 2'-O-метил-модифицированный нуклеотид, 2′-фтор-модифицированный нуклеотид, нуклеотид с 5'-фосфотиоатной группой, и концевой нуклеотид, связанный с лигандом, например, N-ацетилгалактозамином (GalNAc) или производным холестерила. Альтернативно, модифицированный нуклеотид можно выбрать из группы: 2'-дезокси-2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, запертого нуклеотида, ациклического нуклеотида, нуклеотида с удаленными основаниями, 2’-амино-модифицированного нуклеотида, 2’-алкил-модифицированного нуклеотида, морфолинового нуклеотида, фосфорамидата и нуклеотида, содержащего не встречающиеся в природе основания. Такая модифицированная последовательность может быть основана, например, на первой последовательности упомянутой iRNA, выбранной из группы, состоящей из смысловых последовательностей, раскрытых в таблицах 21-40, и второй последовательности, выбранной из группы, состоящей из соответствующих антисмысловых последовательностей, раскрытых в таблицах 21-40.

Согласно одному варианту осуществления iRNA, описанная в данном документе, нацелена на вариант РНК-транскрипта ALAS1 дикого типа, и согласно другому варианту осуществления iRNA нацелена на мутантный транскрипт (например, РНК ALAS1, несущей аллельный вариант). Например, iRNA, описанная в настоящем изобретении, может быть нацелена на полиморфный вариант, такой как однонуклеотидный полиморфизм (SNP) ALAS1. Согласно другому варианту осуществления iRNA нацелена на транскрипт ALAS1 как дикого, так и мутантного типа. Согласно еще одному варианту осуществления iRNA нацелена на конкретный вариант транскрипта ALAS1 (например, вариант 1 ALAS1 человека). Согласно еще одному варианту осуществления средство на основе iRNA нацелено на несколько вариантов транскриптов (например, как вариант 1, так и вариант 2 ALAS1 человека).

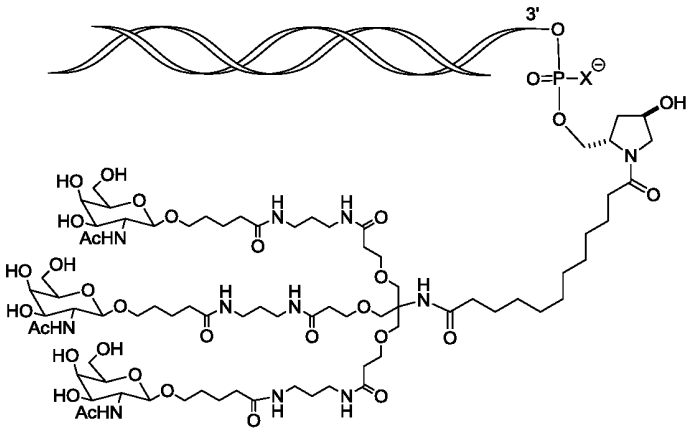
Согласно одному варианту осуществления iRNA, описанная в данном изобретении, нацелена на некодирующий участок РНК-транскрипта ALAS1, такой как 5’ или 3’ нетранслируемый участок транскрипта.

Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA, описанная в данном документе, находится в форме конъюгата, например, углеводного конъюгата, который может выполнять роль целевого фрагмента и/или лиганда, описанного в данном документе. Согласно одному варианту осуществления конъюгат присоединен к 3’-концу смысловой нити dsRNA. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат присоединен с помощью линкера, например, с помощью двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат содержит одну или несколько производных N-ацетилгалактозамина (GalNAc). Такой конъюгат также называется в данном документе конъюгат GalNAc. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат нацеливает средство для RNAi на конкретную клетку, например, клетку печени, например, гепатоцит. Производные GalNAc могут быть присоединены с помощью линкера, например, двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера. Согласно конкретным вариантам осуществления конъюгат представляет собой

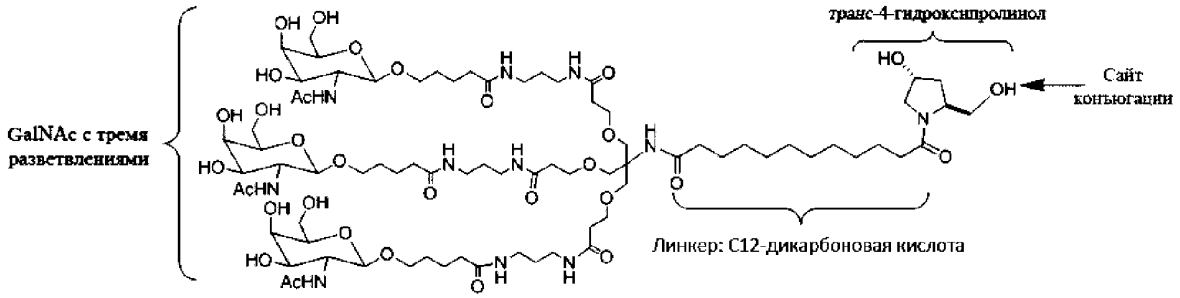


Согласно некоторым вариантам осуществления средство для RNAi присоединено к углеводному конъюгату с помощью линкера, например, линкера, как показано в следующей схеме, где X представляет собой O или S



Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой O. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой S.

Согласно некоторым вариантам осуществления средство для RNAi конъюгировано с L96, как определено в таблице 1 и показано ниже.



Согласно одному варианту осуществления dsRNA характеризуется одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью, десятью, одиннадцатью, двенадцатью, тринадцатью, четырнадцатью, пятнадцатью, шестнадцатью или всем из следующего:

(i) синтезирована химическим путем, например, синтезирована с помощью твердофазного синтеза олигонуклеотидов;

(ii) все нуклеотиды в dsRNA модифицированы, например, все нуклеотиды являются 2'-OMe или 2'-F-модифицированными, или представляют собой комбинацию из 2'-OMe и 2'-F-модифицированных;

(iii) все нуклеотиды связаны 3'-5' фосфодиэфирными связями;

(iv) смысловая нить содержит 21 нуклеотид или состоит из 21 нуклеотида;

(v) антисмысловая нить содержит 23 нуклеотида или состоит из 23 нуклеотидов;

(vi) имеет тупой конец на 3'-конце смысловой нити;

(vii) имеет 3'-выступающий конец, например, имеет выступающий конец из двух нуклеотидов, на 3'-конце антисмысловой нити;

(viii) присоединена ковалентными связями к лиганду, содержащему три фрагмента N-ацетилгалактозамина (GalNAc);

(ix) 3'-конец смысловой нити конъюгирован с фрагментом GalNAc с тремя разветвлениями (например, называемым в данном документе L96, как определено в таблице 1). Согласно одному варианту осуществления 3'-конец присоединен к фрагменту GalNAc с тремя разветвлениями при помощи фосфодиэфирной связи;

(x) имеет антисмысловую нить, которая содержит одну или несколько (например, четыре) фосфотиоатных связей. Согласно одному варианту осуществления фосфотиоатные связи расположены на 3' конце и на 5' конце антисмысловой нити. Согласно одному варианту осуществления две фосфотиоатные связи расположены на 3' конце и две фосфотиоатные связи расположены на 5' конце антисмысловой нити;

(xi) имеет смысловую нить, которая содержит одну или несколько (например, две) фосфотиоатных связей. Согласно одному варианту осуществления одна или несколько (например, две) фосфотиоатных связей расположены на 5' конце смысловой нити;

(xii) 21 нуклеотид смысловой нити гибридизируется с комплементарным 21 нуклеотидом антисмысловой нити;

(xiii) образует 21 пару нуклеотидных оснований и выступающий конец из двух оснований на 3'-конце антисмысловой нити;

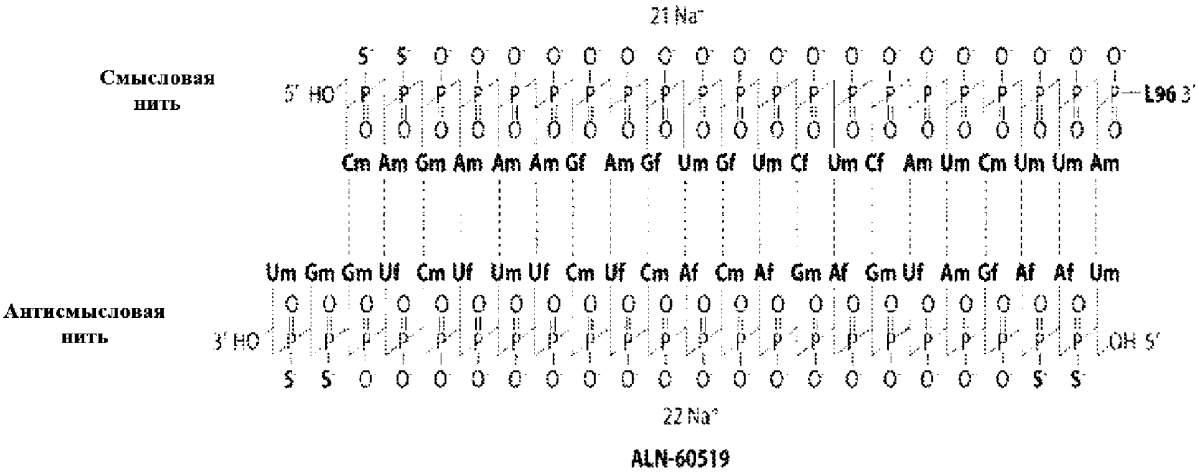
(xiv) содержит смысловую или антисмысловую нить или состоит из смысловой или антисмысловой нити с последовательностью AD-60519;

(xv) имеет смысловую нить с 10, 12, 14, 16, 18, 19, 20 или всеми из модификаций смысловой нити AD-60519;

(xvi) имеет антисмысловую нить с 10, 12, 14, 16, 18, 19, 20 или всеми из модификаций антисмысловой нити AD-60519; или

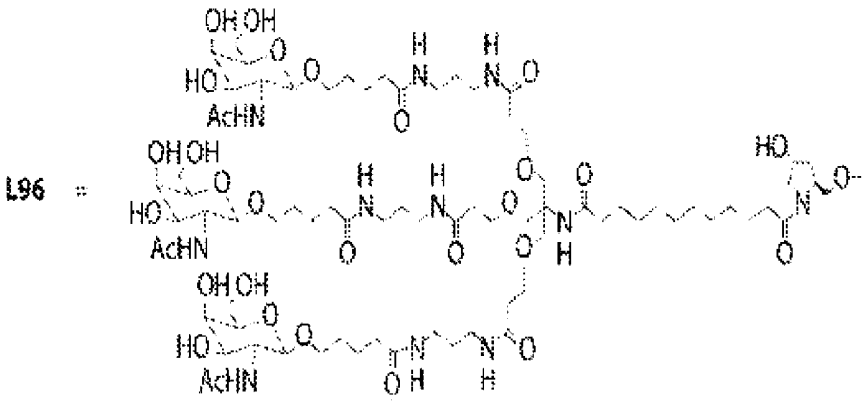
(xvii) имеет последовательность дуплекса и все модификации AD-60519.

Согласно вариантам осуществления dsRNA находится в форме конъюгата следующей структуры (также называемой в данном документе AD-60519 или ALN-60519) (SEQ ID NOS 5238-5239 соответственно, по порядку):



ALN-60519

Af, Cf, Gf, Uf = 2'-F рибонуклеозиды
Am, Cm, Gm, Um = 2'-OMe рибонуклеозиды
S = фосфотиоат



Согласно одномуаспекту в данном документе представлена композиция, например, фармацевтическая композиция, которая включает одну или несколько из iRNA, описанных в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель или средство доставки. Согласно одному варианту осуществления композиция применяется для ингибирования экспрессии гена ALAS1 в организме, как правило, у человека. Согласно одному варианту осуществления композиция применяется для лечения порфирии, например, AIP.

Согласно одному аспекту iRNA, представленная в данном документе, представляет собой двунитевую рибонуклеиновую кислоту (dsRNA) для ингибирования экспрессии ALAS1, где упомянутая dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить из 15-30 пар оснований в длину, и антисмысловая нить комплементарна по меньшей мере 15 смежным нуклеотидам под SEQ ID NO: 1 или 382.

Согласно дополнительному аспекту iRNA, представленная в данном документе, представляет собой двунитевую RNAi (dsRNA), содержащую смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где упомянутая антисмысловая нить содержит участок комплементарности РНК-транскрипту ALAS1, где каждая нить имеет от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов, где упомянутое средство для двунитевой RNAi представлено формулой (III):

смысловая: $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

антисмысловая: $3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$

(III)

где

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

каждый из p, p′, q и q′ независимо равняется 0-6;

каждый N_a и N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые являются либо модифицированными, либо немодифицированными, либо их комбинациями, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два неодинаково модифицированных нуклеотида;

каждый N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 нуклеотидов, которые являются либо модифицированными, либо немодифицированными, либо их комбинациями;

каждый n_p, n_p', n_q и n_q' независимо представляет собой выступающий нуклеотид;

каждый из XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′ и Z′Z′Z′ независимо представляет собой один мотив из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов;

модификации N_b отличаются от модификации Y, а модификации N_b' отличаются от модификации Y′.

Согласно вариантам осуществления смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом.

Согласно вариантам осуществления i равняется 1; j равняется 1, или как i, так и j равняются 1.

Согласно вариантам осуществления k равняется 1; l равняется 1, или как k, так и l равняются 1.

Согласно вариантам осуществления XXX комплементарен X′X′X′, YYY комплементарен Y′Y′Y′, а ZZZ комплементарен Z′Z′Z′.

Согласно вариантам осуществления мотив Y′Y′Y′ находится в 11, 12 и 13 положениях антисмысловой нити от 5'-конца.

Согласно вариантам осуществления Y′ представляет собой 2′-O-метил.

Согласно вариантам осуществления участок дуплекса составляет 15-30 пар нуклеотидов в длину.

Согласно вариантам осуществления участок дуплекса составляет 17-23 пары нуклеотидов в длину.

Согласно вариантам осуществления участок дуплекса составляет 19-21 пары нуклеотидов в длину.

Согласно вариантам осуществления участок дуплекса составляет 21-23 пары нуклеотидов в длину.

Согласно вариантам осуществления модификация нуклеотида выбрана из группы, состоящей из запертой нуклеиновой кислоты (LNA), ациклического нуклеотида, гекситной или гексозной нуклеиновой кислоты (HNA), циклогексеновой нуклеиновой кислоты (CeNA), 2′-метоксиэтил, 2′-O-алкил, 2′-O-аллил, 2′-C-аллил, 2′-фтор, 2′-дезокси, 2’-гидроксил и любой их комбинации.

Согласно вариантам осуществления модификации нуклеотидов выбраны из группы, состоящей из LNA, HNA, CeNA, 2′-метоксиэтила, 2′-O-алкила, 2′-O-аллила, 2′-C-аллила, 2′-фтора, 2′-дезокси, 2’-гидроксила и их комбинаций.

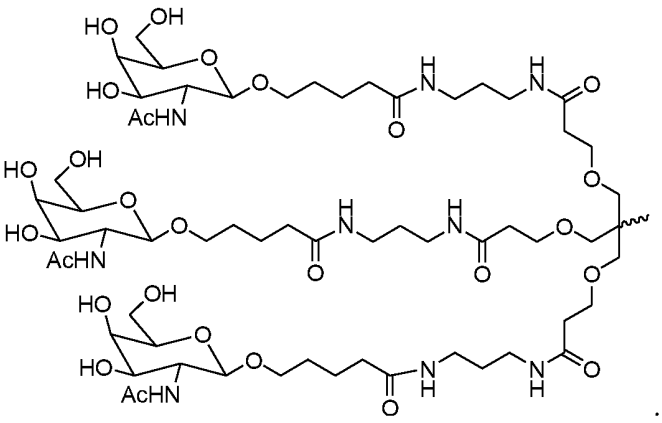
Согласно вариантам осуществления модификациями нуклеотидов являются 2′-O-метил-, 2′-фтор или обе.

Согласно вариантам осуществления лиганд содержит углевод.

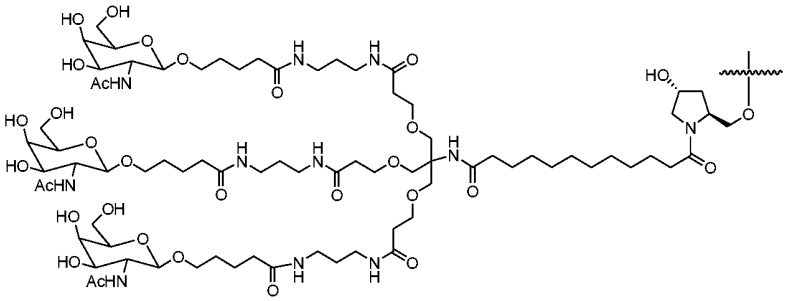
Согласно вариантам осуществления лиганд присоединен с помощью линкера.

Согласно вариантам осуществления линкер является двухвалентным или трехвалентным разветвленным линкером.

Согласно вариантам осуществления лиганд представляет собой



Согласно вариантам осуществления лиганд и линкер показаны в формуле XXIV:



Согласно вариантам осуществления лиганд присоединен к 3'-концу смысловой нити.

Согласно вариантам осуществления dsRNA состоит из нуклеотидной последовательности или содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из группы последовательностей, представленных в таблицах 21-40.

Согласно дополнительному аспекту представленная в данном документе iRNA представляет собой двунитевую рибонуклеиновую кислоту (dsRNA) для ингибирования экспрессии ALAS1, где упомянутая dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, антисмысловая нить содержит участок комплементарности РНК-транскрипту ALAS1, эта антисмысловая нить содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от антисмысловых последовательностей, приведенных в любой из таблиц 21-40. Согласно вариантам осуществления нуклеотиды антисмысловой нити имеют меньше модификаций, больше модификаций или другие

модификации относительно антисмысловых последовательностей, приведенных в любой из таблиц 21-40.

Согласно вариантам осуществления смысловые и антисмысловые последовательности являются последовательностями дуплекса, раскрытого в данном документе, который подавляет экспрессию mRNA ALAS1 по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 85% или 90%, например, при оценке с применением анализа, раскрытого в примерах, представленных в данном документе.

Согласно вариантам осуществления экспрессию mRNA ALAS1 оценивают исходя из уровня mRNA ALAS1 в печени, например, при оценке с применением образца для биопсии печени. Согласно вариантам осуществления экспрессию mRNA ALAS1 оценивают исходя из уровня mRNA ALAS1 в биологической жидкости, например, крови, сыворотке, плазме, спинномозговой жидкости или моче. Согласно вариантам осуществления уровень экспрессии mRNA ALAS1 оценивают с применением анализа по выявлению внеклеточной РНК в кровотоке (cERD), например, анализа cERD, описанного в данном документе или в Sehgal, A. et al. Quantitation of tissue-specific target gene modulation using circulating RNA (постер, представленный 9 февраля 2012 г. на симпозиуме Keystone Gene Silencing by small RNAs (Ванкувер, 7-12 февраля, 2012 г.) или Sehgal, A. et al. Tissue-specific gene silencing monitored in circulating RNA, *RNA*, 20: 1-7, опубликованном в Интернете 19 декабря 2013 г.

Согласно некоторым вариантам осуществления dsRNA содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид.

Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из: 2'-O-метил-модифицированного нуклеотида, нуклеотида, содержащего 5'-фосфотиоатную группу, и концевого нуклеотида, присоединенного к группе производного холестерила или бисдециламида додекановой кислоты.

Согласно некоторым вариантам осуществления модифицированный нуклеотид выбран из группы, состоящей из: 2'-дезокси-2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, запертого нуклеотида, ациклического нуклеотида, нуклеотида с удаленными основаниями, 2’-амино-модифицированного

нуклеотида, 2’-алкил-модифицированного нуклеотида, морфолинового нуклеотида, фосфорамидата и нуклеотида, содержащего не встречающиеся в природе основания.

Согласно некоторым вариантам осуществления участок комплементарности составляет по меньшей мере 17 нуклеотидов в длину.

Согласно некоторым вариантам осуществления участок комплементарности составляет 19-21 нуклеотид в длину.

Согласно некоторым вариантам осуществления участок комплементарности составляет 19 нуклеотидов в длину.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждая нить составляет не более 30 нуклеотидов в длину.

Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одна нить содержит 3’-выступающий конец по меньшей мере из 1 нуклеотида. Согласно вариантам осуществления антисмысловая нить содержит 3’-выступающий конец по меньшей мере из 1 нуклеотида.

Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одна нить содержит 3’-выступающий конец по меньшей мере из 2 нуклеотидов. Согласно вариантам осуществления антисмысловая нить содержит 3’-выступающий конец по меньшей мере из 2 нуклеотидов. Согласно вариантам осуществления антисмысловая нить содержит 3’-выступающий конец из 2 нуклеотидов.

Согласно некоторым вариантам осуществления dsRNA, описанная в данном документе, дополнительно содержит лиганд.

Согласно некоторым вариантам осуществления лиганд представляет собой лиганд GalNAc.

Согласно некоторым вариантам осуществления лиганд нацеливает dsRNA в гепатоциты.

Согласно некоторым вариантам осуществления лиганд конъюгирован с 3’-концом смысловой нити dsRNA.

Согласно некоторым вариантам осуществления участок комплементарности состоит из антисмысловой последовательности, выбранной из антисмысловых последовательностей, приведенных в таблицах 21-40, или соответствующей

антисмысловой последовательности, в которой некоторые или все из нуклеотидов немодифицированы. Согласно вариантам осуществления участок комплементарности состоит из последовательности UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 4153) или UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO: 4154). Согласно некоторым вариантам осуществления участок комплементарности состоит из антисмысловой последовательности дуплекса AD-60489. Согласно некоторым вариантам осуществления участок комплементарности состоит из антисмысловой последовательности дуплекса AD-60519.

Согласно вариантам осуществления участок комплементарности состоит из антисмысловой последовательности, выбранной из дуплекса, раскрытого в данном документе, который подавляет экспрессию mRNA ALAS1 по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 85% или 90%, например, как определено с помощью анализа, раскрытого в примерах, представленных в данном документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления dsRNA содержит смысловую нить, состоящую из последовательности смысловой нити, выбранной из таблиц 21-40, и антисмысловой нити, состоящей из антисмысловой последовательности, выбранной из таблиц 21-40. Согласно вариантам осуществления dsRNA содержит пару соответствующих смысловой и антисмысловой последовательностей, выбранных из таковых дуплексов, раскрытых в таблицах 21-40.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение представляет клетку, содержащую по меньшей мере одну из iRNA (например, dsRNA), описанную в данном документе. Клетка, как правило, представляет собой клетку млекопитающего, такую как клетка человека. Согласно некоторым вариантам осуществления клетка представляет собой эритроидную клетку. Согласно другим вариантам осуществления клетка представляет собой клетку печени (например, гепатоцит).

Согласно одному аспекту в данном документе представлена фармацевтическая композиция для ингибирования экспрессии гена ALAS1, при этом композиция содержит iRNA (например, dsRNA), описанную в данном документе.

Согласно вариантам осуществления фармацевтических композиций, описанных в данном документе, iRNA (например, dsRNA) вводят в составе безбуферного раствора.

Согласно вариантам осуществления безбуферным раствором является солевой раствор или вода, например, вода для инъекций.

Согласно вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит AD-60519 и воду для инъекций. Согласно вариантам осуществления композиция содержит приблизительно 100-300 мг/мл, например, 200 мг/мл AD-60519. Согласно вариантам осуществления композиции характеризуются pH 6,0-7,5, например, приблизительно 7,0. Согласно вариантам осуществления композиция предназначена для подкожной инъекции. Согласно вариантам осуществления фармацевтическую композицию фасуют в упаковку (например, стеклянный флакон, например, 2 мл стеклянный флакон) объемом приблизительно 0,3-1 мл, например, 0,55 мл. Согласно вариантам осуществления фармацевтическая композиция представляет собой ALN-AS1, описанную в данном документе в примерах.

Согласно вариантам осуществления фармацевтических композиций, описанных в данном документе, iRNA (например, dsRNA) вводят с буферным раствором. Согласно вариантам осуществления буферный раствор содержит ацетат, цитрат, проламин, карбонат или фосфат или любую их комбинацию. Согласно вариантам осуществления буферный раствор представляет собой забуференный фосфатом солевой раствор (PBS).

Согласно вариантам осуществления фармацевтических композиций, описанных в данном документе, iRNA (например, dsRNA) нацелена на гепатоциты.

Согласно вариантам осуществления фармацевтических композиций, описанных в данном документе, композицию вводят внутривенно.

Согласно вариантам осуществления фармацевтических композиций, описанных в данном документе, композицию вводят подкожно.

Согласно вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит iRNA (например, dsRNA), описанную в данном документе, которая содержат лиганд (например, лиганд, представляющий собой GalNAc), который нацеливает iRNA (например, dsRNA) в гепатоциты.

Согласно вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит iRNA (например, dsRNA), описанную в данном документе, которая содержат лиганд (например, лиганд, представляющий собой GalNAc), и при этом фармацевтическую

композицию вводят подкожно. Согласно вариантам осуществления лиганд нацеливает iRNA (например, dsRNA) в гепатоциты.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция, например, композиция, описанная в данном документе, включает липидный состав. Согласно некоторым вариантам осуществления средство для RNAi представляет собой состав LNP, например, состав MC3. Согласно некоторым вариантам осуществления состав LNP нацеливает средство для RNAi в конкретную клетку, например, клетку печени, например, гепатоцит. Согласно вариантам осуществления липидный состав представляет собой состав LNP11. Согласно вариантам осуществления композицию вводят внутривенно.

Согласно другому варианту осуществления фармацевтическая композиция составлена для введения согласно схеме дозирования, описанной в данном документе, например, 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. Согласно другому варианту осуществления введение фармацевтической композиции может продолжаться в течение месяца или дольше, например, одного, двух, трех или шести месяцев, или одного года или дольше.

Согласно другому варианту осуществления композицию, содержащую iRNA, описанную в настоящем изобретении, например, dsRNA, нацеленную на ALAS1, вводят с терапевтическим средством без iRNA, как например, средством, известным для лечения порфирии (например, AIP) или симптома порфирии (например, болевых ощущений). Согласно другому варианту осуществления композицию, содержащую iRNA, описанную в настоящем изобретении, например, dsRNA, нацеленную на AIP, вводят в сочетании со схемой лечения для средства без iRNA, такого как гемин или глюкоза (например, инфузия глюкозы (например, IV глюкозы)). Например, iRNA, описанную в настоящем изобретении, можно вводить до, после или одновременно с глюкозой, декстрозой или подобным лечением, которое помогает восстановить энергетический баланс (например, полное парентеральное питание). iRNA, описанную в настоящем изобретении, можно также вводить до, после или одновременно с введением препарата на основе гема (например, гемина, аргината гема или гемальбумина), а также необязательно в комбинации с глюкозой (например, IV глюкозой) или т. п.

Как правило, глюкозу, вводимую для лечения порфирии, вводят внутривенно (IV). Внутривенное введение глюкозы называют в данном документе “IV глюкозой.” Однако, также охвачены альтернативные варианты осуществления, согласно которым глюкозу вводят другими способами.

Согласно одному варианту осуществления iRNA ALAS1 вводят пациенту, а затем пациенту назначают схему введения средства или лечебного средства, не содержащего iRNA (например, глюкозы и/или препарата на основе гема) (или наоборот). Согласно другому варианту осуществления iRNA ALAS1 и терапевтическое средство без iRNA или схему лечения назначают в одно и то же время.

Согласно одному аспекту в данном документе представлен способ ингибирования экспрессии ALAS1 в клетке, при этом способ включает: (a) введение в клетку iRNA (например, dsRNA), описанной в данном документе, и (b) поддержание клетки, полученной на стадии (a), в течение времени, достаточного для обеспечения разрушения mRNA-транскрипта гена ALAS1, вследствие чего происходит ингибирование экспрессии гена ALAS1 в клетке.

Согласно одному аспекту в данном документе представлен способ снижения или ингибирования экспрессии гена ALAS1 в клетке (например, эритроидной клетке или клетке печени, такой как, например, гепатоцит). Способ включает:

(a) введение в клетку двунитевой рибонуклеиновой кислоты (dsRNA), где dsRNA включает по меньшей мере две последовательности, которые комплементарны друг другу. dsRNA содержит смысловую нить с первой последовательностью и антисмысловую нить со второй последовательностью; антисмысловая нить содержит участок комплементарности, который практически комплементарен по меньшей мере части mRNA, кодирующей ALAS1, и при этом участок комплементарности составляет 30 нуклеотидов или менее, например, 15-30 нуклеотидов в длину, и, как правило, 19-24 нуклеотида в длину, и где dsRNA при контакте с клеткой, экспрессирующей ALAS1, ингибирует экспрессию гена ALAS1 по меньшей мере на 10%, например, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40% или более; и

(b) поддержание клетки, полученной на стадии (a), в течение времени, достаточного для обеспечения разрушения mRNA-транскрипта гена ALAS1, вследствие чего происходит снижение или ингибирование экспрессии гена ALAS1в клетке.

Согласно вариантам осуществления изложенных выше способов ингибирования экспрессии ALAS1 в клетке, клетку обрабатывают *ex vivo*, *in vitro* или *in vivo*. Согласно вариантам осуществления клетка представляет собой гепатоцит.

Согласно вариантам осуществления клетка принадлежит субъекту, нуждающемуся в лечении, предупреждении и/или контроле нарушения, связанного с экспрессией ALAS1.

Согласно вариантам осуществления нарушение представляет собой порфирию. Согласно вариантам осуществления порфирия представляет собой острую перемежающуюся порфирию или порфирию, обусловленную недостаточностью дегидратазы ALA.

Согласно вариантам осуществления порфирия представляет собой печеночную порфирию, например, порфирию, выбранную из острой перемежающейся порфирии (AIP), наследственной копропорфирии (HCP), вариегатной порфирии (VP), порфирии, обусловленная недостаточностью дегидратазы ALA (ADP), и гематоэритропоэтической порфирии. Согласно вариантам осуществления порфирия представляет собой печеночную порфирию у гомозигот по доминантному аллелю (например, AIP, HCP или VP у гомозигот по доминантному аллелю) или гепатоэритропоэтическую порфирию. Согласно вариантам осуществления порфирия представляет собой двойную порфирию.

Согласно вариантам осуществления экспрессию ALAS1 ингибируют по меньшей мере на 30%.

Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) характеризуется значением IC_{50} в диапазоне 0,01-1 нМ.

Согласно определенным вариантам осуществления клетка (например, гепатоцит) представляет собой клетку млекопитающего (например, клетку человека, низшего примата или грызуна).

Согласно одному варианту осуществления клетку обрабатывают *ex vivo*, *in vitro* или *in vivo* (например, клетка принадлежит субъекту (например, пациенту, нуждающемуся

в лечении, предупреждении и/или контроле нарушения, связанного с экспрессией ALAS1)).

Согласно одному варианту осуществления субъект представляет собой млекопитающее (например, человека) с риском возникновения порфирии, или диагностированной порфирией, например, X-сцепленной сидеробластической анемией (XLSA), порфирией, обусловленной недостаточностью дегидратазы ALA (ADP или порфирией Досса), острой перемежающейся порфирией (AIP), врожденной эритропоэтической порфирией (CEP), поздней кожной порфирией (PCT), наследственной копропорфирией (копропорфирией, или HCP), вариегатной порфирией (VP), эритропоэтической протопорфирией (EPP) или транзиторной эритропорфирией детского возраста. Согласно некоторым вариантам осуществления нарушение представляет собой острую печеночную порфирию, например, порфирию, обусловленную недостаточностью дегидратазы ALA (ADP), AIP, HCP или VP. Согласно конкретным вариантам осуществления нарушение представляет собой порфирию, обусловленную недостаточностью дегидратазы ALA (ADP) или AIP.

Согласно вариантам осуществления порфирия представляет собой печеночную порфирию, например, порфирию, выбранную из острой перемежающейся порфирии (AIP), наследственной копропорфирии (HCP), вариегатной порфирии (VP), порфирии, обусловленная недостаточностью дегидратазы ALA (ADP), и гематоэритропоэтической порфирии. Согласно вариантам осуществления порфирия представляет собой печеночную порфирию у гомозигот по доминантному аллелю (например, AIP, HCP или VP у гомозигот по доминантному аллелю) или гепатоэритропоэтическую порфирию. Согласно вариантам осуществления порфирия представляет собой двойную порфирию.

Согласно одному варианту осуществления введенная dsRNA снижает или ингибирует экспрессию гена ALAS1 в клетке.

Согласно одному варианту осуществления введенная dsRNA снижает или ингибирует экспрессию гена ALAS1 или уровень одного или нескольких порфиринов или предшественников порфиринов (например, δ-аминолевулиновой кислоты (ALA), порфобилиногена (PBG), гидроксиметилбилана (HMB), уропорфириногена I или III, копропорфириногена I или III, протопорфириногена IX и протопорфирина IX) или продуктов или метаболитов порфирина по меньшей мере на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%,

30%, 35%, 40%, 45%, 50% или более относительно эталонного образца (например, необработанной клетки или клетки, обработанной нецелевой контрольной dsRNA). Без привязки к конкретной теории, ALAS1 является первым ферментом в рамках порфиринового пути. Таким образом, снижение экспрессии гена ALAS1, по-видимому, снижает уровень одного или нескольких предшественников порфиринов, порфиринов или продуктов или метаболитов порфиринов.

Согласно другим аспектам в настоящем изобретении представлены способы лечения, предупреждения или контроля патологических процессов, связанных с экспрессией ALAS1 (например, патологических процессов, в которые вовлечены порфирины, предшественники порфиринов, или нарушения в рамках порфиринового пути, как например, порфирии). Согласно одному варианту осуществления способ включает введение субъекту, например, пациенту, нуждающемуся в таком лечении, предупреждении или контроле, эффективного (например, терапевтически или профилактически эффективного) количества одного или нескольких из iRNA, описанных в данном документе.

Согласно одному аспекту в данном документе представлен способ лечения и/или предупреждения нарушения, связанного с экспрессией ALAS1, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества iRNA (например, dsRNA), описанной в данном документе, или композиции, содержащей iRNA (например, dsRNA), описанной в данном документе.

Согласно одному аспекту в данном документе представлен способ лечения и/или предупреждения порфирии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, двунитевой рибонуклеиновой кислоты (dsRNA), где упомянутая dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить из 15-30 пар оснований в длину, и при этом антисмысловая нить комплементарна по меньшей мере 15 смежным нуклеотидам под SEQ ID NO:1 или SEQ ID NO:382.

Согласно одному варианту осуществления субъект (например, пациент) страдает порфирией. Согласно другому варианту осуществления субъект (например, пациент) подвержен риску развития порфирии. Согласно некоторым вариантам осуществления введение iRNA, нацеленной на ALAS1, ослабляет или облегчает у пациента тяжесть по меньшей мере одного симптома нарушения, связанного с ALAS1.

Согласно одному варианту осуществления субъект представляет собой млекопитающее (например, человека) с риском возникновения нарушения, связанного с экспрессией ALAS1, или диагностированным нарушением, связанным с экспрессией ALAS1, например, порфирией, например, X-сцепленной сидеробластической анемией (XLSA), порфирией, обусловленной недостаточностью ALA-дегидратазы (порфирией Досса), острой перемежающейся порфирией (AIP), врожденной эритропоэтической порфирией (CEP), поздней кожной порфирией (PCT), наследственной копропорфирией (копропорфирией, или HCP), вариегатной порфирией (VP), эритропоэтической протопорфирией (EPP) или транзиторной эритропорфирией детского возраста. Согласно дополнительному варианту осуществления порфирия представляет собой острую печеночную порфирию, например, порфирию, обусловленную недостаточностью дегидратазы ALA (ADP), AIP, HCP или VP. Согласно некоторым таким вариантам осуществления нарушение представляет собой порфирию, обусловленную недостаточностью дегидратазы ALA (ADP) или AIP.

Согласно вариантам осуществления субъект страдает порфирией или подвержен риску развития порфирии. Согласно вариантам осуществления порфирия представляет собой печеночную порфирию, например, порфирию, выбранную из острой перемежающейся порфирии (AIP), наследственной копропорфирии (HCP), вариегатной порфирии (VP), порфирии, обусловленной недостаточностью дегидратазы ALA (ADP), и гематоэритропоэтической порфирии. Согласно вариантам осуществления порфирия представляет собой печеночную порфирию у гомозигот по доминантному аллелю (например, AIP, HCP или VP у гомозигот по доминантному аллелю) или гепатоэритропоэтическую порфирию. Согласно вариантам осуществления порфирия представляет собой двойную порфирию.

Согласно вариантам осуществления порфирию, симптом порфирии, продром или приступ порфирии индуцирован воздействием провоцирующего фактора, описанного в данном документе. Согласно некоторым вариантам осуществления провоцирующим фактором является химическое воздействие. Согласно некоторым вариантам осуществления провоцирующим фактором является лекарственное средство, например, лекарственное средство рецептурного отпуска или отпускаемое без рецепта лекарственное средство. Согласно некоторым вариантам осуществления провоцирующим фактором

является менструальный цикл, например, конкретная фаза менструального цикла, например, лютеиновая фаза.

Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) или композицию, содержащую iRNA, вводят после острого приступа порфирии.

Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) или композицию, содержащую iRNA, вводят во время острого приступа порфирии.

Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) или композицию, содержащую iRNA, вводят профилактически с целью предупреждения острого приступа порфирии.

Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) составлена в виде состава LNP.

Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) находится в форме конъюгата GalNAc.

Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) вводят в дозе 0,05-50 мг/кг.

Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) вводят в концентрации 0,01 мг/кг-5 мг/кг веса тела субъекта.

Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) составлена в виде состава LNP и его вводят в дозе 0,05-5 мг/кг.

Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) составлена в форме конъюгата GalNAc и его вводят в дозе 0,5-50 мг/кг. Согласно определенным вариантам осуществления iRNA в конъюгате GalNAc вводят в дозе менее 10 мг/кг (например, 5 мг/кг или менее), например, один раз в неделю; например, в дозе 1 мг/кг или менее, 2,5 мг/кг или менее, или 5 мг/кг или менее, например, один раз в неделю. Согласно одному варианту осуществления iRNA в конъюгате GalNAc вводят в дозе приблизительно 2,5 мг/кг или менее, например, один раз в неделю. Согласно одному варианту осуществления введение iRNA в конъюгате GalNAc представляет собой подкожное введение.

Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) составлена в форме конъюгата GalNAc и его вводят, например, подкожно, в дозе 0-5 мг/кг, например, 0-2,5 мг/кг или 1-2,5 мг/кг. Согласно вариантам осуществления iRNA вводят еженедельно. Согласно вариантам осуществления iRNA вводят в виде композиции, содержащей iRNA и

воду для инъекции. Согласно вариантам осуществления iRNA представляет собой AD-60519. Согласно вариантам осуществления композиция содержит iRNA, например, AD-60519, в концентрации приблизительно 200 мг/мл.

Согласно вариантам осуществления с помощью способа снижают уровень порфирина или предшественника порфирина у субъекта.

Согласно вариантам осуществления уровень снижают по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%. Согласно варианту осуществления уровень снижают по меньшей мере на 30%.

Согласно вариантам осуществления предшественником порфирина является δ-аминолевулиновая кислота (ALA) или порфобилиноген (PBG).

Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) характеризуется значением IC_{50} в диапазоне 0,01-1 нМ.

Согласно вариантам осуществления с помощью способа, описанного в данном документе,

(i) облегчают симптом, ассоциированный с нарушением, связанным с ALAS1 (например, порфирией),

(ii) ингибируют экспрессию ALAS1 у субъекта (например, при оценке с помощью анализа cERD),

(iii) снижают уровень предшественника порфирина (например, ALA или PBG) или порфирина у субъекта,

(iv) снижают частоту острых приступов симптомов, ассоциированных с порфирией, у субъекта, или

(v) снижает у субъекта частоту острых приступов симптомов, ассоциированных с порфирией, при воздействии в отношении субъекта провоцирующего фактора (например, предменструальной фазы или лютеиновой фазы).

Согласно вариантам осуществления с помощью способа облегчают болевые ощущения и/или прогрессирующую нейропатию.

Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) или композицию, содержащую iRNA, вводят согласно схеме дозирования.

Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) или композицию, содержащую iRNA, вводят до или во время острого приступа порфирии.

Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA вводят до острого приступа порфирии.

Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) или композицию, содержащую iRNA, вводят во время продрома. Согласно вариантам осуществления продром характеризуется болью в животе, тошнотой, психологическими симптомами (например, тревожностью), возбужденным состоянием и/или бессонницей.

Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) или композицию, содержащую iRNA, вводят во время конкретной фазы менструального цикла, например, во время лютеиновой фазы.

Согласно вариантам осуществления с помощью способа облегчают или предупреждают периодические приступы порфирии, например, путем снижения тяжести, продолжительности или частоты приступов. Согласно вариантам осуществления периодические приступы ассоциированы с провоцирующим фактором. Согласно вариантам осуществления провоцирующим фактором является менструальный цикл, например, конкретная фаза менструального цикла, например, лютеиновая фаза.

Согласно вариантам осуществления субъект имеет повышенный уровень ALA и/или PBG. Согласно вариантам осуществления уровень ALA и/или PBG повышен в плазме или моче субъекта. Согласно вариантам осуществления субъект страдает порфирией или подвержен риску развития порфирии, например, печеночной порфирии. Согласно вариантам осуществления у субъекта не наблюдаются симптомы. Согласно вариантам осуществления субъект имеет генетическое изменение (например, мутацию гена), ассоциированное с порфирией, как описано в данном документе. Согласно вариантам осуществления субъект страдает порфирией или подвержен риску развития порфирии и испытывает болевые ощущения (например, хроническую боль, например, хроническую нейропатическую боль) и/или нейропатию (например, прогрессирующую нейропатию). Согласно вариантам осуществления субъект не испытывает острых приступов, но испытывает болевые ощущения (например, хроническую боль, например, хроническую нейропатическую боль) и/или нейропатию (например, прогрессирующую нейропатию). Согласно вариантам осуществления болевое ощущение представляет собой боль в животе.

Согласно вариантам осуществления субъект (a) имеет повышенный уровень ALA и/или PBG, и (b) испытывает болевые ощущения (например, хроническую боль, например, хроническую нейропатическую боль) и/или нейропатию (например, прогрессирующую нейропатию). Согласно вариантам осуществления болевое ощущение представляет собой боль в животе.

Согласно вариантам осуществления субъект имеет повышенный уровень ALA и/или PBG в плазме и/или в моче. Согласно вариантам осуществления повышенный уровень ALA и/или PBG сопровождается другими симптомами, например, болевыми ощущениями (например, хронической болью, например, хронической нейропатической болью) или нейропатией (например, прогрессирующей нейропатией). Согласно вариантам осуществления болевое ощущение представляет собой боль в животе. Согласно вариантам осуществления у субъекта не наблюдаются симптомы. Согласно вариантам осуществления субъект имеет генетическую мутацию, ассоциированную с порфирией, например, мутацию, описанную в данном документе.

Согласно вариантам осуществления субъект имеет повышенный уровень (например, уровень в плазме или уровень в моче) предшественника порфирина, например, ALA и/или PBG, , например, уровень выше нормального значения, или выше или равен нормальному значению. Согласно вариантам осуществления упомянутый уровень выше нормального значения. Согласно вариантам осуществления нормальное значение соответствует двум стандартным отклонениям выше среднего уровня в образце здоровых индивидов. Согласно вариантам осуществления нормальное значение соответствует верхнему пределу нормального диапазона значений.

Согласно вариантам осуществления субъект имеет уровень ALA и/или PBG в плазме или уровень ALA и/или PBG в моче, который выше, или выше или равен 2-кратному, 3-кратному, 4-кратному или 5-кратному уровню верхнего предела нормального диапазона значений. Используемый в данном документе “верхний предел нормального диапазона значений” относится к уровню, который представляет собой верхний предел 95% доверительного интервала для эталонного образца, например, образца индивидов с нормальными показателями (например, дикого типа) или здоровых индивидов, например, индивидов, которые не несут генетическую мутацию, ассоциированную с порфирией, и/или индивидов, которые не страдают порфирией. Согласно вариантам осуществления у

субъекта уровень ALA и/или PBG в моче составляет выше 2-4-кратного уровня относительно верхнего предела нормального диапазона значений. Согласно вариантам осуществления у субъекта уровень ALA и/или PBG в моче составляет выше 4-кратного уровня относительно верхнего предела нормального диапазона значений.

Согласно вариантам осуществления нормальное значение для PBG в плазме составляет 0,12 мкмоль/л. Согласно вариантам осуществления субъектом является человек и имеет уровень PBG в плазме, который выше, или выше или равен 0,12 мкмоль/л, 0,24 мкмоль/л, 0,36 мкмоль/л, 0,48 мкмоль/л или 0,60 мкмоль/л. Согласно вариантам осуществления субъектом является человек, и субъект имеет уровень PBG в плазме, который выше, или выше или равен 0,48 мкмоль/л.

Согласно вариантам осуществления нормальное значение для PBG в моче составляет 1,2 ммоль/моль креатинина. Согласно вариантам осуществления субъектом является человек, и субъект имеет уровень PBG в моче, который выше, или выше или равен 1,2 ммоль/моль креатинина, 2,4 ммоль/моль креатинина, 3,6 ммоль/моль креатинина, 4,8 ммоль/моль креатинина или 6,0 ммоль/моль креатинина. Согласно вариантам осуществления субъектом является человек, и субъект имеет уровень PBG в моче, который выше, или выше или равен 4,8 ммоль/моль креатинина.

Согласно вариантам осуществления нормальное значение для ALA в плазме составляет 0,12 мкмоль/л. Согласно вариантам осуществления субъектом является человек, и субъект имеет уровень ALA в плазме, который выше, или выше или равен 0,12 мкмоль/л, 0,24 мкмоль/л, 0,36 мкмоль/л, 0,48 мкмоль/л или 0,60 мкмоль/л. Согласно вариантам осуществления субъектом является человек, и субъект имеет уровень ALA в плазме, который выше, или выше или равен 0,48 мкмоль/л.

Согласно вариантам осуществления нормальное значение для ALA в моче составляет 3,1 ммоль/моль креатинина. Согласно вариантам осуществления субъектом является человек, и субъект имеет уровень ALA в моче, который выше, или выше или равен 3,1 ммоль/моль креатинина, 6,2 ммоль/моль креатинина, 9,3 ммоль/моль креатинина, 12,4 ммоль/моль креатинина или 15,5 ммоль/моль креатинина.

Согласно вариантам осуществления с помощью способа уменьшают один или несколько признаков или симптомов порфирии. Согласно вариантам осуществления с помощью способа снижают повышенный уровень ALA и/или PBG. Согласно вариантам

осуществления с помощью способа уменьшают болевые ощущения (например, хроническую боль, например, хроническую нейропатическую боль) и/или нейропатию (например, прогрессирующую нейропатию). Согласно вариантам осуществления болевое ощущение представляет собой боль в животе. Согласно вариантам осуществления болевое ощущение представляет собой нейропатическую боль (например, боль, ассоциированную с прогрессирующей нейропатией при острых порфириях). Уменьшение болевых ощущений может включать, например, предупреждение болевых ощущений, задержку начала проявления болевых ощущений, снижение частоты болевых ощущений и/или снижение тяжести болевых ощущений. Согласно вариантам осуществления уменьшение болевых ощущений оценивают на основе применения субъектом антиболевой терапии.

Согласно вариантам осуществления с помощью способа облегчают или предупреждают острые приступы порфирии, например, путем снижения тяжести, продолжительности или частоты приступов.

Согласно вариантам осуществления с помощью способа уменьшают или предупреждают повреждение нервов.

Согласно вариантам осуществления с помощью способа предупреждают ухудшение клинических показателей (например, предупреждают развитие патологических изменений) или результатом является улучшение клинических показателей, например, клинических показателей функции мышц и/или нервов, например, EMG и/или показателей скорости проводимости нерва.

Согласно вариантам осуществления с помощью способа уменьшают применение субъектом гема.

Согласно вариантам осуществления с помощью способа уменьшают применение субъектом антиболевой терапии.

Согласно вариантам осуществления с помощью способа снижают риск госпитализации.

Согласно вариантам осуществления способ является эффективным для снижения уровня ALA и/или PBG (например, уровня ALA и/или PBG в плазме или в моче). Согласно вариантам осуществления способ является эффективным для получения заранее определенного снижения повышенного уровня ALA и/или PBG.

Согласно вариантам осуществления заранее определенное снижение представляет собой снижение до значения, меньшего или равного нормальному значению. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальное значение соответствует верхнему пределу нормального диапазона значений. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальное значение соответствует значению, равному двум стандартным отклонениям выше среднего уровня в эталонном образце.

Согласно вариантам осуществления способ является эффективным для снижения уровня ALA и/или PBG у субъекта до уровня, который в два раза ниже верхнего предела нормального диапазона значений. Согласно вариантам осуществления способ является эффективным для снижения уровня ALA в два раза ниже верхнего предела нормального диапазона значений. Согласно вариантам осуществления способ является эффективным для снижения уровня PBG в два раза ниже верхнего референтного предела.

Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) или композицию, содержащую iRNA, вводят в виде разовой дозы или нескольких доз, например, согласно схеме дозирования.

Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) или композицию, содержащую iRNA, вводят субъекту, подверженному риску развития порфирии, профилактически. Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) или композицию, содержащую iRNA, вводят профилактически, начиная с периода полового созревания. Согласно вариантам осуществления субъект имеет генетическую мутацию, ассоциированную с порфирией, и/или имеет повышенный уровень ALA и/или PBG (например, повышенный уровень ALA и/или PBG в плазме или моче). Согласно вариантам осуществления мутация способствует восприимчивости субъекта к острому приступу (например, при воздействии провоцирующего фактора, например, лекарственного средства, пребывания на диете или другого провоцирующего фактора, например, провоцирующего фактора, раскрытого в данном документе). Согласно вариантам осуществления мутация ассоциирована с повышенными уровнями порфирина или предшественника порфирина (например, ALA и/или PBG). Согласно вариантам осуществления мутация ассоциирована с хронической болью (например, хронической нейропатической болью) и/или нейропатией (например, прогрессирующей нейропатией).

Согласно вариантам осуществления мутация представляет собой мутацию в гене ALAS1. Согласно вариантам осуществления мутация представляет собой мутацию в промоторе гена ALAS1, или в участках, расположенных выше или ниже относительно гена ALAS1. Согласно вариантам осуществления мутация представляет собой мутацию в факторах транскрипции или других генах, которые взаимодействуют с ALAS1. Согласно вариантам осуществления мутация представляет собой мутацию в гене, который кодирует фермент в рамках пути биосинтеза гема.

Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA или ее конъюгат) или композицию, содержащую iRNA, вводят подкожно. Согласно вариантам осуществления iRNA находится в форме конъюгата GalNAc. Согласно вариантам осуществления iRNA (например, dsRNA) вводят в дозе 0,5-50 мг/кг. Согласно определенным вариантам осуществления iRNA вводят в дозе менее 10 мг/кг (например, 5 мг/кг или менее) один раз в неделю; например, в дозе 1 мг/кг или менее, 2,5 мг/кг или менее, или 5 мг/кг или менее, например, один раз в неделю. Согласно одному варианту осуществления iRNA вводят в дозе приблизительно 2,5 мг/кг или менее, например, один раз в неделю.

Согласно вариантам осуществления у субъекта, который подлежит лечению, не наблюдаются симптомы, и он имеет повышенный уровень ALA и/или PBG. Согласно вариантам осуществления субъект страдает порфирией, например, AIP. Согласно вариантам осуществления пациент испытывает рецидивирующие приступы порфирии.

Согласно вариантам осуществления iRNA (например, AD-60519) вводят в дозе менее 5 мг/кг, например, по 0,1, 0,35, 1,0 или 2,5 мг/кг. Согласно вариантам осуществления iRNA (например, AD-60519) вводят в повторяющихся дозах, например, еженедельных дозах.

Согласно одному варианту осуществления у субъекта не наблюдаются симптомы, и он имеет повышенный уровень ALA и/или PBG, и iRNA (например, AD-60519) вводят в разовых дозах, например, по 0,1, 0,35, 1,0 или 2,5 мг/кг; или в повторяющихся еженедельных дозах, например, по 1 и 2,5 мг/кг в течение нескольких недель (например, в течение 4 недель).

Согласно одному варианту осуществления субъект имеет AIP, например, является пациентом с AIP, при этом iRNA (например, AD-60519) вводят в дозе 1-2,5 мг/кг еженедельно.

Согласно вариантам осуществления используют схему лечения, при которой iRNA изначально вводят более часто, с последующим менее частым введением. Согласно вариантам осуществления iRNA изначально вводят один раз в день в течение нескольких дней (например, в течение 2-14 дней, например, в течение 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней). Согласно вариантам осуществления iRNA затем вводят один раз в неделю. Согласно вариантам осуществления iRNA затем вводят один раз каждые две недели. Согласно вариантам осуществления iRNA затем вводят с частотой, эффективной для уменьшения одного или нескольких признаков или симптомов порфирии.

Согласно одному аспекту в данном документе представлен способ лечения субъекта с повышенным уровнем ALA и/или PBG, при этом способ включает введение субъекту двунитевой рибонуклеиновой кислоты (dsRNA), где упомянутая dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить из 15-30 пар оснований в длину и антисмысловая нить комплементарна по меньшей мере 15 смежным нуклеотидам под SEQ ID NO:1 или SEQ ID NO:382.

Согласно одному аспекту в данном документе представлен способ лечения субъекта с повышенным уровнем ALA и/или PBG, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества dsRNA или композиции, содержащей dsRNA, описанной в данном документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описанные в данном документе, эффективны для снижения уровня ALA и/или PBG. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень ALA и/или PBG снижают так, чтобы он был меньше, или меньше или равен нормальному значению, например, верхнему пределу нормального диапазона значений.

Согласно вариантам осуществления у субъекта, который подлежит лечению, не наблюдаются симптомы, и он имеет повышенный уровень ALA и/или PBG. Согласно вариантам осуществления субъект страдает порфирией, например, AIP.

Согласно вариантам осуществления iRNA вводят в дозе менее 5 мг/кг, например, по 0,1, 0,35, 1,0 или 2,5 мг/кг. Согласно вариантам осуществления iRNA вводят в повторяющихся дозах, например, еженедельных дозах.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении представлены способы снижения уровня порфирина или предшественника порфирина в клетке (например, эритроидной клетке или клетке печени, такой как, например, гепатоцит). Согласно одному варианту осуществления клетку обрабатывают *ex vivo*, *in vitro* или *in vivo* (например, клетка принадлежит субъекту (например, пациенту, нуждающемуся в лечении, предупреждении и/или контроле нарушения, связанного с экспрессией ALAS1)). Способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством одной или нескольких из iRNA, нацеленных на ALAS1, например, одной или нескольких из iRNA, раскрытых в данном документе, вследствие чего происходит снижение уровня порфирина или предшественника порфирина в клетке; или снижения уровня порфирина или предшественника порфирина в других клетках, тканях или жидкостях субъекта, в организме которого находится клетка, относительно уровня, предшествующего приведению в контакт. Такие способы можно применять для лечения (например, облегчения тяжести) нарушений, связанных с экспрессией ALAS1, таких как порфирии, например, AIP или порфирия, обусловленная недостаточностью дегидратазы ALA.

Согласно одному варианту осуществления стадия приведения в контакт является эффективной *ex vivo*, *in vitro* или *in vivo*. Например, клетка может принадлежать субъекту, например, млекопитающему (например, человеку), с риском возникновения порфирии или субъекту с диагностированной порфирией. Согласно варианту осуществления порфирия представляет собой острую печеночную порфирию. Согласно вариантам осуществления порфирия представляет собой печеночную порфирию, например, порфирию, выбранную из острой перемежающейся порфирии (AIP), наследственной копропорфирии (HCP), вариегатной порфирии (VP), порфирии, обусловленной недостаточностью дегидратазы ALA (ADP), и гематоэритропоэтической порфирии. Согласно вариантам осуществления порфирия представляет собой печеночную порфирию у гомозигот по доминантному аллелю (например, AIP, HCP или VP у гомозигот по доминантному аллелю) или гепатоэритропоэтическую порфирию. Согласно вариантам осуществления порфирия представляет собой двойную порфирию.

Согласно одному аспекту в данном документе представлен способ снижения уровня порфирина или предшественника порфирина (например, ALA или PBG) в клетке, включающий приведение клетки в контакт с iRNA (например, dsRNA), описанной в

данном документе, в количестве, эффективном для снижения уровня порфирина или предшественника порфирина в клетке.

Согласно вариантам осуществления клетка представляет собой гепатоцит. Согласно вариантам осуществления порфирин или предшественник порфирина представляет собой δ-аминолевулиновую кислоту (ALA), порфобилиноген (PBG), гидроксиметилбилан (HMB), уропорфириноген I или III, копропорфириноген I или III, протопорфириноген IX или протопорфирин IX. Согласно вариантам осуществления предшественником порфирина является ALA или PBG.

Согласно одному варианту осуществления клетка представляет собой эритроидную клетку. Согласно дополнительному варианту осуществления клетка представляет собой клетку печени (например, гепатоцит).

Согласно одному аспекту в данном документе представлен вектор, кодирующий по меньшей мере одну нить iRNA (например, dsRNA), описанную в данном документе.

Согласно одному аспекту в данном документе представлен вектор, кодирующий по меньшей мере одну нить dsRNA, где упомянутая dsRNA содержит участок комплементарности по меньшей мере к части mRNA, кодирующей ALAS1, где упомянутая dsRNA составляет 30 пар оснований или менее в длину, и где упомянутая dsRNA нацелена на упомянутую mRNA для расщепления.

Согласно вариантам осуществления участок комплементарности составляет по меньшей мере 15 нуклеотидов в длину.

Согласно вариантам осуществления участок комплементарности составляет 19-21 нуклеотид в длину.Согласно одному аспекту в настоящем изобретении представлен вектор для ингибирования экспрессии гена ALAS1 в клетке. Согласно одному варианту осуществления вектор содержит iRNA, описанную в данном документе. Согласно одному варианту осуществления вектор включает по меньшей мере одну регуляторную последовательность, функционально связанную с нуклеотидной последовательностью, которая кодирует по меньшей мере одну нить iRNA, описанную в данном документе. Согласно одному варианту осуществления вектор содержит по меньшей мере одну нить iRNA ALAS1.

Согласно одному аспекту в данном документе представлена клетка, содержащая вектор, описанный в данном документе. Согласно одному аспекту представлена клетка, содержащая

вектор для ингибирования экспрессии гена ALAS1 в клетке. Вектор включает регуляторную последовательность, функционально связанную с нуклеотидной последовательностью, которая кодирует по меньшей мере одну нить из iRNA, описанных в данном документе. Согласно одному варианту осуществления клетка представляет собой клетку печени (например, гепатоцит). Согласно другому варианту осуществления клетка представляет собой эритроидную клетку.

Согласно другому аспекту представлен способ анализа уровня циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 у субъекта, при этом упомянутый способ включает выявление (например, измерение) уровня mRNA ALAS1 в образце биологической жидкости (например, образце крови (например, образце сыворотки или плазмы), образце спинномозговой жидкости или мочи субъекта, при этом упомянутый образец биологической жидкости содержит mRNA ALAS1, таким образом анализируют уровень циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 у субъекта.

Согласно другому аспекту представлен способ анализа уровня циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 у субъекта, при этом упомянутый способ включает (i) получение РНК (например, внеклеточной РНК) из образца биологической жидкости (например, образца крови или плазмы) от субъекта, при этом упомянутый образец биологической жидкости содержит mRNA ALAS1; (ii) получение cDNA ALAS1 из mRNA ALAS1; (iii) приведение в контакт cDNA ALAS1 с нуклеиновой кислотой (например, зондом и/или праймером), комплементарной cDNA ALAS1 или ее частью, с получением реакционной смеси; и (iv) выявление (например, измерение) уровня cDNA ALAS1 в реакционной смеси, где уровень cDNA ALAS1 указывает на уровень mRNA ALAS1, таким образом, анализируют уровень циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 у субъекта.

Согласно вариантам осуществления упомянутый образец биологической жидкости представляет собой образец крови. Согласно вариантам осуществления упомянутый образец биологической жидкости представляет собой образец сыворотки. Согласно вариантам осуществления упомянутый образец биологической жидкости представляет собой образец мочи.

Согласно вариантам осуществления способ включает PCR, qPCR или 5’-RACE.

Согласно вариантам осуществления упомянутая нуклеиновая кислота представляет собой зонд или праймер.

Согласно вариантам осуществления упомянутая нуклеиновая кислота содержит выявляемый фрагмент, и при этом уровень mRNA ALAS1 определяют путем выявления количества выявляемого фрагмента.

Согласно вариантам осуществления упомянутый способ дополнительно включает получение образца биологической жидкости от субъекта. Согласно вариантам осуществления образец биологической жидкости является отделенным от ткани и содержит экзосомы. Согласно вариантам осуществления этих способов эффективность лечения порфирии оценивают на основании сравнения уровня циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 у субъекта относительно нормального значения.

Согласно вариантам осуществления снижение уровня циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 у субъекта, в ответ на лечение порфирии, относительно нормального значения, указывает на то, что лечение порфирии является эффективным. Согласно вариантам осуществления нормальное значение представляет собой уровень циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 у субъекта до лечения порфирии.

Все публикации, заявки на патент, патенты и другие литературные источники, упомянутые в данном документе, включены при помощи ссылки во всей своей полноте.

Подробная информация о различных вариантах осуществления настоящего изобретения изложена ниже в описании. Другие характеристики, цели и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и графических материалов, а также из формулы изобретения.

Описание графических материалов

На ФИГ. 1 обозначен путь биосинтеза гема.

На ФИГ. 2A и ФИГ. 2B показана таблица, в которой приведены определенные порфирии, ассоциированные с генетическими ошибками в рамках метаболизма гема.

На ФИГ. 3A и ФИГ. 3B обозначен транскрипт mRNA ALAS1 человека (эталонная последовательность NM_000688.4 (GI:40316942, дата регистрации 19 ноября 2011 г.), SEQ ID NO: 1).

На ФИГ. 4A и ФИГ. 4B обозначен транскрипт mRNA ALAS1 человека (эталонная последовательность NM_000688.5 (GI: 362999011, дата регистрации 1 апреля 2012 г.), SEQ ID NO: 382).

На ФИГ. 5 показан дозозависимый эффект siRNA AD-53558 при подавлении mRNA ALAS1 мыши (mALAS1) относительно PBS в качестве контроля. Также показаны результаты для контроля AD-1955 с люциферазой (LUC).

На ФИГ. 6 показан дозозависимый эффект siRNA AD-53558 при подавлении mRNA ALAS1 у крыс относительно PBS в качестве контроля. Также показаны результаты для контроля AD-1955 с люциферазой (LUC).

На ФИГ. 7 показана продолжительность подавления mRNA ALAS1 мыши (mALAS1) с помощью siRNA AD-53558 относительно PBS в качестве контроля.

На ФИГ. 8 показаны средние значения ± стандартные отклонения уровней ALA в плазме (в мкМ) на исходном уровне и после обработки фенобарбиталом в экспериментальной (siRNA ALAS1) и контрольной (siRNA LUC) группах.

На ФИГ. 9 показаны уровни ALA в плазме (в мкМ) отдельных животных на исходном уровне и после обработки фенобарбиталом у животных, которые были подвержены обработке siRNA ALAS1 и контролем (siRNA LUC).

На ФИГ. 10 показаны средние значения ± стандартные отклонения уровней PBG в плазме (в мкМ) на исходном уровне и после обработки фенобарбиталом у животных, которые были подвержены обработке siRNA ALAS1 и контролем (siRNA LUC).

На ФИГ. 11 показаны уровни PBG в плазме (в мкМ) отдельных животных на исходном уровне и после обработки фенобарбиталом у животных, которые были подвержены обработке siRNA ALAS1 и контролем (siRNA LUC).

На ФИГ. 12 показан относительный уровень mRNA mALAS1 в печени на исходном уровне и после обработки фенобарбиталом у отобранных типичных экспериментальных (siRNA ALAS1) и контрольных (PBS) животных.

На ФИГ. 13 показаны эффекты трех siRNA mALAS1, конъюгированных с GalNAc, в отношении экспрессии mALAS1 (относительно PBS в качестве контроля) в ткани печени мыши.

На ФИГ. 14 показаны уровни ALA и PBG в плазме в динамике после введения фенобарбитала и обработки siRNA ALAS1 или контрольной siRNA LUC.

На ФИГ. 15 показаны эффекты siRNA ALAS1, конъюгированных с GalNAc, в отношении уровней ALA и PBG в плазме в мышиной модели индукции AIP фенобарбиталом.

На ФИГ. 16 показаны дозозависимые эффекты siRNA ALAS1 в отношении уровней ALA и PBG в плазме в мышиной модели индукции AIP фенобарбиталом. Для животных, которые получали siRNA ALAS1, доза вводимой siRNA (0,05 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг или 1,0 мг/кг) показана на горизонтальной оси.

На ФИГ. 17 на верхней части рисунка показана схема эксперимента, применяемая для исследования подавления ALA и PBG с помощью siRNA ALAS1. На нижней части рисунка показаны уровни ALA и PBG в плазме на исходном уровне, в контрольном (Luc) состоянии и после обработки siRNA ALAS1 на 0 неделе, 2 неделе и 4 неделе.

На ФИГ. 18 показана схема эксперимента, применяемая для сравнения эффектов лечения siRNA ALAS1 или гемином в отношении животной модели AIP (вверху), и результаты по уровням ALA (мкмоль/л) в плазме (в середине) и уровням PBG (мкмоль/л) в плазме (внизу).

На ФИГ. 19 показаны относительные уровни mRNA (ALAS1/GAPDH) у животных, обработанных 30 мг/кг, 10 мг/кг или 3 мг/кг AD-58632, относительно животных, обработанных PBS в качестве контроля.

На ФИГ. 20 показана схема эксперимента, применяемая для изучения эффекта доза-ответ конъюгата GalNAc с AD-58632 ALAS1 в крысиной модели AIP.

На ФИГ. 21 показаны относительные уровни mRNA PBGD в печени (верхний график) и относительные уровни mRNA ALAS1 в печени (нижний график) в крысиной модели AIP. Группы животных подлежали одной из четырех обработок: (1) обработка только фенобарбиталом (PB), (2) обработка фенобарбиталом и siRNA порфобилиногендезаминазы (PBGD), (3) фенобарбиталом, siRNA PBGD и 30 мг/кг siRNA ALAS1, (4) фенобарбиталом, siRNA PBGD и 10 мг/кг siRNA ALAS1.

На ФИГ. 22 показаны уровни PBG (верхняя часть рисунка) и ALA (нижняя часть рисунка) в моче относительно уровней креатинина в крысиной модели AIP. Группы животных подлежали одной из четырех обработок: (1) обработка только фенобарбиталом (PB), (2) обработка фенобарбиталом и siRNA порфобилиногендезаминазы (PBGD), (3) фенобарбиталом, siRNA PBGD и 30 мг/кг siRNA ALAS1, (4) фенобарбиталом, siRNA PBGD и 10 мг/кг siRNA ALAS1.

На ФИГ. 23 показаны результаты подавления mRNA ALAS-1 с помощью AD-58632, относительно PBS в качестве контроля, в группах крыс, которые получали пять

суточных доз siRNA по 6 мг/кг, 2 мг/кг или 1 мг/кг по отношению к однократным болюсным дозам siRNA по 30 мг/кг, 10 мг/кг или 5 мг/кг.

На ФИГ. 24 показаны результаты подавления mRNA ALAS-1 с помощью AD-58632, относительно PBS в качестве контроля, в группах крыс, которые получали четыре еженедельные дозы siRNA по 10 мг/кг, 5 мг/кг или 2,5 мг/кг.

На ФИГ. 25 показаны результаты подавления mRNA ALAS-1 с помощью AD-58632 и с помощью пяти дуплексов из 19/19 мономеров .

На ФИГ. 26 показаны результаты оценки исследования эффекта длины нити и выступающих концов в отношении наиболее оптимальных двух дуплексов из 19 мономеров.

На ФИГ. 27 представлен график, на котором показаны уровни mRNA ALAS1 в печени (левые столбцы) и в сыворотке (правые столбцы) для каждой группы, подлежащей обработке при исследовании NHP, описанном в примере 34.

На ФИГ. 28 показаны результаты подавления mRNA ALAS-1 относительно PBS в качестве контроля, в группах крыс, которые получали 3 мг/кг или 10 мг/кг AD-58632 или AD-60489.

На ФИГ. 29 показана схема эксперимента, применяемая для изучения эффективности siRNA ALAS1 AD-58632 и AD-60489 в отношении подавления mRNA в печени у низших приматов.

На ФИГ. 30 показаны результаты дозозависимого подавления mRNA в печени у низших приматов после обработки 1,25 мг/кг, 2,5 мг/кг или 5 мг/кг AD-58632 или AD-60489.

На ФИГ. 31 показано сравнение результатов подавления mRNA, полученных исходя из биоптатов печени и исходя из анализа cERD при исследовании на низших приматах.

На ФИГ. 32 показана динамика подавления mRNA, оцененного с применением анализа cERD при исследовании на низших приматах. На горизонтальной оси указано время согласно дню исследования.

На ФИГ. 33 показаны результаты подавления mRNA ALAS1 у крыс, которые получали PBS или разовую дозу, составляющую 5 мг/кг одного из указанных дуплексов siRNA.

На ФИГ. 34 приведены концентрации siRNA в печени крыс, которые получали разовую дозу, составляющую 5 мг/кг указанной siRNA.

На ФИГ. 35 (вверху) показан схема эксперимента, применяемая для изучения терапевтической эффективности AD-60925 и AD-60926. На ФИГ. 35 (внизу) показаны относительные уровни mRNA ALAS1/GAPDH крысы у крыс, обработанных (1) AF11-PBGD, (2) AF11-PBGD и PB, (3) AF-11PBGD, PB и 3 мг/кг AD-60925, или (4) AF11-PBGD, PB и AD-60926.

На ФИГ. 36 показаны относительные уровни PBG в моче (вверху) и ALA в моче (внизу) у крыс, обработанных (1) AF11-PBGD, (2) AF11-PBGD и PB, (3) AF-11PBGD, PB и 3 мг/кг AD-60925, или (4) AF11-PBGD, PB и AD-60926.

На ФИГ. 37 показаны относительные уровни PBG в моче (вверху) и ALA в моче (внизу) в динамике у крыс, обработанных (1) AF11-PBGD, (2) AF11-PBGD и PB, (3) AF-11PBGD, PB и 3 мг/кг AD-60925, или (4) AF11-PBGD, PB и AD-60926. Стрелки указывают на временные точки при введении PB.

На ФИГ. 38 показаны относительные уровни mRNA ALAS1 (rALAS1) крысы у крыс, которые получали 4 дозы PBS или 2,5 мг/кг одной из указанных siRNA.

На ФИГ. 39 показаны относительные уровни mRNA ALAS1 (rALAS1) крысы у крыс, которые получали разовую дозу PBS или 2,5 мг/кг одной из указанных siRNA.

На ФИГ. 40 (вверху) показаны относительные уровни mRNA ALAS1 (rALAS1) крысы у крыс, которые получали разовую дозу PBS или 3 мг/кг одной из указанных siRNA. На ФИГ. 40 (внизу) показана концентрация siRNA в печени.

На ФИГ. 41 (вверху) показаны результаты подавления mRNA ALAS1 (rALAS1) крысы с помощью AD-60489, AD-60519 и AD-60901. На ФИГ. 41 (внизу) приведена концентрация siRNA в печени.

На ФИГ. 42 показаны относительные уровни mRNA ALAS1 (rALAS1) крысы у крыс, которых обрабатывали разовой дозой PBS или 2,5 мг/кг одной из указанных siRNA.

На ФИГ. 43 показаны относительные уровни mRNA ALAS1 (rALAS1) крысы у крыс, которых обрабатывали PBS или одной из указанных siRNA в дозе 2,5 мг/кг два раза в неделю в течение 2 недель.

На ФИГ. 44 (вверху) показана схема эксперимента, применяемая для изучения терапевтической эффективности нескольких доз AD-60519 два раза в неделю. На ФИГ. 44

(внизу) показаны графики, обозначающие подавление PBG и ALA в моче у крыс, которых обрабатывали (i) siRNA PBGD и шестью дозами PBS, (ii) siRNA PBGD, PB и шестью дозами PBS, (iii) siRNA PBGD, PB и шестью дозами 2,5 мг/кг AD-60519, или (iv) siRNA PBGD, PB и шестью дозами 5 мг/кг AD-60519.

На ФИГ. 45 показаны графики, обозначающие подавление PBG (верхний график) и ALA (нижний график) в сыворотке в мышиной модели AIP, которых обрабатывали (i) siRNA PBGD и шестью дозами PBS (исходный уровень), (ii) siRNA PBGD, PB и шестью дозами PBS (солевой раствор), (iii) siRNA PBGD, PB и шестью дозами 2,5 мг/кг AD-60519, или (iv) siRNA PBGD, PB и шестью дозами 5 мг/кг AD-60519.

На ФИГ. 46 (вверху) показана схема эксперимента, применяемая для изучения терапевтической эффективности нескольких еженедельных доз AD-60519. На ФИГ. 46 (внизу) показан график, обозначающий относительные уровни mRNA ALAS1 (rALAS1/GAPDH) крысы у крыс, которых обрабатывали (i) siRNA PBGD и четырьмя дозами PBS, (ii) siRNA PBGD, PB и четырьмя дозами PBS, (iii) siRNA PBGD, PB и четырьмя дозами 3 мг/кг AD-60519, (iv) siRNA PBGD, PB и четырьмя дозами 1 мг/кг AD-60519, или (v) siRNA PBGD, PB и четырьмя дозами 0,3 мг/кг AD-60519.

На ФИГ. 47 показаны графики, обозначающие уровни PBG (верхний график) и ALA (нижний график) в моче у крыс, которых обрабатывали (i) siRNA PBGD и четырьмя дозами PBS, (ii) siRNA PBGD, PB и четырьмя дозами PBS, (iii) siRNA PBGD, PB и четырьмя дозами 3 мг/кг AD-60519, (iv) siRNA PBGD, PB и четырьмя дозами 1 мг/кг AD-60519, или (v) siRNA PBGD, PB и четырьмя дозами 0,3 мг/кг AD-60519.

На ФИГ. 48 представлена диаграмма, на которой показана схема исследования на низших приматах, в котором изучали эффекты конъюгатов GalNAc с siRNA ALAS1 в отношении подавления mRNA ALAS1 в печени и mRNA ALAS1 в крови.

На ФИГ. 49 представлен график, на котором показаны результаты подавления mRNA в печени у низших приматов (NHP) после обработки конъюгатами GalNAc с siRNA ALAS1.

На ФИГ. 50 представлен график, на котором показаны нормализованные уровни mRNA ALAS1 в сыворотке у низших приматов (NHP) в различные периоды времени в ходе проведения исследования, в котором изучали эффекты обработки конъюгатами

GalNAc с siRNA ALAS1. Дни на горизонтальной оси соответствуют дням на диаграмме из ФИГ. 48.

На ФИГ. 51 показаны нормализованные уровни mRNA ALAS1 (показано в виде доли уровня дозы до приема лекарственного средства), при оценке в исследовании для разовой дозы у крыс, в котором применяли cERD в моче для отслеживания подавления ALAS1.

На ФИГ. 52 представлена схема, на которой показана схема исследования на низших приматах, в котором изучали эффекты нескольких доз и разовой дозы AD-60519 в отношении подавления mRNA ALAS1 в печени и mRNA ALAS1 в крови.

На ФИГ. 53 представлена столбиковая диаграмма, на которой показаны средние относительные уровни mRNA ALAS1 в печени (% PBS в качестве контроля) на 24 день исследования (группы с несколькими дозами) или на 4 день исследования (группы с разовой дозой).

На ФИГ. 54 представлен график, на котором показаны нормализованные уровни mRNA ALAS1 в сыворотке (показано в виде доли уровня дозы до приема лекарственного средства) при оценке с применением cERD для групп с несколькими дозами (верхний график, показывающий результаты вплоть до 24 дня) и групп с разовой дозой (нижний график, показывающий результаты вплоть до 22 дня).

На ФИГ. 55 представлен график, на котором показаны уровни mRNA в печени, mRNA в сыворотке и mRNA в моче на 4 день исследования (в группах с разовой дозой) или на 24 день исследования (в группах с несколькими дозами). Показаны данные для отдельных животных и средние величины для каждой группы.

На ФИГ. 56 представлен график, на котором показаны нормализованные уровни mRNA ALAS1 в сыворотке (показано в виде доли уровня дозы до приема лекарственного средства) через 8 недель при оценке с применением cERD для групп с несколькими дозами. Каждая точка на графике представляет остаточную mRNA ALAS1 для средней величины группы образцов 3 животных ± стандартное отклонение группы.

На ФИГ. 57 представлена схема структуры ALN-60519 (также называемая в данном документе AD-60519). На ФИГ. 57 раскрыты SEQ ID NO 5238-5239 соответственно, по порядку.

На ФИГ. 58 показаны уровни mRNA ALAS1 при оценке соответствующих образцов сыворотки и мочи или от пациентов с AIP, или от здоровых добровольцев (NHV). Уровни mRNA ALAS1 в сыворотке или моче измеряли с применением способа cERD. Для пациентов A и B с AIP проводили забор второго набора образцов сыворотки и мочи для оценки изменений mRNA ALAS1 в динамике.

Подробное описание изобретения

iRNA управляет специфическим в отношении последовательности разрушением mRNA посредством процесса, известного как РНК-интерференция (RNAi). В данном документе описаны iRNA и способы их применения для ингибирования экспрессии гена ALAS1 в клетке или у млекопитающего, где iRNA нацелена на ген ALAS1. Также представлены композиции и способы лечения нарушений, связанных с экспрессией ALAS1, таких как порфирии (например, порфирия, обусловленная недостаточностью ALA-дегидратазы (ADP или порфирия Досса), острая перемежающаяся порфирия, врожденная эритропоэтическая порфирия, поздняя кожная порфирия, наследственная копропорфирия (копропорфирия), вариегатная порфирия, эритропоэтическая протопорфирия (EPP), X-сцепленная сидеробластическая анемия (XLSA) и транзиторная эритропорфирия детского возраста).

Порфирии представляют собой врожденные или приобретенные нарушения, причиной которых может быть пониженная или повышенная активность определенных ферментов в пути биосинтеза гема, также называемого в данном документе порфириновым путем (см. ФИГ. 1). Порфирины являются основными предшественниками гема. Порфирины или предшественники порфирина включают δ-аминолевулиновую кислоту (ALA), порфобилиноген (PBG), гидроксиметилбилан (HMB), уропорфириноген I или III, копропорфириноген I или III, протопорфириноген IX и протопорфирин IX. Гем является неотъемлемой частью гемоглобина, миоглобина, каталаз, пероксидаз и цитохромов, при этом последние включают цитохромы легких и цитохромы P450 печени. Гем синтезируется в большинстве или во всех клетках организма человека. Приблизительно 85% гема образуется в эритроидных клетках, преимущественно для гемоглобина. Большая часть оставшегося гема образуется в печени, 80% которого используется для синтеза цитохромов. Недостаточность определенных ферментов в

порфириновом пути приводит к недостаточному образованию гема, а также к накоплению предшественников порфиринов и/или порфиринов, которые в высоких концентрациях могут быть токсичны для работы клеток или органов.

Порфирии могут проявляться на ряду с неврологическими осложнениями (“острые”), проблемами с кожей (“кожные”) или обоими. Порфирии можно классифицировать по основному сайту локализации сверхсинтеза и накопления порфиринов или их предшественников. При печеночных порфириях порфирины и предшественники порфиринов сверхсинтезируются преимущественно в печени, в то время как при эритропоэтических порфириях порфирины сверхсинтезируются в эритроидных клетках в кости. Острые и печеночные порфирии приводят к нарушению работы нервной системы и неврологическим проявлениям, которые влияют как на центральную, так и на периферическую нервную систему, что приводит к появлению симптомов, таких как, например, болевые ощущения (например, боль в животе и/или хроническая нейропатическая боль), рвота, нейропатия (например, острая нейропатия, прогрессирующая нейропатия), мышечная слабость, судороги, расстройства психики (например, галлюцинации, депрессия, тревожность, паранойя), сердечные аритмии, тахикардия, запор и диарея. Кожные или эритропоэтические порфирии преимущественно поражают кожу, вызывая симптомы, такие как фотосенсибилизация, которая может быть болезненной, пузыри, некроз, зуд, отечность и усиленный рост волос в определенных областях, таких как лоб. Последующая инфекция повреждений кожи может приводить к потери костей и тканей, а также образованию шрамов, обезображиванию и потере пальцев (например, пальцев рук, пальцев ног). Большинство порфирий вызваны мутациями генов, которые кодируют ферменты в рамках пути биосинтеза гема. Краткое описание порфирий, связанных с генетическими ошибками в метаболизме гема, представлено на ФИГ. 2.

Не все порфирии являются генетически обусловленными. Например, у пациентов с заболеванием печени может развиться порфирия в результате нарушения работы печени, а транзиторная форма эритропорфирии (транзиторная эритропорфирия детского возраста) была описана для детского возраста (см. Crawford, R.I. et al, *J Am Acad Dermatol.* 1995 авг; 33(2 Pt 2):333-6.). У пациентов с PCT может быть приобретенная недостаточная активность уропорфиногендекарбоксилазы (URO-D) вследствие образования фермента

ORO-D с более низкой, чем нормальная, активностью фермента (см. Phillips et al. *Blood*, 98:3179-3185, 2001.)

Острая перемежающаяся порфирия (AIP) (также называемая недостаточностью порфобилиногендезаминазы (PBG), или недостаточностью гидроксиметилбилансинтазы (HMBS)), является наиболее распространенным типом острой печеночной порфирии. Другие типы острых печеночных порфирий включат наследственную копропорфирию (HCP), вариегатную порфирию (VP) и порфирию, обусловленную недостаточностью ALA-дегидратазы (ADP). Острые печеночные порфирии описаны, например, в Balwani, M and Desnick, R.J., *Blood*, 120:4496-4504, 2012.

AIP является, как правило, аутосомно-доминантным заболеванием, которое характеризуется недостаточностью фермента порфобилиногендезаминазы (PBG-дезаминаза); этот фермент также известен как гидроксиметилбилансинтаза (HMB синтаза или HMBS). PBG-дезаминаза является третьим ферментом в пути биосинтеза гема (см. ФИГ. 1) и катализирует реакцию конденсации по типу "голова к хвосту" четырех молекул порфобилиногена в линейный тетрапиррол, гидроксиметилбилан (HMB). Были описаны образованные в результате альтернативного сплайсинга варианты транскриптов, кодирующие различные изоформы PBG-дезаминазы. Мутации в гене PBG-дезаминазы ассоциированы с AIP. Такие мутации могут приводить к пониженному количеству PBG-дезаминазы и/или пониженной активности PBG-дезаминазы (индивиды, пораженные заболеванием, как правило, имеют ~50% снижение активности PBG-дезаминазы).

Существует по меньшей мере две различные модели патофизиологии AIP и других острых печеночных порфирий (см., например, Lin CS-Y et al., Clinical Neurophysiology, 2011; 122:2336-44). Согласно одной модели, сниженный уровень образования гема вследствие недостаточности PBG-дезаминазы вызывает энергетический дефицит и дегенерацию аксонов. Согласно другой, на сегодняшний день более предпочтительной модели, накопление предшественников порфиринов (например, ALA и PBG) приводит к нейротоксичности.

Было обнаружено, что AIP распространена в определенных популяциях с частотой до 1 на 10000 (например, в Северной Швеции; см. Floderus Y, et al. Clin Genet. 2002;62:288–97). По оценкам, распространенность в общей популяции в Соединенных Штатах и Европе, за исключением Великобритании, составляет приблизительно от 1 на

10000 до 1 на 20000. Собственно клиническое заболевание проявляется лишь у приблизительно 10-15% индивидов, которые несут мутации, которые, как известно, ассоциированы с AIP. Однако, у индивидов с определенными мутациями пенетрантность составляет до 40% (например, мутация W198X). AIP, как правило, находится в латентной форме до периода полового созревания. Симптомы более распространены у женщин, чем у мужчин. Распространенность заболевания вероятно занижена вследствие его неполной пенетрантности и длительных латентных периодов. В Соединенных Штатах по оценкам насчитывается приблизительно 2000 пациентов, которые испытали по меньшей мене один приступ. По оценкам насчитывается приблизительно 150 активных рецидивирующих случаев во Франции, Швеции, Великобритании и Польше; этими пациентами являются преимущественно молодые женщины со средним возрастом 30 лет. См., например, Elder et al, *J Inherit Metab Dis*., опубликованную в Интернете 1 ноября 2012 г.

AIP поражает, например, висцеральную, периферическую, вегетативную и центральную нервную системы. Симптомы AIP разнообразны и включают симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (например, сильную и нечетко локализированную боль в животе, тошноту/рвоту, запор, диарею, непроходимость кишечника), симптомы со стороны мочевыводящих путей (дизурия, задержка мочеиспускания/недержание мочи или темная моча, например, темно-красная моча), неврологические симптомы (например, сенсорная нейропатия, моторная нейропатия (например, поражение черепных нервов и/или приведение к слабости в руках и ногах), судороги, нейропатическая боль (например, боль, ассоциированная с прогессирующей нейропатией, например, хроническая нейропатическая боль), психоневрологические симптомы (например, спутанность сознания, тревожность, возбуждение, галлюцинации, истерия, делирий, апатия, депрессия, фобии, психоз, бессонница, сонливость, кома), поражение вегетативной нервной системы (приводящее, например, к симптомам со стороны сердечно-сосудистой системы, таким как тахикардия, гипертензия и/или аритмии, а также другим симптомам, таким как, например, повышенные уровни катехоламинов в крови, потение, возбужденное состояние и/или тремор), обезвоживание и нарушения баланса электролитов. Наиболее распространенными симптомами являются боль в животе и тахикардия. Неврологические проявления включают моторную и вегетативную нейропатию и судороги. У пациентов часто наблюдается хроническая нейропатическая боль и развивается прогрессирующая

нейропатия. Пациенты с рецидивирующими приступами часто имеют продром. После тяжелого приступа может возникать необратимый паралич. Нормализация после тяжелых приступов, которые своевременно не лечили, может занять недели или месяцы. Острый приступ может быть летальным, например, вследствие паралича дыхательных мышц или сердечно-сосудистой недостаточности вследствие нарушения баланса электролитов. (См., например, Thunell S. Hydroxymethylbilane Synthase Deficiency. 2005 сентября 27 [обновлено 1 сентября 2011 г.]. В: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. GeneReviews™ [интернет]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993- (далее в данном документе Thunell (1993)), который включен, таким образом, при помощи ссылки во всей своей полноте.) До того, как лечение гемином стало доступным, до 20% пациентов с AIP умирали от заболевания.

Индивиды, которые несут гены AIP, подвержены повышенному риску возникновения гепатоцеллюлярного рака. У индивидов с рецидивирующими приступами риск гепатоцеллюлярного рака является особенно серьезным: после 50 лет риск почти в 100 раз выше, чем в общей популяции.

Приступы острой порфирии могут провоцироваться эндогенными или экзогенными факторами. Механизмы, с помощью которых такие факторы индуцируют приступы, могут включать, например, повышенную потребность в ферментах P450 печени и/или индукцию активности ALAS1 в печени. Повышенная потребность в ферментах P450 печени приводит к сниженному содержанию свободного гема в печени, тем самым индуцируя синтез ALAS1 печени.

Провоцирующие факторы включают голодание (или другие формы пониженной или недостаточной калорийности потребляемой пищи вследствие жестких диет, занятий спортом, связанных с длинными дистанциями и т. д.), формы стресса, связанные с метаболизмом (например, инфекции, оперативное вмешательство, международные авиаперелеты и психологический стресс), эндогенные гормоны (например, прогестерон), курение сигарет, жирорастворимые чужеродные химические соединения (в том числе, например, химические соединения, присутствующие в табачном дыме, определенные лекарственные средства рецептурного отпуска, органические растворители, биоциды, соединения в алкогольных напитках), эндокринные факторы (например, половые гормоны (женщины могут испытывать обострения болезни во время менструального периода),

синтетические эстрогены, прогестероны, стимуляторы овуляции и гормональная заместительная терапия). См., например, Thunell (1993).

Свыше 1000 лекарственных средств противопоказаны при острых печеночных порфириях (например, AIP, HCP, ADP и VP), в том числе, например, спирт, барбитураты, карбамазепин, каризопродол, клоназепам (высокие дозы), даназол, диклофенак и другие допустимые NSAIDS, препараты спорыньи, эстрогены, этхлорвинол, глютетимид, гризеофульвин, мефенитоин, мепробамат (также мебутамат и тибутамат), метиприлон, методопрамид, фенитоин, примидон, прогестерон и синтетические прогестины, пиразинамид, пиразолоны (аминопирин и антипирин), рифампин, сукцинимиды (этосукцимид и метсукцимид), сульфонамидные антибиотики и вальпроевая кислота.

Объективные признаки AIP включают изменение цвета мочи во время острого приступа (моча может выглядеть красной или красно-коричневой) и повышенные концентрации PBG и ALA в моче во время острого приступа. Молекулярно-генетическое тестирование позволяет идентифицировать мутации в гене PBG-дезаминазы (также известной как HMBS) у более 98% пораженных заболеванием индивидов. Thunell (1993).

Диагностика порфирии может включать оценку семейного анамнеза, оценку уровней предшественников порфиринов в моче, крови или кале, и/или оценку активности ферментов и анализ мутаций ДНК. Дифференциальная диагностика порфирий может включать определение типа порфирии на основе измерений отдельных уровней порфиринов или предшественников порфиринов (например, ALA, PBG) в моче, кале и/или плазме (например, при помощи хроматографии или флуорометрии) во время приступа. Диагноз AIP может быть подтвержден установлением того, что активность PBG-дезаминазы в эритроцитах составляет 50% или менее относительно нормального уровня. ДНК-тестирование в отношении мутаций можно проводить для пациентов и членов семей с повышенным риском. Диагноз AIP, как правило, подтверждается по ДНК-тестированию для идентификации конкретной вызывающей болезнь мутации гена (например, мутации HMBS).

Общепринятый контроль острых приступов AIP включает госпитализацию, отслеживание симптомов и устранение небезопасных лекарственных средств. Лечение острых приступов, как правило, требует госпитализации для контроля и лечения острых симптомов, в том числе, например, боли в животе, судорог, безвоживания/гипонатриемии,

тошноты/рвоты, тахикардии/гипертензии, задержки мочеиспускания/непроходимости кишечника. Например, боль в животе можно лечить, например, наркотическими анальгетиками, судороги можно лечить профилактическими противосудорожными средствами и допустимыми лекарственными препаратами (хотя многие противосудорожные препараты противопоказаны), тошноту/рвоту можно лечить, например, фенотиазинами, и тахикардию/гипертензию можно лечить, например, бета-блокаторами. Лечение может включать отказ от небезопасных лекарственных препаратов, отслеживание дыхательной функции, а также мышечной силы и неврологического статуса. Умеренные приступы (например, приступы без пареза или гипонатриемии) можно лечить по меньшей мере 300 г внутривенной 10% глюкозы в день, хотя незамедлительно обеспечивают повышенное введение гемина. Тяжелые приступы, как правило, лечат как можно раньше гемином с внутривенным введением (3-4 мг/кг в сутки в течение 4-14 дней) и IV глюкозой при ожидании начала действия IV гемина. Как правило, приступы лечат IV гемином в течение 4 дней и IV глюкозой при ожидании введения IV гемина. В течение 3-4 дней после начала введения гемина часто наблюдается клиническое улучшение, сопровождающееся понижением уровней ALA и PBG.

Гемин (пангематин® или гемин для инъекции, ранее известный как гематин) является единственным препаратом, одобренным для применения в Соединенных Штатах, и был первым лекарственным средством, одобренным Законом об орфанных лекарственных препаратах. Пангематин® представляет собой гемин, полученный из обработанных эритроцитов (PRBC), и представляет собой протопорфирин IX, содержащий ион трехвалентного железа (гем B) с хлоридным лигандом. Гем служит для ограничения синтеза порфирина в печени и/или костного мозге. Точный механизм, с помощью которого гемин приводит к симптоматическому улучшению у пациентов с острыми случаями печеночных порфирий, пока не был выяснен; однако, его действие, по-видимому, связано с (механизм обратной связи) ингибированием синтазы δ-аминолевулиновой кислоты (ALA), фермента, который ограничивает скорость пути биосинтеза порфирина/гема. См. Panhematin® product label, Lundbeck, Inc., октябрь 2010 г. Ингибирование ALA-синтазы должно приводить к пониженному образованию ALA и PBG, а также порфиринов и промежуточных соединений порфиринов.

Недостатки препаратов на основе гема (например, гемина) включают отсроченное влияние в отношении клинических симптомов и неспособность предотвратить рецидив приступов. Побочные реакции, ассоциированные с введением гема (например, гемина) могут включать флебит (например, тромбофлебит), затрудненность венозного доступа, антикоагуляцию (или коагулопатии), тромбоцитопению, отказ почек или перенасыщение железом, что особенно вероятно в случае пациентов, требующих нескольких курсов лечения гемином при рецидивирующих приступах. У пациентов с рецидивирующими приступами для предупреждения флебита необходим постоянный венозный катетер для возможности доступа. При высоких дозах может происходить повреждение почек. Редкие зарегистрированные побочные эффекты включают лихорадку, боль, чувство общего недомогания, гемолиз, анафилаксию и острую сосудистую недостаточность. См. Anderson, K.E., Approaches to Treatment and Prevention of Human Porphyrias, в *The Porphyrin Handbook: Medical Aspects of Porphyrins*, Edited by Karl M. Kadish, Kevin M. Smith, Roger Guilard (2003) (далее в данном документе Anderson).

Гем сложно получать в стабильной форме для внутривенного введения. Он нерастворим при нейтральном pH, но его можно получать в виде гидроксида гема при pH 8 или выше. Anderson. Пангематин представляет собой лиофилизированный препарат гемина. При растворении лиофилизированного гемина для внутривенного введения быстро образуются продукты распада; эти продукты распада обуславливают временный антикоагулянтный эффект и флебит в участке инфузии. Anderson. Гемальбумин и аргинат гема (нормосанг, европейский вариант гемина) являются более стабильными и потенциально могут приводить к менее интенсивному тромбофлебиту. Однако, в Соединенных Штатах аргинат гема не одобрен для применения. Пангемин можно стабилизировать путем растворения его для инфузии в 30% альбумине человека вместо стерильной воды; однако, альбумин увеличивает внутрисосудистый объем и расширяющие эффекты и повышает стоимость лечения, а также риск, связанный с патогенами, поскольку его выделяют из крови человека. См., например, Anderson, выше.

Успешное лечение острого приступа не предупреждает или отсрочивает рецидив. Стоит вопрос о том, может ли сам гемин вызывать рецидивирующие приступы вследствие индукции гемоксигеназы. Несмотря на это, в некоторых областях (особенно Франции),

молодых женщин с несколькими рецидивирующими приступами с целью осуществления профилактики подвергают лечению гемином еженедельно.

Небольшой опыт трансплантации печени указывает на то, что при успешном исходе это можно считать эффективным лечением AIP. В Европе насчитывалось примерно 12 трансплантаций у пациентов, с лечебным или отличающимся эффектами. Трансплантация печени может восстанавливать нормальную экскрецию ALA и PBG и предупреждать острые приступы. См., например, Dar, F.S. et al. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.,* 9(1):93-96 (2010). Кроме того, если печень пациента с AIP пересаживают другому пациенту ("домино-трансплантат"), у пациента, получающего трансплантат, может развиться AIP.

Среди отдаленных клинических эффектов острых порфирий имеет место хроническая нейропатическая боль, которая может быть следствием прогрессирующей нейропатии, обусловленной нейротоксическими эффектами, например, повышенным содержанием предшественников порфиринов (например, ALA и/или PBG). Нейротоксические эффекты могут быть ассоциированы с образованием токсических промежуточных соединений гема, например, измененной передачей сигналов GABA и/или опосредованного железом окисления и образованием активных форм кислорода (ROS). Пациенты могут испытывать нейропатическую боль до или во время острого приступа. Пациенты старшего возраста могут испытывать усиленную нейропатическую боль с возрастом, для лечения которой, как правило, назначают различные наркотические лекарственные средства. У пациентов с острыми печеночными порфириями были зафиксированы нарушения электромиограммы и уменьшение времени проведения возбуждения. Следует отметить, что у мышей с AIP (недостаточность PBG-дезаминазы), которых не подвергали обработке и стимуляции, развивается прогрессирующая моторная нейропатия, которая, как было показано, вызывает прогрессирующую дегенерацию и гибель аксонов нерва, контролирующего четырехглавую мышцу, предположительно, вследствие постоянно повышенных уровней предшественников порфиринов (ALA и PBG), порфиринов и/или недостатка гема (Lindberg et al., J. Clin. Invest., 103(8): 1127-1134, 1999). Среди пациентов с острой порфирией (например, ADP, AIP, HCP или VP) между приступами уровни предшественников порфиринов (ALA и PBG) часто повышены у пациентов, у которых не наблюдаются симптомы и у пациентов, у которых наблюдаются симптомы. Таким образом, ожидается, что снижение количества предшественников порфиринов и

возобновление нормального биосинтеза гема посредством снижения уровня экспрессии и/или активности ALAS1, будет предупреждать и/или минимизировать развитие хронической и прогрессирующей нейропатии. Лечение, например, длительное лечение (например, периодическое лечение с помощью iRNA, описанной в данном документе, например, лечение согласно схеме дозирования, описанной в данном документе, например, еженедельное лечение или лечение два раза в неделю) может непрерывно снижать экспрессию ALAS1 у пациентов с острой порфирией, которые имеют повышенные уровни предшественников порфиринов, порфиринов, продуктов порфиринов или их метаболитов. Такое лечение может быть предусмотрено при необходимости предупреждения или снижения частоты или тяжести отдельных симптомов у пациента (например, боли и/или нейропатии) и/или снижения уровня предшественника порфирина, порфирина, продукта порфирина или метаболита.

Существует необходимость идентификации новых терапевтических средств, которые можно применять для лечения порфирий. Как было описано ранее, существующие варианты лечения, такие как продукты на основе гема (например, гемин), имеют многочисленные недостатки. Например, влияние гемина на клинические симптомы является отсроченным, он является дорогостоящим и может оказывать побочные эффекты (например, тромбофлебит, антикоагуляцию, тромбоцитопению, перенасыщение железом, отказ почек). Новые терапевтические средства, такие как описанные в данном документе, могут быть направлены на эти недостатки и неудовлетворенные потребности пациентов, с более быстрым действием, без индуцирования флебита, с обеспечением возможности подкожного введения, успешным предупреждением рецидивирующих приступов, предупреждением или облегчением болевых ощущений (например, хронической нейропатической боли) и/или прогрессирующей нейропатии, и/или они не вызывают определенных побочных эффектов, ассоциированных с гемином (например, перенасыщение железом, повышенный риск гепатоцеллюлярного рака).

Пациенты с AIA включают пациентов, которые испытывают рецидивирующие приступы, и пациентов, которые испытывают острые, единичные приступы. Среди пациентов, которые испытывают рецидивирующие приступы, приблизительно 5-10% страдают от рецидивирующих перемежающихся приступов (2-3 приступа в год) или рецидивирующих приступов (>4 приступов в год). Для этих пациентов вероятнее всего

рассматривается вопрос о трансплантации печени или получении профилактических инфузий гема (например, гемина). Пациенты с рецидивирующими приступами вероятнее всего имеют низкое качество жизни вследствие длительных пребываний в больнице, опиатной зависимости и/или токсичности для венозной сети. Длительное введение гема может индуцировать гемоксигеназу (HO-1). Таким образом, постепенное снижение дозы гема пациентам может составлять сложность, и некоторым требуется более частое введение. Некоторые врачи в связи с этим ограничивают применение гема до случаев с наиболее серьезными приступами. Соответственно, существует неудовлетворенная потребность в подходящей, эффективной профилактике и вариантах лечения с лучшей переносимостью.

Для пациентов, которые испытывают острые приступы, клинические рекомендации предполагают введение гема как можно раньше. Однако, учитывая трудности диагностики и отсутствие незамедлительной доступности лекарственных препаратов, введение может быть отсроченным. Медленное начало проявления эффектов гема (например, гемина) и его плохая переносимость замедляют наступление улучшения. В связи с наличием продолжительной сильной боли в животе, даже после введения гема, может потребоваться, чтобы пациенты получали опиаты в течение нескольких дней.

Отсроченное введение гема или продолжающееся воздействие провоцирующих факторов может приводить к более серьезным осложнениям, в том числе моторной нейропатии и сопутствующих симптомов (например, слабости, пареза). В тяжелых случаях может возникать дыхательная недостаточность и паралич. Восстановление от неврологических симптомов может потребовать намного дольше времени для выздоровления. Соответственно, в контексте острых приступов, необходимы варианты лечения, характеризующиеся ускоренным началом действия и лучшей переносимостью.

Фармакологическая валидность ALAS1 в качестве цели для сайленсинга mRNA основана по меньшей мере на следующих результатах: mRNA ALAS1 в значительной степени активирована во время приступа; пангематин подавляет ALAS-1, а добавление гема к клеткам печени в культуре приводит к пониженному количеству mRNA ALAS-1. Некоторые результаты также указывают на то, что подавление mRNA ALAS1 может быть достигнуто путем нацеливания на печень. Например, было показано, что трансплантация печени характеризуется лечебным эффектом, а метаболиты из печени стимулируют

приступы (см., например, Dar *et al. Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 9:93-6 (2010); Dowman *et al. Ann Intern Med* 154:571-2 (2011); и Wu *et al. Genes Dev* 23:2201-2209 (2009). Поэтому снижение уровня экспрессии ALAS1, например, в печени, с применением композиций на основе iRNA, можно применять для лечения порфирии. Согласно определенным вариантам осуществления композиции на основе iRNA можно применять для профилактики и неотложного лечения порфирий. Например, композиции на основе iRNA можно применять профилактически при наступлении рецидивирующих приступов для индуцирования длительного или хронического подавления экспрессии ALAS1 (что приводит к длительному или хроническому подавлению ALA/PBG), и, таким образом, ослаблению рецидивирующей активации ALAS1, которая стимулирует приступы. Такое профилактическое лечение может снижать число и тяжесть приступов. Во время наступления острого приступа введение композиции на основе iRNA может оказывать лечебный эффект в отношении острого приступа, например, посредством снижения уровней ALA/PBG.

В настоящем раскрытии представлены способы и композиции на основе iRNA для модулирования экспрессии гена ALAS1. Согласно определенным вариантам осуществления экспрессию ALAS1 снижают или ингибируют с применением iRNA, специфической по отношению к ALAS1, что, таким образом, приводит к пониженной экспрессии гена ALAS1. Сниженная экспрессия гена ALAS1 может снижать уровень одного или нескольких предшественников порфиринов, порфиринов или продуктов или метаболитов порфиринов. Пониженная экспрессия гена ALAS1, а также связанное с этим снижение уровня одного или нескольких предшественников порфиринов и/или порфиринов, может быть пригодным при лечении нарушений, связанных с экспрессией ALAS1, например, порфириями.

iRNA композиций, описанных в данном документе, включают нить РНК (антисмысловую нить) с участком, который составляет 30 нуклеотидов или менее в длину, например, 15-30 нуклеотидов в длину, как правило, 19-24 нуклеотида в длину, этот участок практически комплементарен по меньшей мере части mRNA-транскрипта гена ALAS1 (также называемого в данном документе “iRNA, специфическая по отношению к ALAS1”). Применение такой iRNA обеспечивает целевое разрушение mRNA генов, которые вовлечены в патологии, ассоциированные с экспрессией ALAS1 у

млекопитающих, например, порфирии, такие как порфирия, обусловленная недостаточностью ALA-дегидратазы (также известная как порфирия Досса или плюмбопорфирия) или острая перемежающаяся порфирия. Очень низкие дозы iRNA, специфических по отношению к ALAS1, могут специфично и эффективно опосредовать RNAi, что приводит к значительному ингибированию экспрессии гена ALAS1. iRNA, нацеленные на ALAS1, могут специфично и эффективно опосредовать RNAi, что приводит к значительному ингибированию экспрессии гена ALAS1, например, в анализах на клетках. Таким образом, способы и композиции, включающие эти iRNA, пригодны для лечения патологических процессов, связанных с экспрессией гена ALAS1, таких как порфирии (например, Х-сцепленная сидеробластическая анемия (XLSA), порфирия, обусловленная недостаточностью ALA-дегидратазы (порфирия Досса), острая перемежающаяся порфирия (AIP), врожденная эритропоэтическая порфирия, поздняя кожная порфирия, наследственная копропорфирия (копропорфирия), вариегатная порфирия, эритропоэтическая протопорфирия (EPP) и транзиторная эритропорфирия детского возраста).

В следующем описание раскрывается, как получать и применять композиции, содержащие iRNA, для ингибирования экспрессии гена ALAS1, а также композиции и способы лечения заболеваний и нарушений, вызванных или модулируемых экспрессией этого гена. Варианты осуществления фармацевтических композиций, описанных в настоящем изобретении, включают iRNA с антисмысловой нитью, содержащей участок, который составляет 30 нуклеотидов или менее в длину, как правило, 19-24 нуклеотида в длину, при этом этот участок практически комплементарен по меньшей мере части РНК-транскрипта гена ALAS1, вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Варианты осуществления композиций, описанных в настоящем изобретении, также включают iRNA с антисмысловой нитью с участком комплементарности, который составляет 30 нуклеотидов или менее в длину, как правило, 19-24 нуклеотида в длину, и практически комплементарен по меньшей мере части РНК-транскрипта гена ALAS1.

Соответственно, согласно некоторым аспектам в настоящем изобретении описаны фармацевтические композиции, содержащие iRNA ALAS1 и фармацевтически приемлемый носитель, способы применения композиций для ингибирования экспрессии

гена ALAS1, и способы применения фармацевтических композиций для лечения нарушений, связанных с экспрессией ALAS1.

I. Определения

В целях удобства значение определенных выражений и фраз, используемых в настоящем описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения, представлены ниже. При наличии очевидного несоответствия между использованием выражения в других частях настоящего описания и его определением, представленным в этом разделе, определение, данное в этом разделе, будет иметь преимущественную силу.

Каждый из “G,” “C,” “A,” “T” и “U”, как правило, означает нуклеотид, который в качестве основания содержит гуанин, цитозин, аденин, тимидин и урацил соответственно. Однако, понятно, что выражение “рибонуклеотид”, или “нуклеотид” также может означать модифицированный нуклеотид, который подробнее описан ниже, или заменяющий фрагмент в качестве заместителя. Специалисту в данной области хорошо известно, что гуанин, цитозин, аденин и урацил могут быть замещены другими фрагментами без значительного изменения свойств в отношении 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 dsRNA, описанных в настоящем изобретении, нуклеотидами, содержащими, например, инозин. Согласно другому примеру аденин и цитозин в любом месте в олигонуклеотиде могут быть замещены гуанином и урацилом соответственно, с образованием неоднозначного спаривания оснований G-U с целевой mRNA. Последовательности, содержащие такие заменяющие фрагменты, пригодны для композиций и способов, описанных в настоящем изобретении. Используемое в данном документе выражение “ALAS1” (также известное как ALAS-1; δ-аминолевулинатсинтаза 1; δ-ALA синтаза 1; синтаза 5’-аминолевулиновой кислоты 1; ALAS-H; ALASH; ALAS-N; ALAS3; EC2.3.1.37; 5-аминолевулинатсинтаза, неспецифическая, митохондриальная; ALAS; MIG4; OTTHUMP00000212619; OTTHUMP00000212620; OTTHUMP00000212621; OTTHUMP00000212622;

индуцирующий миграцию белок 4; EC 2.3.1) относится к кодируемому ядром митохондриальному ферменту, который является первым и, как правило, скорость-лимитирующим ферментом в пути биосинтеза гема млекопитающих. ALAS1 катализирует конденсацию глицина с сукцинил-КоА с образованием δ-аминолевулиновой кислоты (ALA). Ген ALAS1 человека экспрессируется повсеместно, находится в хромосоме 3p21.1 и, как правило, кодирует последовательность из 640 аминокислот. В отличие от этого, ген ALAS-2, который кодирует изозим, экспрессируется только в эритроцитах, находится в хромосоме Xp11.21 и, как правило, кодирует последовательность из 550 аминокислот. Используемое в данном документе выражение “белок ALAS1” означает любой вариант белка ALAS1 из любого вида (например, человека, мыши, низшего примата), а также его любые мутанты и фрагменты, которые сохраняют активность ALAS1. Аналогично, “транскрипт ALAS1” относится к любому варианту транскрипта ALAS1 из любого вида (например, человека, мыши, низшего примата). Последовательность mRNA-транскрипта ALAS1 человека можно найти как NM_000688.4 (ФИГ. 3A и ФИГ. 3B; SEQ ID NO:1). Другой mRNA-транскрипт ALAS1 человека можно найти как NM_000688.5 (ФИГ. 4A и ФИГ. 4B; SEQ ID NO:382). Уровень зрелого кодируемого белка ALAS1 регулируется гемом: высокие уровни гема подавляют зрелый фермент в митохондрии, в то время как низкие уровни гема активируют его. Было выявлено несколько образованных в результате альтернативного сплайсинга вариантов, кодирующих этот же белок.

Используемое в данном документе выражение “iRNA”, “RNAi”, “средство на основе iRNA” или “средство для RNAi” относится к средству, которое содержит РНК в том значении, в каком это выражение определено в данном документе, и которое опосредует целевое расщепление РНК-транскрипта, например, через путь с участием индуцируемого РНК комплекса сайленсинга (RISC). Согласно одному варианту осуществления iRNA, описанная в данном документе, влияет на ингибирование экспрессии ALAS1. Ингибирование экспрессии ALAS1 можно оценивать по снижению уровня mRNA ALAS1 или снижению уровня белка ALAS1. Использованное в данном документе выражение “целевая последовательность” относится к непрерывной части нуклеотидной последовательности молекулы mRNA, образованной в процессе транскрипции гена ALAS1, в том числе к mRNA, которая является продуктом процессинга РНК первичного продукта транскрипции. Целевая часть последовательности будет по

меньшей мере достаточно длинной для того, чтобы выполнять роль субстрата для iRNA-направленного расщепления в этой части или рядом с этой частью. Например, целевая последовательность будет, как правило, составлять 9-36 нуклеотидов в длину, например, 15-30 нуклеотидов в длину, в том числе все поддиапазоны между ними. В качестве неограничивающих примеров целевая последовательность может состоять из 15-30 нуклеотидов, 15-26 нуклеотидов, 15-23 нуклеотидов, 15-22 нуклеотидов, 15-21 нуклеотида, 15-20 нуклеотидов, 15-19 нуклеотидов, 15-18 нуклеотидов, 15-17 нуклеотидов, 18-30 нуклеотидов, 18-26 нуклеотидов, 18-23 нуклеотидов, 18-22 нуклеотидов, 18-21 нуклеотида, 18-20 нуклеотидов, 19-30 нуклеотидов, 19-26 нуклеотидов, 19-23 нуклеотидов, 19-22 нуклеотидов, 19-21 нуклеотида, 19-20 нуклеотидов, 20-30 нуклеотидов, 20-26 нуклеотидов, 20-25 нуклеотидов, 20-24 нуклеотидов, 20-23 нуклеотидов, 20-22 нуклеотидов, 20-21 нуклеотида, 21-30 нуклеотидов, 21-26 нуклеотидов, 21-25 нуклеотидов, 21-24 нуклеотидов, 21-23 нуклеотидов или 21-22 нуклеотидов.

Используемое в данном документе выражение “нить, содержащая последовательность” относится к олигонуклеотиду, содержащему цепь из нуклеотидов, которая характеризуется последовательностью, обозначаемой с применением стандартной номенклатуры нуклеотидов.

Используемое в данном документе, и если не указано иное, выражение “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, содержащим вторую нуклеотидную последовательность, как будет понятно специалисту в данной области. Такие условия, например, могут представлять собой жесткие условия, где жесткие условия могут включать: 400 мМ NaCl, 40 мМ PIPES pH 6,4, 1 мМ EDTA, 50°C или 70°C в течение 12-16 часов с последующим отмыванием. Можно применять другие условия, такие как физиологически соответствующие условия, характерные для организма. Специалист в данной области сможет определить набор условий, наиболее подходящих

для тестирования комплементарности двух последовательностей в соответствии с конечным применением гибридизированных нуклеотидов.

Комплементарные последовательности в iRNA, например, в dsRNA, описанных в данном документе, включают образование пар оснований олигонуклеотида или полинуклеотида, содержащего первую полинуклеотидную последовательность, с олигонуклеотидом или полинуклеотидом, содержащим вторую нуклеотидную последовательность по всей длине одной или обеих нуклеотидных последовательностей. Такие последовательности могут быть указаны в данном документе как “полностью комплементарные” по отношению друг к другу. Однако, при указании первой последовательности как “практически комплементарной” по отношению ко второй последовательности, две последовательности могут быть полностью комплементарными, или они могут образовывать одну или несколько, но, как правило, не более 5, 4, 3 или 2 ошибочно спаренных пар оснований при гибридизации с образованием дуплекса вплоть до 30 пар оснований, с сохранением при этом способности гибридизоваться при условиях, наиболее соответствующих их конечному применению, например, ингибировании экспрессии гена посредством пути RISC. Однако, когда два олигонуклеотида предназначены образовывать при гибридизации один или несколько однонитевых выступов, то такие выступы не будут считаться ошибочными спариваниями применительно к определению комплементарности. Например, dsRNA, содержащая один олигонуклеотид из 21 нуклеотида в длину и другой олигонуклеотид из 23 нуклеотидов в длину, где более длинный олигонуклеотид содержит последовательность из 21 нуклеотида, которая полностью комплементарна более короткому олигонуклеотиду, может быть указана как “полностью комплементарная” для целей, описанных в данном документе.

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

Выражения “комплементарный”, “полностью комплементарный” и “практически комплементарный” в настоящем документе могут быть использованы по отношению к совпадению оснований между смысловой нитью и антисмысловой нитью dsRNA или между антисмысловой нитью средства на основе iRNA и целевой последовательностью, как будет понятно из контекста их использования.

Используемый в данном документе полинуклеотид, который “практически комплементарен по меньшей мере части” матричной РНК (mRNA) относится к полинуклеотиду, который практически комплементарен непрерывной части mRNA, представляющей интерес, (например, mRNA, кодирующей белок ALAS1). Например, полинуклеотид комплементарен по меньшей мере части mRNA ALAS1, если последовательность практически комплементарна непрерывной части mRNA, кодирующей ALAS1. В качестве другого примера полинуклеотид комплементарен по меньшей мере части mRNA ALAS1, если последовательность практически комплементарна непрерывной части mRNA, кодирующей ALAS1.

Выражение “двунитевая РНК” или “dsRNA,” используемое в данном документе, относится к iRNA, которая включает молекулу РНК или комплекс молекул с гибридизированным участком дуплекса, который содержит две антипараллельные и практически комплементарные нити нуклеиновых кислот, которые будут указаны как характеризующиеся “смысловой” и “антисмысловой” ориентацией по отношению к целевой РНК. Участок дуплекса может быть любой длины, обеспечивающей специфическое разрушение требуемой целевой РНК, например, посредством пути RISC, но диапазон длины которой, как правило, будет составлять 9-36 пар оснований, например, 15-30 пар оснований в длину. С учетом дуплекса из 9-36 пар оснований, дуплекс может быть любой длины в этом диапазоне, например, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 или в любом поддиапазоне между ними, в том числе без ограничения 15-30 пар оснований, 15-26 пар оснований, 15-23 пары оснований, 15-22 пары оснований, 15-21 пару оснований, 15-20 пар оснований, 15-19 пар оснований, 15-18 пар оснований, 15-17 пар оснований, 18-30 пар оснований, 18-26 пар оснований, 18-23 пары оснований, 18-22 пары оснований, 18-21 пару оснований, 18-20 пар оснований, 19-30 пар оснований, 19-26 пар оснований, 19-23 пары оснований, 19-22 пары оснований, 19-21 пару оснований, 19-20 пар оснований, 20-30 пар оснований,

20-26 пар оснований, 20-25 пар оснований, 20-24 пары оснований, 20-23 пары оснований, 20-22 пары оснований, 20-21 пару оснований, 21-30 пар оснований, 21-26 пар оснований, 21-25 пар оснований, 21-24 пары оснований, 21-23 пары оснований или 21-22 пары оснований. dsRNA, образованные в клетке при обработке дайсером и подобными ферментами, как правило, находятся в диапазоне 19-22 пар оснований в длину. Одна нить участка дуплекса dsDNA содержит последовательность, которая практически комплементарна участку целевой РНК. Две нити, образующие дуплексную структуру, могут быть получены из одной молекулы РНК по меньшей мере с одним самокомплементарным участком, или могут быть получены из двух или более отдельных молекул РНК. Если участок дуплекса образован из двух нитей одной молекулы, то молекула может иметь участок дуплекса, отделенный однонитевой цепью нуклеотидов (называемой в данном документе "петля шпилька") между 3'-концом одной нити и 5'-концом соответствующей другой нити, образующей дуплексную структуру. Петля "шпилька" может содержать по меньшей мере один неспаренный нуклеотид; согласно некоторым вариантам осуществления петля "шпилька" может содержать по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 20, по меньшей мере 23 или более неспаренных нуклеотидов. Если две практически комплементарные нити dsRNA составлены из отдельных молекул РНК, то эти молекулы не должны, но могут быть соединены ковалентной связью. Если эти две нити ковалетно соединены посредством способов, отличных от петли "шпильки", то соединяющая структура называется "линкер." Выражение "siRNA" также используют в данном документе для обозначения dsRNA, описанной выше.

Согласно другому варианту осуществления средство на основе iRNA может быть "однонитевой siRNA", которую вводят в клетку или организм для ингибирования целевой mRNA. Однонитевые средства для RNAi связываются с Argonaute 2 комплекса RISC, обладающим эндонуклеазной активностью, который затем расщепляет целевую mRNA. Однонитевые siRNA, как правило, составляют 15-30 нуклеотидов и химически модифицированы. Конструирование и тестирование однонитевых 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 из антисмысловых нуклеотидных последовательностей, описанных в данном документе (например, последовательностей, представленные в таблицах 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 18 и 20 или в таблицах 21-40), можно применять в качестве однонитевой siRNA, описанной в данном документе или химически модифицированной способами, описанными в Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150:883-894.

Согласно другому аспекту средство на основе РНК представляет собой "молекулу однонитевой антисмысловой РНК". Молекула однонитевой антисмысловой РНК комплементарна последовательности в целевой mRNA. Молекулы однонитевой антисмысловой РНК могут ингибировать трансляцию стехиометрическим образом путем спаривания оснований с mRNA и физического нарушения механизма трансляции, см., Dias, N. *et al.*, (2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355. Альтернативно, однонитевые антисмысловые молекулы ингибируют целевую mRNA путем гибридизации с целью и расщепления цели посредством расщепления с помощью RNaseH. Молекула однонитевой антисмысловой РНК может составлять от приблизительно 10 до приблизительно 30 нуклеотидов в длину и иметь последовательность, которая комплементарна целевой последовательности. Например, молекула однонитевой антисмысловой РНК может содержать последовательность, которая включает по меньшей мере приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более смежных нуклеотидов из любой из антисмысловых нуклеотидных последовательностей, описанных в данном документе, например, последовательностей, представленных в любой из таблиц 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 18 и 20 или в таблицах 21-40.

Специалист в данной области поймет, что выражение "молекула РНК" или "молекула рибонуклеиновой кислоты" охватывает не только молекулы РНК, экспрессируемые или встречающиеся в природе, но также аналоги и производные РНК, содержащие один или несколько рибонуклеотидных/рибонуклеозидных аналогов или производных, описанных в данном документе или известных из уровня техники. Строго говоря, "рибонуклеозид" включает нуклеозидное основание и рибозу, а "рибунуклеотид" представляет собой рибонуклеозид с одной, двумя или тремя фосфатными фрагментами. Однако, выражения "рибунуклеозид" и "рибонуклеотид", используемые в данном документе, можно считать эквивалентными. РНК можно модифицировать в отношении

структуры нуклеотидных оснований, структуры рибозы или структуры рибозо-фосфатного остова, например, как описано ниже в данном документе. Однако, молекулы, содержащие рибонуклеозидные аналоги или производные, должны сохранять способность образовывать дуплекс. В качестве неограничивающих примеров молекула РНК также может включать по меньшей мере один модифицированный рибонуклеозид, в том числе без ограничения 2'-О-метил-модифицированный нуклеозид, нуклеозид, содержащий 5' фосфотиоатную группу, концевой нуклеозид, соединенный с группой производного холестерила или группой бисдециламида додекановой кислоты, запертый нуклеозид, ациклический нуклеозид, нуклеозид с удаленными основаниями, 2'-дезокси-2'-фтор-модифицированный нуклеозид, 2'-амино-модифицированный нуклеозид, 2'-алкил-модифицированный нуклеозид, морфолиновый нуклеозид, фосфорамидат или нуклеозид, содержащий не встречающиеся в природе основания, или их комбинацию. Альтернативно, молекула РНК может содержать по меньшей мере два модифицированных рибонуклеозида, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20 или более, вплоть до полной длины молекулы dsRNA. Модификации не обязательно должны быть одинаковыми для каждого из такого множества модифицированных рибонуклеозидов в молекуле РНК. Согласно одному варианту осуществления модифицированные РНК, предполагаемые для применения в способах и композициях, описанных в данном документе, представляют собой пептидо-нуклеиновые кислоты (PNA), которые характеризуются способностью образовывать необходимую дуплексную структуру, и которые обеспечивают или опосредуют специфическое разрушение целевой РНК, например, посредством пути RISC.

Согласно одному аспекту модифицированный рибонуклеозид включает дезоксирибонуклеозид. В таком случае средство на основе iRNA может содержать один или несколько дезоксирибонуклеозидов, в том числе, например, дезоксирибонуклеозидный(дезоксирибонуклеозидные) выступающий(выступающие) конец(концы) или один или несколько дезоксинуклеозидов в двунитевой части dsRNA. Согласно определенным вариантам осуществления процентное содержание в молекуле РНК дезоксирибонуклеозидов составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95% или выше (но не 100%) дезоксирибонуклеозидов,

например, в одной или обеих нитях. Согласно другим вариантам осуществления выражение “iRNA” не охватывает двунитевую молекулу ДНК (например, встречающуюся в природе двунитевую молекулу ДНК или молекулу ДНК, содержащую 100% дезоксинуклеозидов). Согласно одному аспекту средство для РНК-интерференции включает однонитевую РНК, которая взаимодействует с целевой последовательностью РНК для расщепления целевой РНК. Без углубления в теорию, длинная двунитевая РНК, введенная в клетки, разрезается на siRNA эндонуклеазой III типа, известной как дайсер (Sharp *et al.*, *Genes Dev.* 2001, 15:485). Дайсер, фермент, подобный рибонуклеазе III типа, обеспечивает процессинг dsRNA на короткие интерферирующие РНК длиной 19-23 пары оснований с характерными 3'-выступающими концами из двух оснований (Bernstein, et al., (2001) Nature 409:363). siRNA затем включаются в индуцируемый РНК комплекс сайленсинга (RISC), в котором одна или несколько хеликаз раскручивают дуплекс siRNA, что позволяет комплементарной антисмысловой нити направлять целевое распознавание (Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309). После связывания с соответствующей целевой mRNA одна или несколько эндонуклеаз в RISC расщепляет цель для индукции сайленсинга (Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:188). Таким образом, согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к однонитевой РНК, которая способствует образованию RISC-комплекса с осуществлением сайленсинга целевого гена.

Используемое в данном документе выражение “нуклеотидный выступающий конец” относится по меньшей мере к одному неспаренному нуклеотиду, который выступает из дуплексной структуры iRNA, например, dsRNA. Например, если 3'-конец одной нити dsRNA выходит за пределы 5'-конца другой нити или наоборот, то образуется нуклеотидный выступающий конец. dsRNA может содержать выступающий конец по меньшей мере из одного нуклеотида; альтернативно, выступающий конец может содержать по меньшей мере два нуклеотида, по меньшей мере три нуклеотида, по меньшей мере четыре нуклеотида, по меньшей мере пять нуклеотидов или более. Нуклеотидный выступающий конец может содержать нуклеотидный/нуклеозидный аналог или состоять из нуклеотидного/нуклеозидного аналога, в том числе дезоксинуклеотида/нуклеозида. Выступающий(выступающие) конец(концы) может(могут) находиться в пределах смысловой нити, антисмысловой нити или их комбинации. Кроме того, нуклеотид(нуклеотиды) выступающего конца может(могут)

присутствовать на 5'-конце, 3'-конце или обоих концах или антисмысловой, или смысловой нити dsRNA.

Согласно одному варианту осуществления антисмысловая нить dsRNA имеет выступающий конец из 1-10 нуклеотидов на 3'-конце и/или 5'-конце. Согласно одному варианту осуществления смысловая нить dsRNA имеет выступающий конец из 1-10 нуклеотидов на 3'-конце и/или 5'-конце. Согласно другому варианту осуществления один или несколько нуклеотидов выступающего конца замещают нуклеозидтрифосфатом.

Выражение "тупой конец" или "с тупыми концами", используемые в данном документе в отношении dsRNA, означают, что на данном терминальном конце dsRNA отсутствуют неспаренные нуклеотиды или нуклеотидные аналоги, т. е., отсутствует нуклеотидный выступающий конец. Один или оба конца dsRNA могут быть тупыми. Если оба конца dsRNA являются тупыми, то dsRNA называется dsRNA с тупыми концами. Для внесения ясности, dsRNA "с тупыми концами" представляет собой dsRNA, которая является тупой по обоим концам, т. е., ни на одном из концов молекулы нет нуклеотидного выступающего конца. Чаще всего такая молекула будет двунитевой по всей длине.

Выражение "антисмысловая нить" или "направляющая нить" относится к нити iRNA, например, dsRNA, которая включает участок, который практически комплементарен целевой последовательности. Используемое в данном документе выражение "участок комплементарности" относится к участку антисмысловой нити, который практически комплементарен последовательности, например, целевой последовательности, определенной выше. Если участок комплементарности не полностью комплементарен целевой последовательности, то ошибочные спаривания могут находиться во внутренних или концевых участках молекулы. Как правило, допустимые в наибольшей степени ошибочные спаривания находятся в концевых участках, например, по 5, 4, 3 или 2 нуклеотиду 5'- и/или 3'-конца.

Выражение "смысловая нить", или "сопровождающая нить", используемое в данном документе, относится к нити iRNA, которая включает участок, практически комплементарный участку антисмысловой нити, как это выражение определено выше.

Используемое в данном документе выражение "SNALP" относится к стабильной частице нуклеиновая кислота-липид. SNALP представляет собой везикулу из липидов,

покрывающих внутреннее пространство со сниженным водным содержимым, содержащий нуклеиновую кислоту, такую как iRNA, или плазмиду, из которой транскрибируется iRNA. SNALP описаны, например, в опубликованных патентных заявках США №№ 20060240093, 20070135372 и международной заявке № WO 2009082817. Эти заявки включены в данный документ при помощи ссылки по всей своей полноте.

Специалистам в данной области понятно, что “введение в клетку” в отношении iRNA означает облегчение или осуществление захвата или абсорбции клеткой. Абсорбция или захват iRNA может происходить путем спонтанных диффузионных или активных клеточных процессов, или при помощи вспомогательных средств или приспособлений. Значение этого выражения не ограничено клетками *in vitro*; iRNA также может быть "введена в клетку,” при этом клетка является частью живого организма. В таком случае введение в клетку будет включать доставку в организм. Например, в случае *in vivo* доставки iRNA может быть инъецирована в определенный участок ткани или введена системно. *In vivo* доставку также можно осуществлять с помощью системы доставки на основе β-глюкана, такой как описанные в патентах США №№ 5032401 и 5607677, и публикации патента США № 2005/0281781, которые включены в данный документ при помощи ссылки во всей свой полноте. *In vitro* введение в клетку включает известные из уровня техники способы, такие как электропорация и липофекция. Дополнительные подходы описаны ниже в данном документе или известны из уровня техники.

Используемое в данном документе выражение “модулировать экспрессию” относится по меньшей мере к частичному “ингибированию” или частичной “активации” экспрессии гена ALAS1 в клетке, обработанной композицией на основе iRNA, описанной в данном документе, относительно экспрессии ALAS1 в контрольной клетке. Контрольная клетка включает необработанную клетку, или клетку, обработанную нецелевой контрольной iRNA.

Выражения “активировать”, “усиливать”, “активировать экспрессию”, “повышать экспрессию” и т. п., в части данного документа, где они относятся к гену ALAS1,относятся по меньшей мере к частичной активации экспрессии гена ALAS1, которая проявляется в повышении количества mRNA ALAS1, которую можно выделить из первой клетки или группы клеток или выявить в первой клетке или группе клеток, в которой ген ALAS1 транскрибируется, и которая была обработана или которые были

обработаны с повышением экспрессии гена ALAS1 относительно второй клетки или группы клеток, практически идентичных первой клетке или группе клеток, но которая не была обработана или которые не были обработаны подобным образом (контрольные клетки).

Согласно одному варианту осуществления экспрессия гена ALAS1 активирована по меньшей мере приблизительно на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% путем введения iRNA, описанной в данном документе. Согласно некоторым вариантам осуществления ген ALAS1 активирован по меньшей мере приблизительно на 60%, 70% или 80% путем введения iRNA, описанной в настоящем изобретении. Согласно некоторым вариантам осуществления экспрессия гена ALAS1 активирована по меньшей мере приблизительно на 85%, 90% или 95% или более путем введения iRNA, описанной в данном документе. Согласно некоторым вариантам осуществления экспрессия гена ALAS1 повышена по меньшей мере в 1 раз, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 500 раз, по меньшей мере в 1000 раз или более в клетках, обработанных iRNA, описанной в данном документе, относительно экспрессии в необработанных клетках. Активация экспрессии малыми dsRNA описана, например, в Li *et al.*, 2006 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103:17337-42, и в US20070111963 и US2005226848, каждый из которых включен в данный документ при помощи ссылки.

Выражения “осуществлять сайленсинг”, “ингибировать экспрессию”, “осуществлять негативную регуляцию”, “подавлять экспрессию” и т. п. в части данного документа, где они относятся к гену ALAS1, относятся по меньшей мере к частичному подавлению экспрессии гена ALAS1, что оценивают, например, по экспрессии mRNA ALAS1, экспрессии белка ALAS1 или другому показателю, функционально связанному с экспрессией гена ALAS1 (например, концентрациям ALA или PBG в плазме или моче). Например, ингибирование экспрессии ALAS1 может проявляться в снижении количества mRNA ALAS1, которая может быть выделена из первой клетки или группы клеток или выявлена в первой клетке или группе клеток, в которых ген ALAS1 транскрибируется, и которая была обработана или которые были обработаны так, что экспрессия гена ALAS1 ингибируется относительно контроля. Контролем может быть вторая клетка или группа клеток, практически идентичная первой клетке или группе клеток, за исключением того,

что вторая клетка или группа клеток не была обработана подобным образом (контрольные клетки). Степень ингибирования, как правило, выражена в виде процента контрольного уровня, например,

$$\frac{(\text{mRNA в контрольных клетках}) - (\text{mRNA в обработанных клетках})}{(\text{mRNA в контрольных клетках})} \bullet 100\%$$

Альтернативно, степень ингибирования может быть выражена с точки зрения снижения показателя, который функционально связан с экспрессией гена ALAS1, например, количества белка, кодируемого геном ALAS1, или уровня одного или нескольких порфиринов. Снижение показателя, функционально связанного с экспрессией гена ALAS1,подобным образом может быть выражено в виде процента от контрольного уровня. В целом, сайленсинг гена ALAS1 можно определять в любой клетке, экспрессирующей ALAS1 либо конститутивно, либо при помощи генной инженерии, и при помощи любого подходящего анализа. Однако, если требуется информация для определения, ингибирует ли данная iRNA экспрессию гена ALAS1 в определенной степени и, таким образом, охватывается настоящим изобретением, роль такой информации будут выполнять анализы, представленные ниже в примерах.

Например, в некоторых случаях экспрессия гена ALAS1 подавляется по меньшей мере приблизительно на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% путем введения iRNA, описанной в настоящем изобретении. Согласно некоторым вариантам осуществления ген ALAS1 подавляется по меньшей мере на приблизительно 60%, 65%, 70%, 75% или 80% путем введения iRNA, описанной в настоящем изобретении. Согласно некоторым вариантам осуществления ген ALAS1 подавляется по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 98% или 99% путем введения iRNA, описанной в настоящем изобретении.

Используемые в контексте экспрессии ALAS1 выражения “лечить”, “осуществлениея лечения”, “лечение” т. п. относятся к ослаблению или облегчению патологических процессов, связанных с экспрессией ALAS1 (например, патологических процессов, включающих порфирины или нарушения в рамках порфиринового пути, такие как, например, порфирии). В контексте настоящего изобретения в части, касающейся

любых из других состояний, упомянутых ниже в данном документе (кроме патологических процессов, связанных с экспрессией ALAS1), выражения “лечить”, “лечение” и т. п. означают предупреждение, облегчение или ослабление по меньшей мере одного симптома, ассоциированного с таким состоянием, или замедление или устранение прогрессирования или прогнозирование прогрессирования такого состояния. Например, способы, описанные в данном документе, при использовании для лечения порфирии, могут служить для облегчения или предупреждения одного или нескольких симптомов, ассоциированных с порфирией (например, болевых ощущений), снижения тяжести или частоты приступов, ассоциированных с порфирией, снижения вероятности того, что приступ, состоящий из одного или нескольких симптомов, ассоциированных с порфирией, возникнет при воздействии провоцирующего фактора, укорочения приступа, связанного с порфирией, и/или снижения риска развития состояний, ассоциированных с порфирией (например, гепатоцеллюлярного рака или нейропатии (например, прогрессирующей нейропатии)). Таким образом, если контекст явно не указывает на иное, предполагается, что выражения “лечить,” “лечение” и т. п. охватывают профилактику, например, предупреждение нарушения и/или симптомов нарушений, связанных с экспрессией ALAS1.

Под выражением "снижать" в контексте маркера или симптома нарушения понимают статистически или клинически значимое снижение такого уровня. Снижение, например, может составлять по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или более и, как правило, вплоть до уровня, соответствующего уровню в пределах нормы для индивида без такого нарушения.

Используемые в данном документе фразы “терапевтически эффективное количество” и “профилактически эффективное количество” относятся к количеству, которое дает терапевтическое преимущество при лечении, предупреждении или контроле патологических процессов, связанных с экспрессией ALAS1. Конкретное количество, которое является терапетически эффективным, может быть легко определено рядовым врачом, и может варьировать в зависимости от факторов, известных в уровне техники, таких как, например, тип патологического процесса, история болезни и возраст пациента, стадия патологического процесса и введение других средств.

Используемое в данном документе выражение “фармацевтическая композиция” содержит фармакологически эффективное количество iRNA и фармацевтически приемлемый носитель. Используемое в данном документе выражение “фармакологически эффективное количество”, “терапевтически эффективное количество” или просто “эффективное количество” относится к такому количеству iRNA, эффективному для получения предполагаемого фармакологического, терапевтического или превентивного результата. Например, в способе лечения нарушения, связанного с экспрессией ALAS1 (например, в способе лечения порфирии), эффективное количество включает количество, эффективное для облегчения одного или нескольких симптомов, ассоциированных с порфирией, количество, эффективное для снижения частоты приступов, количество, эффективное для снижения вероятности того, что приступ, состоящий из одного или нескольких симптомов, ассоциированных с порфирией, возникнет при воздействии провоцирующего фактора, или количество, эффективное для снижения риска развития состояний, ассоциированных с порфирией (например, нейропатии (например, прогрессирующей нейропатии), гепатоцеллюлярного рака). Например, если определенное клиническое лечение считается эффективным, когда имеет место по меньшей мере 10% снижение измеряемого показателя, ассоциированного с заболеванием или нарушением, то терапевтически эффективное количество лекарственного средства для лечения этого заболевания или нарушения представляет собой количество, необходимое для получения по меньшей мере 10% снижения этого значения. Например, терапевтически эффективное количество iRNA, нацеленной на ALAS1, может снижать уровни белка ALAS1 на любое измеряемое количество, например, по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40% или 50%.

Выражение “фармацевтически приемлемый носитель” относится к носителю для введения терапевтического средства. Такие носители включают без ограничения солевой раствор, забуференный солевой раствор, декстрозу, воду, глицерол, этанол и их комбинацию. Выражение, в частности, исключает среду для культивирования клеток. Для лекарственных средств, вводимых перорально, фармацевтически приемлемые носители включают без ограничения фармацевтически приемлемые вспомогательные средства, такие как инертные разбавители, средства для улучшения распадаемости, связывающие средства, смазывающие средства, подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты. Подходящие инертные разбавители включают карбонат натрия и кальция,

фосфат натрия и кальция и лактозу, в то время как кукурузный крахмал и альгиновая кислота являются подходящими средствами для улучшения распадаемости. Связывающие средства могут включать крахмал и желатин, в то время как смазывающие средства, если присутствуют, будут представлять собой, как правило, стеарат магния, стеариновую кислоту и тальк. При необходимости, таблетки могут быть покрыты веществом, таким как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для задержки всасывания в желудочнокишечном тракте. Средства, включенные в составы лекарственных средств, дополнительно описаны ниже в данном документе.

Выражение “приблизительно” в отношении числа или числового диапазона означает, что указанное число или числовой диапазон является приближением в пределах колебания экспериментальных данных (или в пределах статистической ошибки эксперимента), и, таким образом, число или числовой диапазон могут варьировать, например, от 1 до 15% указанного числа или числового диапазона.

II. Средства на основе iRNA

В данном документе описаны средства на основе iRNA, которые ингибируют экспрессию гена ALAS1. Согласно одному варианту осуществления средство на основе iRNA включает молекулы двунитевой рибонуклеиновой кислоты (dsRNA) для ингибирования экспрессии гена ALAS1 в клетке или у субъекта (например, у млекопитающего, например, у человека с порфирией), где dsRNA включает антисмысловую нить с участком комплементарности, который комплементарен по меньшей мере части mRNA, образованной в результате экспрессии гена ALAS1, и где участок комплементарности составляет 30 нуклеотидов или менее в длину, как правило, 19-24 нуклеотида в длину, и где dsRNA при контакте с клеткой, экспрессирующей ген ALAS1, ингибирует экспрессию гена ALAS1 по меньшей мере на 10%, при анализе, например, с помощью PCR или способа на основе разветвленной ДНК (bDNA), или с помощью способа на основе определения белков, такого как вестерн-блоттинг. Согласно одному варианту осуществления средство на основе iRNA активирует экспрессию гена ALAS1 в клетке или у млекопитающего. Экспрессию гена ALAS1 в культуре клеток, таких как клетки COS, клетки HeLa, первичные гепатоциты, клетки HepG2, первичные культивируемые клетки, или в биологическом образце от субъекта, можно анализировать

путем измерения уровней mRNA ALAS1, например, с помощью анализа bDNA или TaqMan, или путем измерения уровней белка, например, с помощью имунофлуоресцентного анализа, с применением, например, методик вестерн-блоттинга или проточной цитометрии.

dsRNA включает две нити РНК, которые достаточно комплементарны для гибридизации, с образованием дуплексной структуры при условиях, в которых dsRNA будет применяться. Одна нить dsRNA (антисмысловая нить) включает участок комплементарности, который практически комплементарен, и, как правило, полностью комплементарен целевой последовательности, полученной из последовательности mRNA, образованной в ходе экспрессии гена ALAS1. Другая нить (смысловая нить) включает участок, который комплементарен антисмысловой нити, таким образом, что две нити гибридизируются и образуют дуплексную структуру при объединении при подходящих условиях. Как правило, дуплексная структура составляет 15-30 включительно, чаще 18-25 включительно, еще чаще 19-24 включительно, и чаще всего 19-21 пару оснований в длину включительно. Аналогично, участоккомплементарности целевой последовательности составляет 15-30 включительно, чаще 18-25 включительно, еще чаще 19-24 включительно, и чаще всего 19-21 нуклеотид в длину включительно. Согласно некоторым вариантам осуществления dsRNA составляет 15-20 нуклеотидов в длину включительно, и согласно другим вариантам осуществления dsRNA составляет 25-30 нуклеотидов в длину включительно. Специалисту в данной области будет понятно, что целевой участок РНК, предназначенный для расщепления, зачастую будет представлять собой часть более крупной молекулы РНК, обычно молекулы mRNA. При необходимости, “часть” целевой mRNA представляет собой непрерывную последовательность целевой mRNA достаточной длины, чтобы быть субстратом для RNAi-направленного расщепления (т. е., расщепления посредством пути RISC). dsRNA с дуплексами по меньшей мере из 9 пар оснований могут при некоторых обстоятельствах опосредовать RNAi-направленное расщепление РНК. Наиболее часто цель будет составлять по меньшей мере 15 нуклеотидов в длину, например, 15-30 нуклеотидов в длину.

Специалисту в данной области такжебудет понятно, что участок дуплекса представляет собой основную функциональную часть dsRNA, например, участок дуплекса из 9-36, например, 15-30 пар оснований. Таким образом, согласно одному варианту

осуществления в том случае, когда он процессирован до функционального дуплекса, например, из 15-30 пар оснований, который нацелен на необходимую РНК для расщепления, молекула РНК или комплекс из молекул РНК с участком дуплекса из более 30 пар оснований представляет собой dsRNA. Таким образом, специалисту в данной области будет понятно, что согласно одному варианту осуществления miRNA представляет собой dsRNA. Согласно другому варианту осуществления dsRNA представляет собой не встречающуюся в природе miRNA. Согласно другому варианту осуществления средство на основе iRNA, пригодное для нацеливания экспрессии ALAS1, не образуется в целевой клетке путем расщепления более крупной dsRNA.

dsRNA, описанная в данном документе, может дополнительно включать один или несколько однонитевых нуклеотидных выступающих концов. dsRNA может быть синтезирована при помощи стандартных способов, известных из уровня техники, дополнительно описанных ниже, например, с применением автоматического синтезатора ДНК, такого как коммерчески доступные, например, от Biosearch, Applied Biosystems, Inc. Согласно одному варианту осуществления ген ALAS1 представляет собой ген ALAS1 человека. Согласно другому варианту осуществления ген ALAS1 представляет собой ген ALAS1 мыши или крысы.

Согласно конкретным вариантам осуществления первая последовательность представляет собой смысловую нить dsRNA, которая включает смысловую последовательность, раскрытую в данном документе, например, в таблицах 21-40, и вторая последовательность представляет собой антисмысловую нить dsRNA, которая включает антисмысловую последовательность, раскрытую в данном документе, например, в таблицах 21-40.

Согласно конкретным вариантам осуществления первая последовательность представляет собой смысловую нить dsRNA, которая включает смысловую последовательность из таблицы 2 или таблицы 3, и вторая последовательность представляет собой антисмысловую нить dsRNA, которая включает антисмысловую последовательность из таблицы 2 или таблицы 3. Согласно вариантам осуществления первая последовательность представляет собой смысловую нить dsRNA, которая включает смысловую последовательность из таблицы 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14 или 15, и вторая последовательность представляет собой антисмысловую нить dsRNA, которая включает

антисмысловую последовательность из таблицы 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14 или 15. Согласно вариантам осуществления первая последовательность представляет собой смысловую нить dsRNA, которая включает смысловую последовательность из таблицы 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 18 или 20, и вторая последовательность представляет собой антисмысловую нить dsRNA, которая включает антисмысловую последовательность из таблицы 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 18 или 20.

Согласно одному аспекту dsRNA может включать по меньшей мере смысловую и антисмысловую нуклеотидные последовательности, при этом смысловую нить выбирают из смысловых последовательностей, представленных в данном документе, например, в таблицах 21-40, и соответствующую антисмысловую нить смысловой нити выбирают из антисмысловых последовательностей, представленных в данном документе, например, в таблицах 21-40.

Согласно одному аспекту dsRNA может включать по меньшей мере смысловую и антисмысловую нуклеотидные последовательности, при этом смысловую нить выбирают из группы последовательностей, представленных в таблицах 2 и 3, и соответствующую антисмысловую нить смысловой нити выбирают из таблиц 2 и 3. Согласно дополнительному аспекту dsRNA может включать по меньшей мере смысловую и антисмысловую нуклеотидные последовательности, при этом смысловую нить выбирают из группы последовательностей, представленных в таблицах 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14 и 15, и соответствующую антисмысловую нить смысловой нити выбирают из таблиц 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14 и 15. Согласно дополнительному аспекту dsRNA может включать по меньшей мере смысловую и антисмысловую нуклеотидные последовательности, при этом смысловую нить выбирают из группы последовательностей, представленных в таблицах 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 18 и 20, и соответствующую антисмысловую нить смысловой нити выбирают из таблиц 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 18 и 20.

Согласно вариантам осуществления iRNA представляет собой AD-60501, AD-60519, AD-60901, AD-60495, AD-60900, AD-60935, AD-60879, AD-61190, AD-61191, AD-60865, AD-60861, AD-60876, AD-61193, AD-60519, AD-60519, AD-60901, AD-60405, AD-60887, AD-60923, AD-60434, AD-60892, AD-60419, AD-60924, AD-60445, AD-60925, AD-60926, AD-60820, AD-60843, AD-60819, AD-61140, AD-61141, AD-61142, AD-60835, AD-60839, AD-61143, AD-61144, AD-61145, AD-61146, AD-60892 или AD-60419 (например, в

том числе нуклеотидную последовательность и/или одну или несколько (например, все) из модификаций упомянутых выше dsRNA). Согласно вариантам осуществления iRNA содержит антисмысловую нить, которая содержит антисмысловую последовательность или состоит из антисмысловой последовательности (в том числе одной или нескольких (например, всех модификаций)), выбранной из антисмысловой последовательности AD-60501, AD-60519, AD-60901, AD-60495, AD-60900, AD-60935, AD-60879, AD-61190, AD-61191, AD-60865, AD-60861, AD-60876, AD-61193, AD-60519, AD-60519, AD-60901, AD-60405, AD-60887, AD-60923, AD-60434, AD-60892, AD-60419, AD-60924, AD-60445, AD-60925, AD-60926, AD-60820, AD-60843, AD-60819, AD-61140, AD-61141, AD-61142, AD-60835, AD-60839, AD-61143, AD-61144, AD-61145, AD-61146, AD-60892 или AD-60419. Согласно вариантам осуществления iRNA содержит смысловую нить, которая содержит смысловую последовательность или состоит из смысловой последовательности (и/или одной или нескольких (например, всех модификаций)), выбранной из AD-60501, AD-60519, AD-60901, AD-60495, AD-60900, AD-60935, AD-60879, AD-61190, AD-61191, AD-60865, AD-60861, AD-60876, AD-61193, AD-60519, AD-60519, AD-60901, AD-60405, AD-60887, AD-60923, AD-60434, AD-60892, AD-60419, AD-60924, AD-60445, AD-60925, AD-60926, AD-60820, AD-60843, AD-60819, AD-61140, AD-61141, AD-61142, AD-60835, AD-60839, AD-61143, AD-61144, AD-61145, AD-61146, AD-60892 или AD-60419.

Согласно вариантам осуществления iRNA содержит (i) антисмысловую нить, которая содержит последовательность или состоит из последовательности UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU или UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU, и/или (ii) смысловую нить, которая содержит последовательность или состоит из последовательности CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA. Согласно вариантам осуществления один или несколько нуклеотидов антисмысловой нити и/или смысловой нити модифицированы, как описано в данном документе.

Согласно вариантам осуществления iRNA содержит (i) антисмысловую нить, которая содержит антисмысловую последовательность или состоит из антисмысловой последовательности AD-60489, и/или (ii) смысловую нить, которая содержит смысловую последовательность или состоит из смысловой последовательности AD-60489 (и/или одной или нескольких (например, всех) из модификаций смысловой нити и/или антисмысловой нити AD-60489).

Согласно вариантам осуществления iRNA содержит (i) антисмысловую нить, которая содержит антисмысловую последовательность или состоит из антисмысловой последовательности AD-60519, и/или (ii) смысловую нить, которая содержит смысловую последовательность или состоит из смысловой последовательности AD-60519 (и/или одной или нескольких (например, всех) из модификаций смысловой нити и/или антисмысловой нити AD-60489).

Согласно вариантам осуществления iRNA содержит (i) антисмысловую нить, которая содержит антисмысловую последовательность или состоит из антисмысловой последовательности AD-61193, и/или (ii) смысловую нить, которая содержит смысловую последовательность или состоит из смысловой последовательности AD-61193 (и/или одной или нескольких (например, всех) из модификаций смысловой нити и/или антисмысловой нити AD-60489).

Согласно вариантам осуществления iRNA содержит (i) антисмысловую нить, которая содержит антисмысловую последовательность или состоит из антисмысловой последовательности AD-60819, и/или (ii) смысловую нить, которая содержит смысловую последовательность или состоит из смысловой последовательности AD-60819 (и/или одной или нескольких (например, всех) из модификаций смысловой нити и/или антисмысловой нити AD-60489).

Согласно вариантам осуществления представлена iRNA для ингибирования экспрессии ALAS1, где dsRNA содержит (i) антисмысловую нить, которая содержит антисмысловую последовательность или состоит из антисмысловой последовательности AD-60489, AD-60519, AD-61193 или AD-60819 (или соответствующей немодифицированной антисмысловой последовательности), и/или (ii) смысловую нить, которая содержит смысловую последовательность или состоит из смысловой последовательности AD-60489, AD-60519, AD-61193 или AD-60819 (или соответствующей немодифицированной антисмысловой последовательности). Согласно вариантам осуществления iRNA содержит (i) антисмысловую нить, которая состоит из антисмысловой последовательности AD-60489, AD-60519, AD-61193 или AD-60819, и/или (ii) смысловую нить, которая состоит из смысловой последовательности AD-60489, AD-60519, AD-61193 или AD-60819, за исключением того, что антисмысловая нить и/или смысловая нить dsRNA отличается 1, 2 или 3 нуклеотидами от соответствующей

антисмысловой и/или смысловой последовательности AD-60489, AD-60519, AD-61193 или AD-60819.

Последовательности и модификации AD-60489, AD-60519, AD-61193 и AD-60819, раскрытые в данном документе, показаны в таблице 44.

Согласно одному варианту осуществления iRNA представляет собой ALN-60519. ALN-60519 представляет собой химически синтезированный двунитевой олигонуклеотид, ковалентно связанный с лигандом, содержащим три остатка N-ацетилгалактозамина (GalNAc) (обозначенных на ФИГ. 57). Согласно одному варианту осуществления все нуклеотиды ALN-60519 являются 2'-OMe или 2'-F-модифицированными и соединены посредством 3'-5'-фосфодиэфирных связей с образованием сахарофосфатного остова олигонуклеотида. Смысловая нить и антисмысловая нить ALN-60519 содержат 21 и 23 нуклеотида соответственно. 3'-конец смысловой нити ALN-60519 конъюгирован с фрагментом GalNAc с тремя разветвлениями (называемым в данном документе L96) посредством фосфодиэфирной связи. Антисмысловая нить содержит четыре фосфотиоатных связи - две на 3'-конце и две на 5'-конце.

Смысловая нить ALN-60519 содержит две фосфотиоатных связи на 5'-конце. 21 нуклеотид смысловой нити ALN-60519 гибридизируется с комплементарным 21 нуклеотидом антисмысловой нити, образуя, таким образом, 21 пару нуклеотидных оснований и выступающий конец из двух оснований на 3'-конце антисмысловой нити. Две одиночные нити, смысловая нить и антисмысловая нить ALN-60519 могут быть синтезированы при помощи стандартного твердофазного синтеза олигонуклеотидов, с использованием стандартной химической структуры фосфородиамита с 5'-гидроксильной группой, защищенной в виде диметокситрифенилметилового (DMT) эфира. Каждая нить может быть собрана от 3'-5'-конца последовательным добавлением защищенных нуклеозидных фосфорамидитов.

Согласно этим аспектам одна из двух последовательностей комплементарна другой из двух последовательностей, при этом одна из последовательностей практически комплементарна последовательности mRNA, полученной в результате экспрессии гена ALAS1. Соответственно, dsRNA будет включать два олигонуклеотида, где один олигонуклеотид описан в данном документе как смысловая нить, и второй олигонуклеотид описан как соответствующая антисмысловая нить. Описанные в другой

части в данном документе и известные из уровня техники комплементарные последовательности dsRNA также могут содержаться в виде самокомплементарных участков одной молекулы нуклеиновой кислоты, в отличие от пребывания с составе отдельных олигонуклеотидов.

Специалисту в данной области хорошо известно, что dsRNA с дуплексной структурой из 20-23, в частности, из 21 пары оснований были признаны особенно эффективными в индуцировании РНК-интерференции (Elbashir *et al.*, EMBO 2001, 20:6877-6888). Однако, другими исследователями было обнаружено, что более короткие или более длинные дуплексные структуры РНК также могут быть эффективными. Согласно вариантам осуществления, описанным выше, в соответствии с природой олигонуклеотидных последовательностей, представленных в таблицах в данном документе, dsRNA, описанные в данном документе, могут включать по меньшей мере одну нить длиной минимум 21 нуклеотид. С достаточной вероятностью можно предполагать, что более короткие дуплексы с одной из последовательностей, раскрытых в данном документе, за исключением лишь нескольких нуклеотидов на одном или обоих концах, могут быть так же эффективны относительно dsRNA, описанных выше. Поэтому, согласно настоящему изобретению рассматриваются dsRNA с частичной последовательностью по меньшей мере из 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более смежных нуклеотидов из одной из последовательностей, раскрытых в данном документе, и различающихся их способностью ингибировать экспрессию гена ALAS1 не более чем на 5, 10, 15, 20, 25 или 30% ингибирования от dsRNA, содержащей полную последовательность.

Кроме того, РНК, представленные в таблицах в данном документе, идентифицируют сайт в ALAS1-транскрипте, который восприимчив к RISC-опосредованному расщеплению. Соответственно, настоящее изобретение также описывает iRNA, которые нацелены на одну из таких последовательностей. В контексте данного документа подразумевают, что iRNA нацелена на конкретный сайт РНК-транскрипта, если iRNA способствует расщеплению транскрипта в любом месте в этом конкретном сайте. Такая iRNA будет, как правило, включать по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов из одной из последовательностей, представленных в данном документе, например, в таблицах 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 18, 20 и в таблицах 21-40,

объединенных с дополнительными нуклеотидными последовательностями, полученными из участка, прилегающего к выбранной последовательности в гене ALAS1.

Хотя целевая последовательность, как правило, составляет 15-30 нуклеотидов в длину, имеет место широкий спектр пригодности конкретных последовательностей в этом диапазоне для направления расщепления любой определенной целевой РНК. Ряд пакетов программного обеспечения и рекомендации, изложенные в данном документе, служат в качестве руководства для идентификации оптимальных целевых последовательностей для любого данного целевого гена, но также можно воспользоваться эмпирическим подходом, в котором “окно” или “рамку” данного размера (в качестве неограничивающего примера 21 нуклеотид) буквально или условно (в том числе, например, in silico) накладывают на целевую последовательность РНК для идентификации последовательностей в размерном диапазоне, которые могут выполнять роль целевых последовательностей. Передвигая “окно” последовательности постепенно на один нуклеотид выше или ниже относительно исходного расположения целевой последовательности, можно идентифицировать следующую потенциальную целевую последовательность, до тех пор, пока не будет идентифицирован полный набор возможных последовательностей для каждого данного выбранного целевого размера. С помощью этого способа, вместе с системным синтезом и тестированием идентифицированных последовательностей (с помощью анализов, описанных в данном документе, или известных из уровня техники) для идентификации таких последовательностей с оптимальными качествами, можно идентифицировать те последовательности РНК, которые при нацеливании средством на основе iRNA опосредуют наилучшее ингибирование экспрессии целевых генов. Таким образом, в то время как идентифицированные последовательности, например, в таблицах в данном документе, представляют эффективные целевые последовательности, предполагается, что дополнительная оптимизация эффективности ингибирования может быть достигнута путем постепенного “перемещения окна” на один нуклеотид выше или ниже относительно определенных последовательностей для идентификации последовательностей с такими же или лучшими характеристиками ингибирования.

Также предполагается, что для любой идентифицированной последовательности, например, в таблицах в данном документе, дополнительная оптимизация может быть достигнута целенаправленно либо добавлением, либо удалением нуклеотидов для

получения более длинных или более коротких последовательностей, и тестированием таких последовательностей и последовательностей, полученных путем перемещения окна более длинного или более короткого размера выше или ниже относительно целевой РНК от данной точки. Также объединение этого подхода для получения новых кандидатных целей вместе с тестированием эффективности iRNA на основе этих целевых последовательностей в анализе ингибирования, известного из уровня техники или описанного в данном документе, может иметь результатом дополнительные улучшения в эффективности ингибирования. Более того, такие оптимизированные последовательности можно корректировать, например, введением модифицированных нуклеотидов, описанных в данном документе или известных из уровня техники, добавлением или изменениями выступающего конца, или другими модификациями, известными из уровня техники и/или описанными в данном документе для дополнительной оптимизации молекулы (например, повышения стабильности в сыворотке или периода полужизни в крови, повышения термостабильности, улучшения трансмембранной доставки, нацеливания на конкретную локацию или тип клеток, повышения степени взаимодействия с ферментами в рамках пути сайленсинга, повышения уровня высвобождения из эндосом и т. д.) в качестве ингибитора экспрессии.

iRNA, описанная в данном документе, может содержать одно или несколько ошибочно спаренных оснований относительно целевой последовательности. Согласно одному варианту осуществления iRNA, описанная в данном документе, содержит не более 3 ошибочно спаренных оснований. Если антисмысловая нить iRNA содержит ошибочно спаренные основания относительно целевой последовательности, предпочтительно, чтобы эта область ошибочно спаренных оснований не располагалась в центре участка комплементарности. Если антисмысловая нить iRNA содержит ошибочно спаренные основания относительно целевой последовательности, предпочтительно, чтобы ошибочно спаренное основание было ограничено расположением по меньшей мере в последних 5 нуклеотидах либо от 5’- либо 3’-конца участка комплементарности. Например, для средства на основе iRNA из 23 нуклеотидов, нить РНК которой комплементарна участку гена ALAS1, нить РНК, как правило, не содержит ошибочно спаренного основания в центральных 13 нуклеотидах. Способы, описанные в данном документе, или способы, известные из уровня техники, можно применять для определения того, является ли iRNA,

содержащая ошибочно спаренное основание относительно целевой последовательности, эффективной в ингибировании экспрессии гена ALAS1. Рассмотрение эффективности iRNA с ошибочно спаренными основаниями в ингибировании экспрессии гена ALAS1 является важным, особенно, если известно, что конкретный участок комплементарности в гене ALAS1 характеризуется вариацией полиморфных последовательностей в популяции.

Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один конец dsRNA имеет однонитевой нуклеотидный выступающий конец из 1-4, как правило, 1 или 2 нуклеотидов. dsRNA по меньшей мере с одним нуклеотидным выступающим концом неожиданным образом характеризуются более высокими ингибиторными свойствами относительно своих аналогов с тупыми концами. Согласно еще одному варианту осуществления РНК из iRNA, например, dsRNA, химически модифицирована для усиления стабильности или других предпочтительных характеристик. Нуклеиновые кислоты, описанные в настоящем изобретении, могут быть синтезированы и/или модифицированы способами, хорошо известными из уровня техники, такими как описанные в “Current protocols in nucleic acid chemistry,” Beaucage, S.L. *et al.* (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA, который включен, таким образом, в данный документ при помощи ссылки. Модификации включают, например, (a) концевые модификации, например, 5’-концевые модификации (фосфорилирование, конъюгацию, инвертированные связи и т. д.), 3’-концевые модификации (конъюгацию, нуклеотиды ДНК, инвертированные связи и т. д.), (b) модификации оснований, например, замещение стабилизирующими основаниями, дестабилизирующими основаниями или основаниями, которые образуют пару оснований с широким спектром партнеров, удаление оснований (нуклеотиды с удаленными основаниями) или конъюгированные основания, (c) модификации сахаров (например, в 2’-положении или 4’-положении, или наличие ациклического сахара) или замещение сахара, а также (d) модификации остовов, в том числе модификацию или замещение фосфодиэфирных связей. Конкретные примеры соединений РНК, пригодных в настоящем изобретении, включают без ограничения РНК, содержащие модифицированные остовы или отличные от природных межнуклеозидные связи. РНК с модифицированными скелетами включают, среди прочих, такие, которые не содержат атом фосфора в остове. Применительно к настоящему описанию, а также некоторым упоминаниям из уровня техники, модифицированные РНК без атома фосфора

в пределах их межнуклеозидного остова также могут считаться олигонуклеозидами. Согласно конкретным вариантам осуществления модифицированные РНК будут содержать атом фосфора в их межнуклеозидном остове.

Остовы модифицированной РНК включают, например, фосфотиоаты, хиральные фосфотиоаты, фосфородитиоаты, сложные фосфотриэфиры, сложные аминоалкилфосфотриэфиры, метил- и другой алкил-фосфонаты, в том числе 3'-алкиленфосфонаты и хиральные фосфонаты, фосфинаты, фосфорамидаты, в том числе 3'-аминофосфорамидат и аминоалкилфосфорамидаты, тионофосфорамидаты, тионоалкилфосфонаты, сложные тионоалкилфосфотриэфиры и борофосфаты с типичными 3'-5'-связями, их 2'-5'-связанные аналоги и таковые, имеющие обратную ориентацию, где соседние пары нуклеозидных единиц связываются 3'-5' к 5'-3' или 2'-5' к 5'-2'. Также включены различные соли, смешанные соли и формы свободных кислот.

Иллюстративные патенты США, в которых описывается получение приведенных выше фосфор-содержащих связей, включают без ограничения патенты США №№ 3687808; 4469863; 4476301; 5023243; 5177195; 5188897; 5264423; 5276019; 5278302; 5286717; 5321131; 5399676; 5405939; 5453496; 5455233; 5466677; 5476925; 5519126; 5536821; 5541316; 5550111; 5563253; 5571799; 5587361; 5625050; 6028188; 6124445; 6160109; 6169170; 6172209; 6239265; 6277603; 6326199; 6346614; 6444423; 6531590; 6534639; 6608035; 6683167; 6858715; 6867294; 6878805; 7015315; 7041816; 7273933; 7321029 и патент США RE39464, каждый из которых включен в данн документ при помощи ссылки.

Остовы модифицированных РНК, которые не имеют атом фосфора, включают остовы, образованные короткоцепочечными алкильными или циклоалкильными межнуклеозидными связями, смешанными гетероатомами и алкильными или циклоалкильными межнуклеозидными связями, или одной или несколькими короткоцепочечными гетероатомными или гетероциклическими межнуклеозидными связями. Они включают остовы с морфолиновыми связями (частично образованные из части нуклеозида, содержащей сахар); силоксановые скелеты; сульфидные, сульфоксидные и сульфоновые остовы; формацетильные и тиоформацетильные остовы; метиленформацетильные и тиоформацетильные остовы; содержащие алкен остовы; сульфаматные остовы; метилениминовые и метиленгидразиновые остовы; сульфонатные

и сульфонамидные остовы; амидные остовы и другие, содержащие части смешанных компонентов N, O, S и CH_2.

Иллюстративные патенты США, в которых описывается получение приведенных выше олигонуклеозидов, включают без ограничения патенты США №№ 5034506; 5166315; 5185444; 5214134; 5216141; 5235033; 564562; 5264564; 5405938; 5434257; 5466677; 5470967; 5489677; 5541307; 5561225; 5596086; 5602240; 5608046; 5610289; 5618704; 5623070; 5663312; 5633360; 5677437 и 5677439, каждый из которых включен в данный документ при помощи ссылки.

В других миметиках РНК, подходящих или предполагаемых для применения в iRNA, как сахар, так и межнуклеозидная связь, т. е. остов нуклеотидных единиц, замещены новыми группами. Единицы оснований сохраняются для гибридизации с соответствующим целевым соединением нуклеиновой кислоты. Одно такое олигомерное соединение, миметик РНК, который, как было показано, обладает очень шорошими свойствами для гибридизации, называется пептидо-нуклеиновой кислотой (PNA). В соединениях PNA остов РНК, содержащий сахар, замещен содержащим амид остовом, в частности, аминоэтилглициновым остовом. Нуклеотидные основания сохраняются и соединяются непосредственно или опосредованно с атомами аза-азота в амидной части остова. Иллюстративные патенты США, в которых описывается получение соединений PNA, включают без ограничения патенты США №№ 5539082; 5714331 и 5719262, каждый из которых включен в данный документ при помощи ссылки. Дополнительное описание соединений PNA можно найти, например, в Nielsen *et al.*, Science, 1991, 254, 1497-1500.

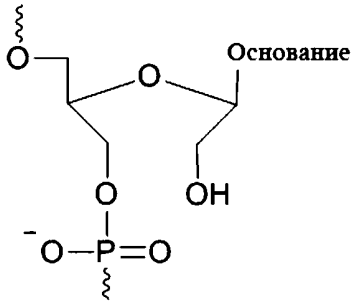
Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем изобретении, включают РНК с фосфотиоатными остовами и олигонуклеозиды с остовами с гетероатомами и, в частности, --CH_2--NH--CH_2--, --CH_2--N(CH_3)--O--CH_2--[известный как метилен (метилимино) или MMI скелет], --CH_2--O--N(CH_3)--CH_2--, --CH_2--N(CH_3)--N(CH_3)--CH_2-- и --N(CH_3)--CH_2--CH_2--[где нативный скелет сложного фосфодиэфира представлен как --O--P--O--CH_2--] упомянутого выше патента США № 5489677 и амидные остовы упомянутого выше патента США № 5602240. Согласно некоторым вариантам осуществления РНК, описанные в настоящем документе, характеризуются структурами морфолинового скелета согласно упомянутому выше патенту США № 5034506.

Модифицированные РНК также могут содержать один или несколько фрагментов с замещенным сахаром. iRNA, например, dsRNA, описанные в настоящем документе, могут включать в 2'-положении одно из следующих: OH; F; O-, S- или N-алкил; O-, S- или N-алкенил; O-, S- или N-алкинил или O-алкил-O-алкил, где алкил, алкенил и алкинил могут быть замещенными или незамещенными C_1-C_{10}алкилом или C_2-C_{10}алкенилом и алкинилом. Иллюстративные пригодные модификации включают $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $O(CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nONH_2$ и $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3)]_2$, где n и m составляют от 1 до приблизительно 10. Согласно другим вариантам осуществления dsRNA включают в 2'-положении одно из следующих: низший C_1-C_{10}алкил, замещенный низший алкил, алкарил, аралкил, O-алкарил или O-аралкил, SH, SCH_3, OCN, Cl, Br, CN, CF_3, OCF_3, $SOCH_3$, SO_2CH_3, ONO_2, NO_2, N_3, NH_2, гетероциклоалкил, гетероциклоалкарил, аминоалкиламино, полиалкиламино, замещенный силил, расщепляющую РНК группу, репортерную группу, интеркалятор, группу для улучшения фармакокинетических свойств iRNA или группу для улучшения фармакодинамических свойств iRNA и другие заместители с подобными свойствами. Согласно некоторым вариантам осуществления модификация включает 2'-метоксиэтокси (2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$, также известный как 2'-O-(2-метоксиэтил) или 2'-MOE) (Martin *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486-504), т. е. алкокси-алкоксигруппу. Другой иллюстративной модификацией является 2'-диметиламинооксиэтокси, т. е. группа $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$, также известная как 2'-DMAOE, как описано ниже в примерах в данном документе, и 2'-диметиламиноэтоксиэтокси (также известный из уровня техники как 2'-O-диметиламиноэтоксиэтил или 2'-DMAEOE), т. е. 2'-O--CH_2--O--CH_2--$N(CH_2)_2$, также описанный ниже в примерах в данном документе.

Согласно другим вариантам осуществления средство на основе iRNA содержит один или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) ациклических нуклеотидов (или нуклеозидов). Согласно определенным вариантам осуществления смысловая нить или антисмысловая нить, или как смысловая нить, так и антисмысловая нить, включают менее пяти ациклических нуклеотидов на нить (например, четыре, три, два или один ациклический нуклеотид на нить). Один или несколько ациклических нуклеотидов могут быть расположены, например, в двунитевом участке смысловой или антисмысловой нити, или обеих нитей; на 5'-конце, 3'-конце, как 5'-, так и 3'-концах смысловой или антисмысловой нити, или обеих нитей средства на основе iRNA.

Согласно одному варианту осуществления один или несколько ациклических нуклеотидов находятся в положениях 1-8 смысловой или антисмысловой нити, или обеих. Согласно одному варианту осуществления один или несколько ациклических нуклеотидов находятся в антисмысловой нити в положениях 4-10 (например, положениях 6-8) от 5'-конца антисмысловой нити. Согласно другому варианту осуществления один или несколько ациклических нуклеотидов находятся на одном или обеих 3'-концевых выступающих концах средства на основе iRNA.

Выражение "ациклический нуклеотид" или “ациклический нуклеозид”, используемое в данном документе, относится к любому нуклеотиду или нуклеозиду с ациклическим сахаром, например, ациклической рибозой. Иллюстративный ациклический нуклеотид или нуклеозид может включать нуклеотидное основание, например, встречающееся в природе или модифицированное нуклеотидное основание (например, нуклеотидное основание, описанное в данном документе). Согласно определенным вариантам осуществления связь между любыми из углеродов рибозы (C1, C2, C3, C4 или C5), независимо или в комбинации, отсутствует со стороны нуклеотида. Согласно одному варианту осуществления связь между углеродами C2-C3 рибозного кольца отсутствует, например, мономер ациклического 2’-3’-секо-нуклеотида. Согласно другим вариантам осуществления связь между C1-C2, C3-C4 или C4-C5 отсутствует (например, мономер 1’-2’, 3'-4' или 4’-5’-секо-нуклеотида). Иллюстративные ациклические нуклеотиды раскрыты в US 8314227, включенном в данный документе при помощи ссылки во всей своей полноте. Например, ациклический нуклеотид может включать любой из мономеров D-J на фигурах 1-2 согласно US 8314227. Согласно одному варианту осуществления ациклический нуклеотид включает следующий мономер:



где основание представляет собой нуклеотидное основание, например, встречающееся в природе или модифицированное нуклеотидное основание (например, нуклеотидное основание, описанное в данном документе).

Согласно определенным вариантам осуществления ациклический нуклеотид может быть модифицированным или дериватизированным, например, при объединении ациклического нуклеотида с другим фрагментом, например, лигандом (например, GalNAc, холестерином в качестве лигандов), алкилом, полиамином, сахаром, полипептидом, среди прочих.

Согласно другим вариантам осуществления средство на основе iRNA включает один или несколько ациклических нуклеотидов и одну или несколько LNA (например, LNA, описанную в данном документе). Например, один или несколько ациклических нуклеотидов и/или одна или несколько LNA могут находиться в смысловой нити, антисмысловой нити или обеих. Число ациклических нуклеотидов в одной нити может быть одинаковым или может отличаться от числа LNA в противоположной нити. Согласно определенным вариантам осуществления смысловая нить и/или антисмысловая нить содержит менее пяти LNA (например, четыре, три, два или одну LNA), расположенных в двунитевом участке или 3'-выступающем конце. Согласно другим вариантам осуществления одна или две LNA расположены в двунитевом участке 3'-выступающего конца смысловой нити. Альтернативно, или в комбинации, смысловая нить и/или антисмысловая нить содержит менее пяти ациклических нуклеотидов (например, четыре, три, два или один ациклический нуклеотид) в двунитевом участке или 3'-выступающем конце. Согласно одному варианту осуществления смысловая нить средства на основе iRNA содержит одну или две LNA в 3'-выступающем конце смысловой нити, и один или два ациклических нуклеотида в двунитевом участке антисмысловой нити (например, в положениях 4-10 (например, положениях 6-8) от 5'-конца антисмысловой нити) средства на основе iRNA.

Согласно другим вариантам осуществления включение одного или нескольких ациклических нуклеотидов (отдельно или в дополнение к одной или нескольким LNA) в средство на основе iRNA приводит к одному или нескольким (или всем) из следующего: (i) снижению нецелевого эффекта; (ii) снижению участия сопровождающей нити в RNAi; (iii) повышению специфичности ведущей нити к ее целевой mRNA; (iv) снижению

нецелевого эффекта microRNA; (v) повышению стабильности; или (vi) повышения устойчивости к разрушению молекулы iRNA.

Другие модификации включают 2'-метокси (2'-OCH_3), 2'-аминопропокси (2'-$OCH_2CH_2CH_2NH_2$) и 2'-фтор (2'-F). Подобные модификации также могут быть осуществлены в других положениях РНК из iRNA, в частности, в 3'-положении сахара в 3'-концевом нуклеотиде или в 2'-5'-связанных dsRNA и в 5'-положении 5'-концевого нуклеотида. iRNA также могут содержать миметики сахаров, такие как циклобутиловые фрагменты, вместо пентофуранозильного сахара. Иллюстративные патенты США, в которых описывается получение таких структур с модифицированными сахарами, включают без ограничения патенты США №№ 4981957; 5118800; 5319080; 5359044; 5393878; 5446137; 5466786; 5514785; 5519134; 5567811; 5576427; 5591722; 5597909; 5610300; 5627053; 5639873; 5646265; 5658873; 5670633 и 5700920, некоторые из которых принадлежат авторам настоящей заявки, и каждый из которых включен в данный документ при помощи ссылки.

iRNA также может включать в себя модификации и замещения нуклеотидного основания (часто называемого в уровне техники просто “основанием”). Используемые в данном документе выражения “немодифицированные” или “природные” нуклеотидные основания включают пуриновые основания аденин (A) и гуанин (G), и пиримидиновые основания тимин (T), цитозин (C) и урацил (U). Модифицированные нуклеотидные основания включают другие синтетические и природные нуклеотидные основания, такие как 5-метилцитозин (5-me-C), 5-гидроксиметилцитозин, ксантин, гипоксантин, 2-аминоаденин, 6-метил- и другие алкил-производные аденина и гуанина, 2-пропил- и другие алкил-производные аденина и гуанина, 2-тиоурацил, 2-тиотимин и 2-тиоцитозин, 5-галогенурацил и цитозин, 5-пропинилурацил и цитозин, 6-азоурацил, цитозин и тимин, 5-урацил (псевдоурацил), 4-тиоурацил, 8-галоген-, 8-амино-, 8-тиол-, 8-тиоалкил-, 8-гидроксил- и другие 8-замещенные аденины и гуанины, 5-галоген-, в частности, 5-бром-, 5-трифторметил- и другие 5-замещенные урацилы и цитозины, 7-метилгуанин и 7-метиладенин, 8-азагуанин и 8-азааденин, 7-деазагуанин и 7-деазааденин, а также 3-деазагуанин и 3-деазааденин. Дополнительные нуклеотидные основания включают раскрытые в патенте США № 3687808, раскрытые в Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008; раскрытые в The Concise

Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990, раскрытые в Englisch *et al.*, Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613, а также раскрытые в Sanghvi, Y S., Chapter 15, dsRNA Research and Applications, pages 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993. Некоторые из этих нуклеотидных оснований особенно пригодны для повышения аффинности связывания олигомерных соединений, описанных в настоящем изобретении. Они включают 5-замещенные пиримидины, 6-азапиримидины и N-2, N-6 и 0-6 замещенные пурины, в том числе 2-аминопропиладенин, 5-пропинилурацил и 5-пропинилцитозин. Было показано, что 5-метилцитозиновые замещения повышают стабильность дуплекса нуклеиновых кислот на 0,6-1,2°C (Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278) и представляют собой иллюстративные замещения оснований, еще более конкретно при комбинировании с 2'-O-метоксиэтильными модификациями сахаров.

Иллюстративные патенты США, которые описывают получение определенных указанных выше модифицированных нуклеотидных оснований, а также других модифицированных нуклеотидных оснований, включают без ограничения указанный выше патент США №3687808, а также патенты США №№ 4845205; 513030; 5134066; 5175273; 5367066; 5432272; 5457187; 5459255; 5484908; 5502177; 5525711; 5552540; 5587469; 5594121; 5596091; 5614617; 5681941; 6015886; 6147200; 6166197; 6222025; 6235887; 6380368; 6528640; 6639062; 6617438; 7045610; 7427672 и 7495088, каждый из которых включен в данный документ при помощи ссылки, и патент США № 5750692, также включенный в данный документ при помощи ссылки.

РНК из iRNA также может быть модифицирована с включением одной или нескольких (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) запертых нуклеиновых кислот (LNA) (также называемых в данном документе “запертыми нуклеотидами”). Согласно одному варианту осуществления запертая нуклеиновая кислота представляет собой нуклеотид с модифицированным рибозным фрагментом, в котором рибозный фрагмент содержит дополнительные мостиковые соединяющие, например, 2'- и 4'-углероды. Такая структура эффективно "запирает" рибозу в 3'-эндо структурной конформации. Было показано, что добавление запертых нуклеиновых кислот в siRNA повышает стабильность siRNA в сыворотке, повышает термостабильность и снижает

нецелевые эффекты (Elmen, J. *et al.*, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447; Mook, OR. *et al.*, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843; Grunweller, A. *et al.*, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193).

Иллюстративные патенты США, в которых описывается получение нуклеотидов с запертыми нуклеиновыми кислотами, включают в себя без ограничения следующие: патенты США №№ 6268490; 6670461; 6794499; 6998484; 7053207; 7084125; 7399845 и 8314227, каждый из которых включен в данный документ при помощи ссылки во всей своей полноте. Иллюстративные LNA включают без ограничения 2', 4'-C-метиленбициклонуклеотид (см., например, Wengel *et al.,* международную публикацию согласно PCT № WO 00/66604 и WO 99/14226).

Согласно другим вариантам осуществления средства на основе iRNA включают один или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) нуклеотидов с G-зажимом. Нуклеотид с G-зажимом представляет собой модифицированный аналог цитозина, где модификации придают способность связываться водородными связями как по Уотсону и Крику, так и по Хугстину, с комплементарным гуанином в дуплексе, см., например, Lin and Matteucci, 1998, *J. Am. Chem. Soc.,* 120, 8531-8532. Замещение одного аналога с G-зажимом в олигонуклеотиде может приводить к значительно повышенной термостабильности спирали и распознаванию ошибочно спаренных оснований при гибридизации с комплементарными олигонуклеотидами. Включение таких нуклеотидов в молекулы iRNA может приводить к повышенной аффинности и специфичности к мишеням нуклеиновых кислот, комплементарным последовательностям или матричным нитям.

Потенциально стабилизирующие модификации на концах молекул РНК могут включать в себя N-(ацетиламинокапроил)-4-гидроксипролинол (Hyp-C6-NHAc), N-(капроил-4-гидроксипролинол (Hyp-C6), N-(ацетил-4-гидроксипролинол (Hyp-NHAc), тимидин-2'-O-дезокситимидин (эфир), N-(аминокапроил)-4-гидроксипролинол (Hyp-C6-амино), 2-докозаноил-уридин-3"-фосфат, инвертированное основание dT(idT) и другие. Раскрытие такой модификации можно найти в публикации PCT №WO 2011/005861.

Мотивы iRNA

Согласно одному варианту осуществления последовательность смысловой нити может быть представлена формулой (I):

$5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\ \text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$ (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 Nb и Y имеют неодинаковую модификацию; и

каждый 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.

Согласно одному варианту осуществления N_a и/или N_b имеет модификации чередующегося паттерна.

Согласно одному варианту осуществления мотив YYY находится в сайте расщепления смысловой нити или рядом с ним. Например, если средство для RNAi содержит участок дуплекса, составляющий 17-23 нуклеотида в длину, то мотив YYY может находиться в сайте расщепления или рядом с ним (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.

Согласно одному варианту 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 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 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 (Id), каждая N_b 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.

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

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

Согласно одному варианту осуществления последовательность антисмысловой нити RNAi 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)

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 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

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

Согласно одному варианту осуществления N_a' и/или N_b' содержит модификации чередующегося паттерна.

Мотив Y'Y'Y' находится в сайте расщепления антисмысловой нити или рядом с ним. Например, если средство для RNAi содержит участок дуплекса, составляющий 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.

Согласно одному варианту осуществления в мотиве Y'Y'Y' все нуклеотиды 2'-OMe-модифицированы.

Согласно одному варианту осуществления k равняется 1, а l равняется 0, или k равняется 0, а l равняется 1, или как k, так и l равняются 1.

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

5' $n_{q'}$-N_a'-Z′Z′Z′-N_b'-Y′Y′Y′-N_a'-$n_{p'}$ 3' (IIb);

5' $n_{q'}$-N_a'-Y′Y′Y′-N_b'-X′X′X′-$n_{p'}$ 3' (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' (IId).

В тех случаях, когда антисмысловая нить представлена формулой (IIb), N_b' представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 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 формулой (IIc), N_b' представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 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 формулой (IId), каждый N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 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.

Согласно другим вариантам осуществления k равняется 0, а l равняется 0, и антисмысловая нить может быть представлена формулой:

5' $n_{p'}$-$N_{a'}$-Y'Y'Y'- $N_{a'}$-$n_{q'}$ 3' (Ia).

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.

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

Согласно одному варианту осуществления смысловая нить средства для RNAi может содержать мотив YYY, находящийся в 9, 10 и 11 положениях нити, в тех случаях, когда участок дуплекса 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'-OMe-модификацию или 2'-F-модификацию.

Согласно одному варианту 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'-O-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'-OMe-модификацию или 2'-F-модификацию.

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 14-30 нуклеотидов, дуплекс для RNAi, представленный 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

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

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

каждая N_a и N_a' независимо представляют собой олигонуклеотидную 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;

где

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

каждый 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.

Согласно одному варианту 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. Согласно другому варианту 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 равняются 0; или как k, так и l равняются 1.

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

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

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

(IIIa)

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

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

(IIIb)

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

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

(IIIc)

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

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

(IIId)

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

В тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (IIIb), 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.

В тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (IIIc), каждая N_b, N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 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 средство для RNAi представлено формулой (IIId), каждая N_b, N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 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), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId) может быть одинаковой или отличной от остальных.

В тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId), по меньшей мере один из нуклеотидов Y может образовывать пару

оснований с одним из нуклеотидов Y′. Альтернативно, 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′.

В тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (IIIb) или (IIId), по меньшей мере один из нуклеотидов Z может образовывать пару оснований с одним из нуклеотидов Z′. Альтернативно, 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′.

В тех случаях, когда средство для RNAi представлено в качестве формулы (IIIc) или (IIId), по меньшей мере один из нуклеотидов X может образовывать пару оснований с одним из нуклеотидов X′. Альтернативно, 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′.

Согласно одному варианту 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’.

Согласно одному варианту осуществления в тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (IIId), модификациями N_a являются 2′-O-метил- или 2′-фтор-модификации. Согласно другому варианту осуществления в тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (IIId), модификациями N_a являются 2′-O-метил- или 2′-фтор-модификации, и $n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' соединен с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи. Согласно еще одному варианту осуществления в тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (IIId), модификациями N_a являются 2′-O-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. Согласно другому варианту осуществления в тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (IIId), модификациями N_a являются 2′-O-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.

Согласно одному варианту осуществления в тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (IIIa), модификациями N_a являются 2′-O-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.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi является мультимером, содержащим по меньшей мере два дуплекса, 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.

Согласно одному варианту 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.

Согласно одному варианту 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.

Конъюгаты iRNA

Средства на основе iRNA, раскрытые в данном документе, могут находиться в форме конъюгатов. Конъюгат может быть прикреплен в любом подходящем положении в молекуле iRNA, например, на 3'-конце или 5'-конце смысловой или антисмысловой нити. Конъюгат необязательно прикреплен с помощью линкера.

Согласно некоторым вариантам осуществления средство на основе iRNA, описанное в данном документе, связано химически с одним или несколькими лигандами, фрагментами или конъюгатами, которые могут придавать функциональность, например, с влиянием на (например, с усилением) активность, распределение в клетке или захват клеткой iRNA. Такие фрагменты включают без ограничения липидные фрагменты, такие как холестериновый фрагмент (Letsinger *et al.*, Proc. Natl. Acid. Sci. USA, 1989, 86: 6553-6556), холевая кислота (Manoharan *et al.*, Biorg. Med. Chem. Let., 1994, 4:1053-1060), тиоэфир, например, берил-S-тритилтиол (Manoharan *et al.*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306-309; Manoharan *et al.*, Biorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765-2770), тиохолестерин (Oberhauser *et al.*, Nucl. Acids Res., 1992, 20:533-538), алифатическая цепь, например додекандиоловые или ундециловые остатки (Saison-Behmoaras *et al.*, EMBO J., 1991, 10:1111-1118; Kabanov *et al.*, FEBS Lett., 1990, 259:327-330; Svinarchuk *et al.*, Biochimie, 1993, 75:49-54), фосфолипид, например, ди-гексадецил-рац-глицерин или 1,2-ди-O-гексадецил-рац-глицеро-3-фосфонат триэтиламмония (Manoharan *et al.*, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654; Shea *et al.*, Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777-3783), полиамин или полиэтиленгликолевая цепь (Manoharan *et al.*, Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969-973) или адамантануксусная кислота (Manoharan *et al.*, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654), пальмитиловый фрагмент (Mishra *et al.*, Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229-237), или октадециламин, или гексиламино-карбонил-оксихолестериновый фрагмент (Crooke *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923-937).

Согласно одному варианту осуществления лиганд изменяет распределение, нацеливание или время существования средства на основе iRNA, в которое он введен. Согласно некоторым вариантам осуществления лиганд обеспечивает повышенную аффинность в отношении выбранной цели, например, молекулы, клетки или типа клеток, компартмента, например, клеточного компартмента или части органа, ткани, органа или

участка тела, например, по сравнению с видами, у которых отсутствует такой лиганд. Типичные лиганды не будут принимать участия в спаривании дуплекса в дуплексной нуклеиновой кислоте.

Лиганды могут включать встречающееся в природе вещество, такое как белок (например, сывороточный альбумин человека (HSA), липопротеин низкой плотности (LDL) или глобулин); углевод (например, декстран, пуллулан, хитин, хитозан, инулин, циклодекстрин или гиалуроновую кислоту) или липид. Лиганд также может быть рекомбинантной или синтетической молекулой, такой как синтетический полимер, например, синтетическая полиаминокислота. 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 (HMPA), полиэтиленгликоль (PEG), поливиниловый спирт (PVA), полиуретан, поли(2-этилакриловую кислоту), N-изопропилакриламидные полимеры или полифосфазин. Примеры полиаминов включают: полиэтиленимин, полилизин (PLL), спермин, спермидин, полиамин, псевдопептид-полиамин, полиамин-пептидомиметик, полиамин-дендример, аргинин, амидин, протамин, катионный липид, катионный порфирин, соль четвертичного полиамина или α-спиральный пептид.

Лиганды также включают нацеливающие группы, например, нацеливающее на определенную клетку или ткань средство, например, лектин, гликопротеин, липид или белок, например, антитело, которое связывается с конкретным типом клетки, таким как клетка почки. Нацеливающая группа может представлять собой тиреотропин, меланотропин, лектин, гликопротеин, поверхностный белок А, углевод-муцин, поливалентную лактозу, поливалентную галактозу, N-ацетилгалактозамин, N-ацетилглюкозамин, поливалентную маннозу, поливалентную фукозу, гликозилированные полиаминокислоты, поливалентнную галактозу, трансферрин, бисфосфонат, полиглутамат, полиаспартат, липид, холестерин, стероид, желчную кислоту, фолат, витамин B12, биотин или RGD-пептид или миметик RGD-пептида.

Согласно некоторым вариантам осуществления лиганд представляет собой GalNAc, который содержит одну или несколько производных N-ацетилгалактозамина

(GalNAc). Дополнительное описание лигандов GalNAc представлено в разделе под названием Углеводные конъюгаты.

Другие примеры лигандов включают красители, интеркалирующие средства (например, акридины), кросс-линкеры (например, псорален, митомицин С), порфирины (TPPC4, тексафирин, сапфирин), полициклические ароматические углеводороды (например, феназин, дигидрофеназин), искусственные эндонуклеазы (например, EDTA), липофильные молекулы, например, холестерин, холевую кислоту, адамантануксусную кислоту, 1-пиренмасляную кислоту, дигидротестостерон, 1,3-бис-О(гексадецил)глицерин, геранилоксигексильную группу, гексадецил-глицерин, 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, амино, меркапто, PEG (например, PEG-40K), MPEG, $[MPEG]_2$, полиамино, алкил, замещенный алкил, 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 АР.

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 типом клетки, 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 лактозу, поливалентную галактозу, N-ацетилгалактозамин, N-ацетилглюкозамин, поливалентную маннозу или мультивалентную фукозу. Лигандом может быть, например, липополисахарид, активатор MAP-киназы p38 или активатор NF-κB.

Лигандом может быть вещество, например, лекарственное средство, которое может улучшать захват средства на основе iRNA клеткой, например, путем разрушения цитоскелета клетки, например, путем разрушения микротрубочек, микрофиламентов

и/или промежуточных филаментов клетки. Лекарственным средством может быть, например, таксон, винкристин, винбластин, цитохалазин, нокодазол, яплакинолид, латрункулин А, фаллоидин, свинголид А, инданоцин или миосервин.

Согласно некоторым вариантам осуществления лиганд, присоединенный к iRNA, описанной в данном документе, выполняет роль фармакокинетического модулятора (PK-модулятора). PK-модуляторы включают липофильные соединения, желчные кислоты, стероиды, фосфолипидные аналоги, пептиды, средства, связывающие белки, PEG, витамины и т. д. Иллюстративные PK-модуляторы включают без ограничения холестерин, жирные кислоты, холевую кислоту, литохолевую кислоту, диалкилглицериды, диацилглицериды, фосфолипиды, сфинголипиды, напроксен, ибупрофен, витамин Е, биотин и т. д. Также известно, что олигонуклеотиды, которые содержат несколько фосфотиоатных связей, связываются с белком сыворотки, таким образом, короткие олигонуклеотиды, например, олигонуклеотиды из приблизительно 5 оснований, 10 оснований, 15 оснований или 20 оснований, содержащие несколько из фосфотиоатных связей в остове, также пригодны согласно настоящему изобретению в качестве лигандов (например, PK-модулирующих лигандов). Кроме того, аптамеры, которые связывают компоненты сыворотки (например, белки сыворотки) также пригодны для применения в качестве PK-модулирующих лигандов согласно вариантам осуществления, описанным в данном документе.

Конъюгированные с лигандами олигонуклеотиды согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением олигонуклеотида, который обладает реакционно-способной функциональностью, обусловленной боковой цепью, как например, полученной в результате присоединения связывающей молекулы к олигонуклеотиду (описанному ниже). Этот реакционно-способный олигонуклеотид может вступать в реакцию непосредственно с коммерчески доступными лигандами, лигандами, которые синтезируют с любой из ряда защитных групп или лигандами со связывающим фрагментом, прикрепленным к ним.

Олигонуклеотиды, применяемые в конъюгатах согласно настоящему изобретению, можно получать удобным и обычным способом с помощью хорошо известной методики твердофазного синтеза. Оборудование для такого синтеза продается несколькими

поставщиками, в том числе, например, Applied Biosystems (Фостер-Сити, Калифорния). Дополнительно или альтернативно можно использовать любые другие средства для такого синтеза, известные в уровне техники. Также известно применение подобных методик для получения других олигонуклеотидов, таких как фосфотиоаты и алкилированные производные.

В конъюгированных с лигандами олигонуклеотидах и нуклеозидах, связанных с определенными последовательностями, несущими молекулы лигандов, по настоящему изобретению, олигонуклеотиды и олигонуклеозиды могуть быть собраны на подходящем синтезаторе ДНК, с использованием предшественников стандартных нуклеотидов и нуклеозидов, или предшественников конъюгатов нуклеотидов или нуклеозидов, которые уже несут связывающий фрагмент, предшественников конъюгатов нуклеотидов или нуклеозидов с лигандами, которые уже несут молекулу лиганда, или ненуклеозидные несущие лиганд структурные элементы.

При применении предшественников конъюгатов нуклеотидов, которые уже несут связывающий фрагмент, синтез нуклеозидов, связанных с определенными последовательностями, как правило, является завершенным, а молекула лиганда затем вступает в реакцию со связывающим фрагментом с образованием конъюгированного с лигандом олигонуклеотида. Согласно некоторым вариантам осуществления олигонуклеотиды или связанные олигонуклеозиды согласно настоящему изобретению синтезированы автоматическим синтезатором с применением фосфорамидатов, полученных из конъюгатов нуклеозидов с лигандами, в дополнение к стандартным фосфорамидатам и не стандартным фосфорамидатам, которые коммерчески доступны и, как правило, применяют в синтезе олигонуклеотидов.

Конъюгаты липидов

Согласно одному варианту осуществления лиганд представляет собой липид или липидную молекулу. Такой липид или липидная молекулу могут, как правило, связываться с сывороточным белком, таким как сывороточный альбумин 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 применять другие молекулы, которые могут связываться с HSA. Например, можно применять непроксин или аспирин. Липид или липидный лиганд может (a) повышать устойчивость к разрушению конъюгата, (b) улучшать нацеливание или транспорт в целевую клетку или клеточную мембрану и/или (c) может быть применен для корректировки связывания с сывороточным белком, например, HSA.

Липидный лиганд можно применять для модулирования, например, регулирования (например, ингибирования) связывания конъюгата с целевой тканью. Например, менее вероятно, что липид или липидный лиганд, который связывается с HSA более сильно, будет нацелен на почки и, таким образом, менее вероятно, что он будет выведен из организма. Липид или липидный лиганд, который связывается с HSA менее сильно, можно применять для нацеливания конъюгата на почки.

Согласно одному варианту осуществления липидный лиганд связывается с HSA. Например, лиганд может связываться с HSA с достаточной аффинностью, таким образом, распределение конъюгата в отличной от ткани почек ткани усиливается. Однако, как правило, аффинность не является настолько сильной, что связывание HSA-лиганда не может быть необратимым.

Согласно другому варианту осуществления липидный лиганд связывается с HSA слабо или вообще не связывается, так что распределение конъюгата в почке будет усиливаться. Другие фрагменты, которые нацелены на клетки почек, также можно применять вместо или в дополнение к липидным лигандам.

Согласно другому аспекту лигандом является фрагмент, например, витамин, который поглощается целевой клеткой, например, пролиферирующей клеткой. Такие варианты являются особенно пригодными для лечения нарушений, характеризующихся нежелательной пролиферацией клеток, например, злокачественного или доброкачественного типа, например, раковых клеток. Иллюстративные витамины включают витамин A, E и K. Другие иллюстративные витамины включают витамин B, например фолиевую кислоту, B12, рибофлавин, биотин, пиридоксаль или другие витамины или биогенные вещества, поглощаемые раковыми клетками. Также включены HSA и липопротеин низкой плотности (LDL).

Средства, обеспечивающие проникновение в клетку

Согласно другому аспекту лигандом является средство, обеспечивающее проникновение в клетку, такое как спиральное средство для проникновения в клетку. Согласно одному варианту осуществления средство является амфипатическим. Иллюстративным средством является пептид, такой как tat или antennopedia. Если средство представляет собой пептид, то он может быть модифицированным, при этом средство может включать пептидилмиметик, инвертомеры, отличные от пептидных или псевдопептидные связи и применение D-аминокислот. Спиральное средство, как правило, представляет собой α-спиральное средство и может характеризоваться 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 природному пептиду. Присоединение пептида или пептидомиметика к средствам на основе iRNA может влиять на фармакокинетическое распределение iRNA, например, посредством усиления распознавания клеток и абсорбции клетками. Фрагмент, представляющий собой пептид или 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, может быть, например, пептид, обеспечивающий проникновение в клетку, катионный пептид, амфипатический пептид или гидрофобный пептид (например, состоящий главным образом из Tyr, Trp или Phe). Фрагментом, представляющим собой пептид, может быть пептид-дендример, пептид с ограниченной конформационной свободой или перекрестно сшитый пептид. Согласно другому альтернативному варианту фрагмент, представляющий собой пептид, может включать гидрофобную последовательность, контролирующую перенос через мембрану (MTS). Иллюстративный содержащий гидрофобную MTS пептид представляет собой RFGF с аминокислотной последовательностью AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO:3367). RFGF-аналог (например, аминокислотная последовательность AALLPVLLAAP (SEQ ID NO:3368)), содержащий гидрофобную MTS, также может быть нацеливающим фрагментом. Фрагмент, представляющий собой пептид, может быть пептидом “для доставки”, который может переносить большие полярные молекулы, в том числе пептиды,

олигонуклеотиды и белки, через клеточные мембраны. Например, последовательности белка Tat HIV (GRKKRRQRRRPPQ SEQ ID NO:3369)) и белка Antennapedia Drosophila (RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO: 3370)) способны функционировать в качестве пептидов для доставки. 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). Как правило, пептид или пептидомиметик, связанный со средством на основе dsRNA 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 диапазоне от приблизительно 5 аминокислот до приблизительно 40 аминокислот. Фрагменты, представляющие собой пептиды, могут характеризоваться структурной модификацией, как например, для повышения стабильности или управления конформационными свойствами. Можно использовать любые из структурных модификаций, описанных ниже.

RGD-пептид для применения в композициях и способах согласно настоящему изобретению может быть линейным или циклическим и может быть модифицированным, например, гликозилированным или метилированным, для облегчения нацеливания на конкретную(определенные) ткань(ткани). RGD-содержащие пептиды и пептидомиметики могут включать D-аминокислоты, а также синтетические RGD-миметики. В дополнение к RGD можно применять другие фрагменты, которые нацелены на лиганд интегрин. Предпочтительные конъюгаты этого лиганда нацелены на PECAM-1 или VEGF.

Фрагмент, представляющий собой RGD-пептид, можно применять для нацеливания на конкретный тип клетки, например, 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 облегчать нацеливание средства на основе dsRNA на опухоли ряда других тканей, в том числе легкого, почки, селезенки или печени (Aoki *et al.*, Cancer Gene Therapy 8:783-787, 2001). Как правило, RGD-пептид будет облегчать нацеливание средства на основе iRNA на почку. RGD-пептид может быть линейным или циклическим и может быть модифицированным,

например, гликозилированным или метилированным, для облегчения нацеливания на конкретные ткани. Например, гликозилированный RGD-пептид может доставлять средство на основе iRNA к опухолевой клетке, экспрессирующей $\alpha_V\beta_3$ (Haubner *et al.*, Jour. Nucl. Med., 42:326-336, 2001).

"Пептид, обеспечивающий проникновение в клетку" способен проникать в клетку, например, микробную клетку, такую как клетка бактерии или гриба, или клетку млекопитающего, такую как клетка человека. Пептидом, обеспечивающим проникновение в микробную клетку, например, может быть α-спиральный линейный пептид (например, LL-37 или Ceropin P1), содержащий дисульфидную связь пептид (например, α-дефензин, β-дефензин 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 T-антигена SV40 (Simeoni et al., Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003).

Углеводные конъюгаты

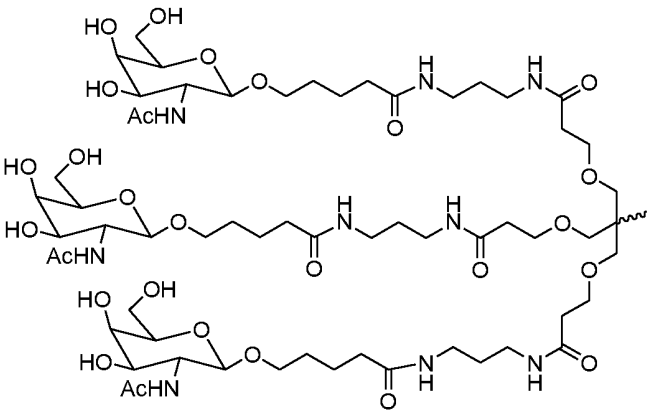
Согласно некоторым вариантам осуществления композиций и способов по настоящему изобретению олигонуклеотид iRNA дополнительно содержит углевод. Конъюгированная с углеводом iRNA является предпочтительной для *in vivo* доставки нуклеиновых кислот, а также композиций, пригодных для *in vivo* терапевтического применения, описанного в данном документе. Используемое в данном документе выражение "углевод" относится к соединению, которое представляет собой углевод *per se*, образованный из одного или нескольких единиц моносахаридов, имеющих по меньшей мере 6 атомов углерода (которые могут быть линейными, разветвленными или циклическими) с атомом кислорода, азота или серы, связанным с каждым атомом углерода; или соединению, имеющему в качестве его части углеводный фрагмент, образованный из одного или нескольких единиц моносахаридов, каждая из которых имеет по меньшей мере шесть атомов углерода (которые могут быть линейными, разветвленными или циклическими) с атомом кислорода, азота или серы, связанным с

каждым атомом углерода. Типичные углеводы включают сахара (моно-, ди-, три- и олигосахариды, содержащие от приблизительно 4, 5, 6, 7, 8 или 9 единиц моносахаридов) и полисахариды, такие как крахмалы, гликоген, целлюлоза и полисахаридные смолы. Определенные моносахариды включают C5 и более (например, C5, C6, C7 или C8) сахара; ди- и трисахариды включают сахара с двумя или тремя единицами моносахаридов (например, C5, C6, C7 или C8).

Согласно одному варианту осуществления углеводный конъюгат содержит моносахарид. Согласно одному варианту осуществления моносахаридом является N-ацетилгалактозамин (GalNAc). Конъюгаты GalNAc описаны, например, в патенте США № 8106022, все содержимое которого, таким образом, включено в данный документ при помощи ссылки. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат GalNAc выполняет роль лиганда, который нацеливает iRNA к конкретным клеткам. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат GalNAc нацеливает iRNA к клеткам печени, например, выполняя роль лиганда для рецептора асиалогликопротеина в клетках печени (например, гепатоцитах).

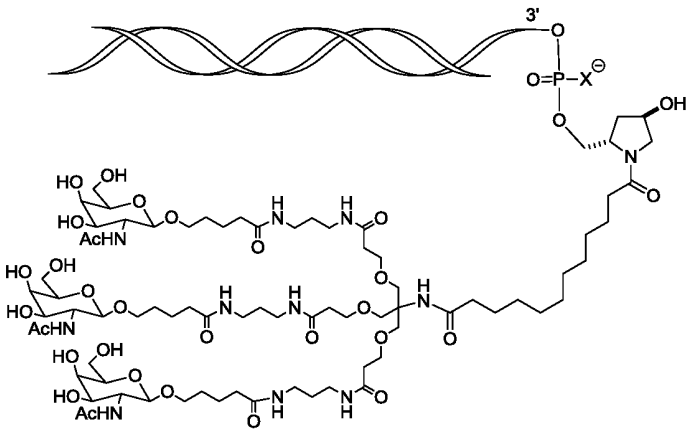
Согласно некоторым вариантам осуществления углеводный конъюгат содержит одно или несколько производных GalNAc. Производные GalNAc могут быть присоединены с помощью линкера, например, двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера. Согласно некоторым вариантам осуществления лиганд GalNAc конъюгирован с 3'-концом смысловой нити. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат GalNAc конъюгирован со средством на основе iRNA (например, с 3'-концом смысловой нити) с помощью линкера, например, линкера, описанного в данном документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат GalNAc представляет собой

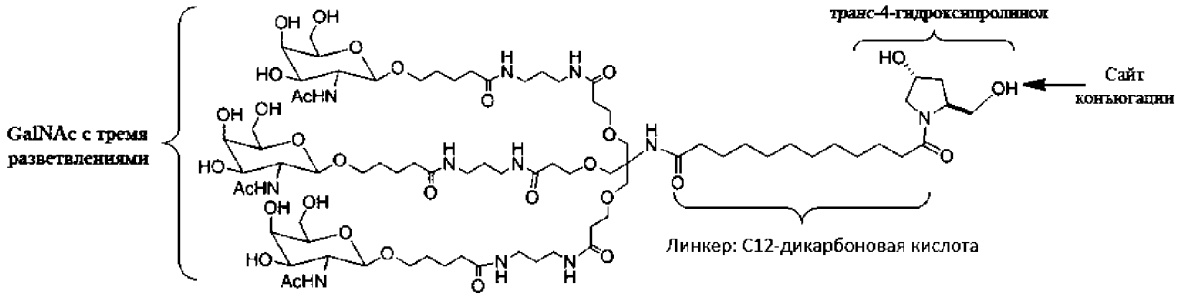


Формула II.

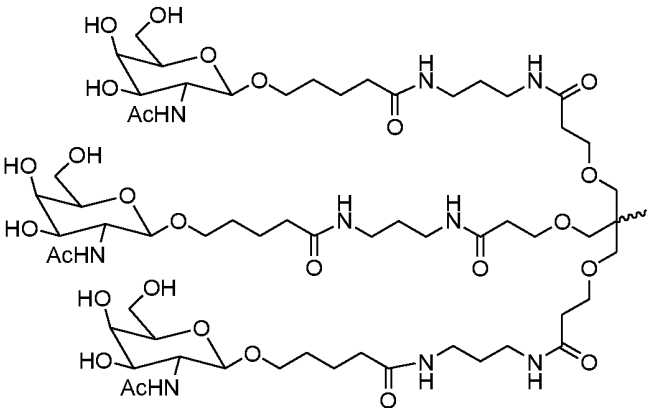
Согласно некоторым вариантам осуществления средство для RNAi присоединено к углеводному конъюгату с помощью линкера, как показано в следующей схеме, где X представляет собой O или S



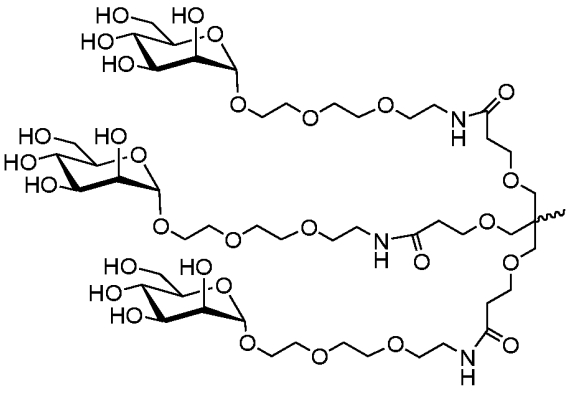
Согласно некоторым вариантам осуществления средство для RNAi конъюгировано с L96, как определено в таблице 1 и показано ниже



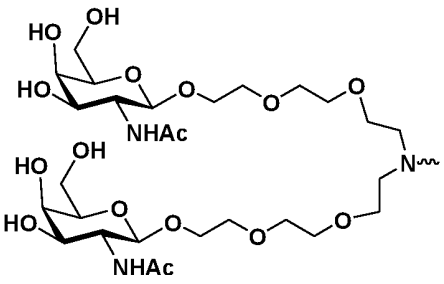
Согласно некоторым вариантам осуществления углеводный конъюгат для применения в композициях и способах согласно настоящему изобретению выбирают из группы, состоящей из:



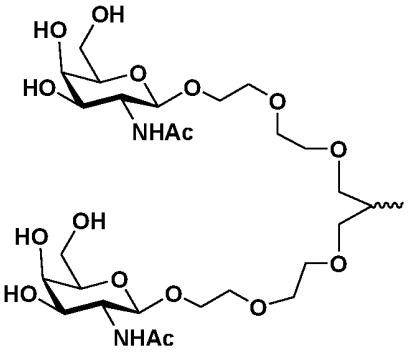
Формула II,



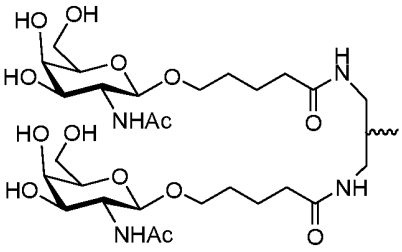
Формула III,



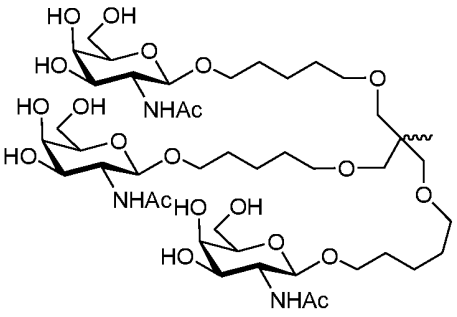
Формула IV,



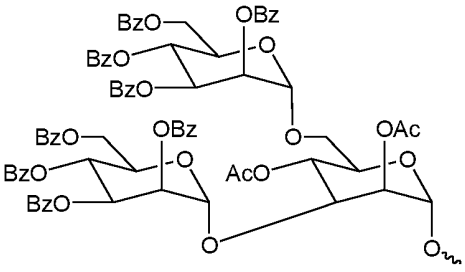
Формула V,



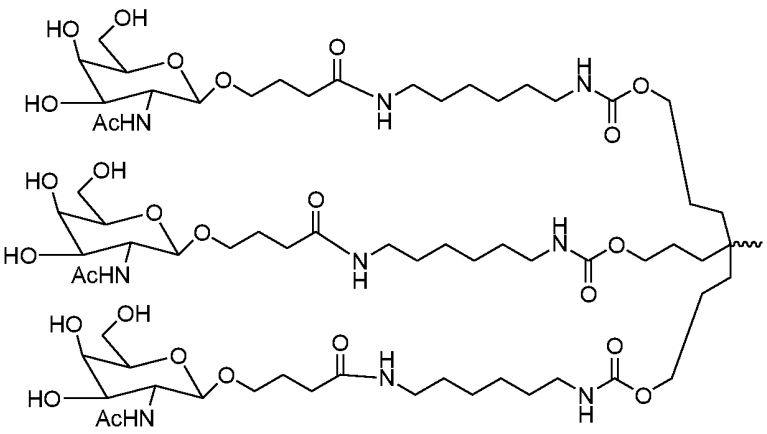
Формула VI,



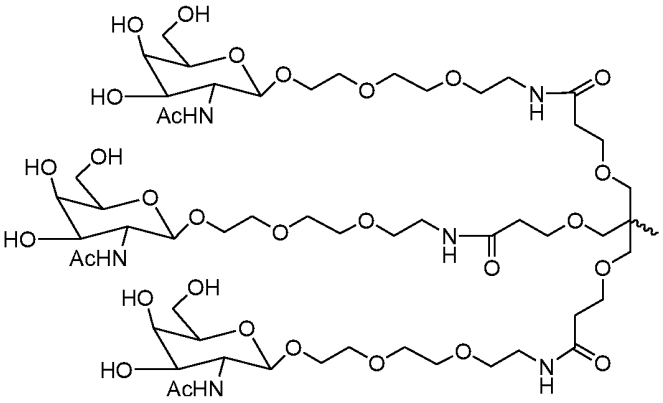
Формула VII,



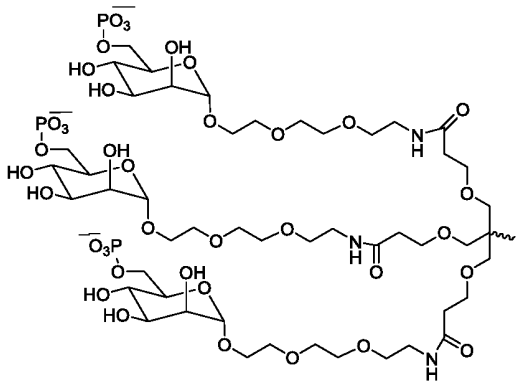
Формула VIII,



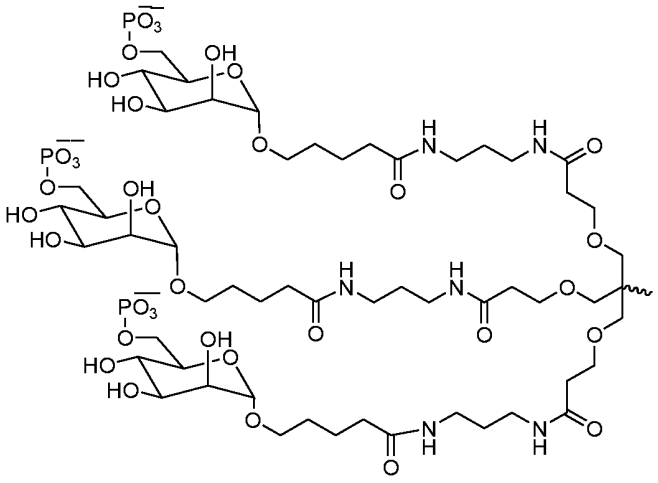
Формула IX,



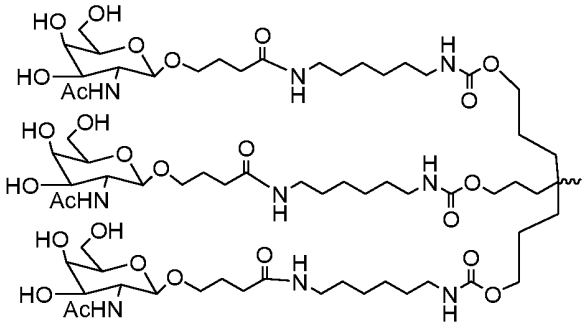
Формула X,



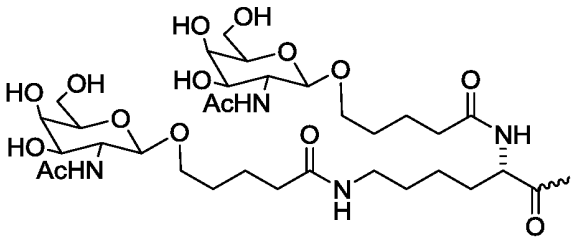
Формула XI,



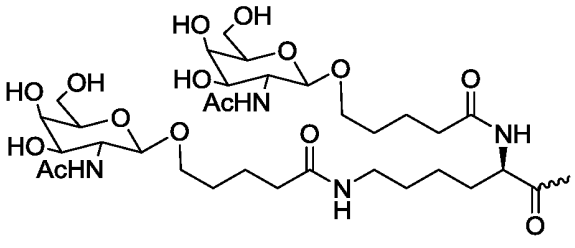
Формула XII,



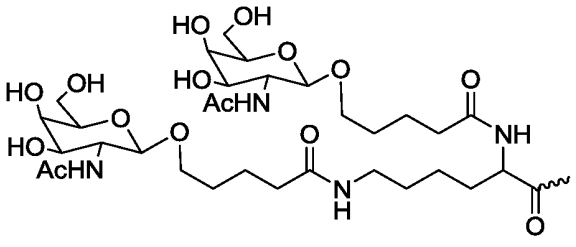
Формула XIII,



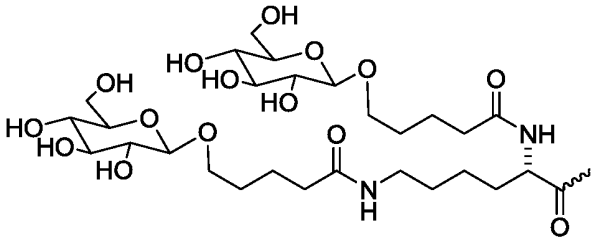
Формула XIV,



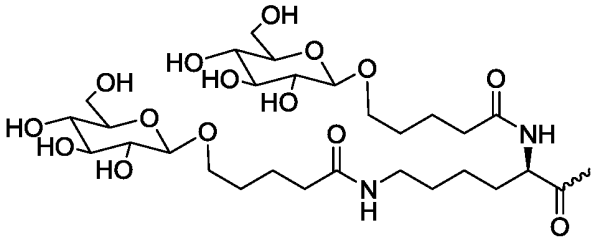
Формула XV,



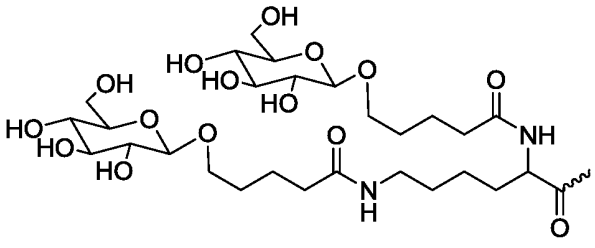
Формула XVI,



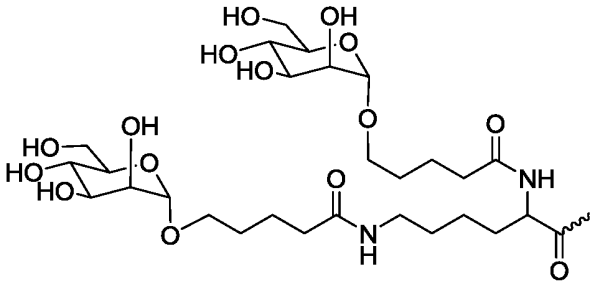
Формула XVII,



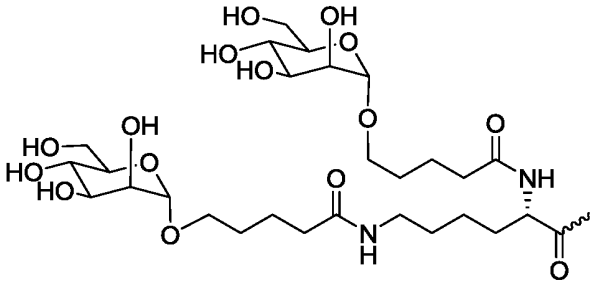
Формула XVIII,



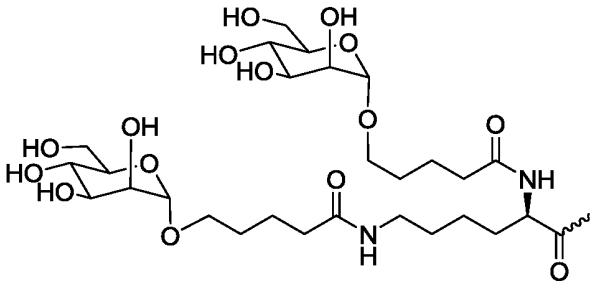
Формула XIX,



Формула XX,

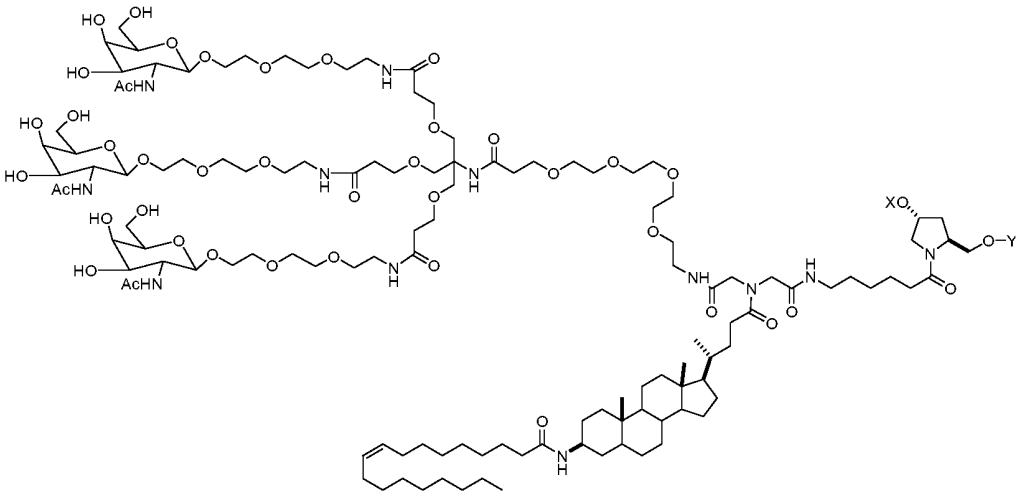


Формула XXI,



Формула XXII.

Другой типичный углеводный конъюгат для применения в вариантах осуществления, описанных в данном документе, включает без ограничения

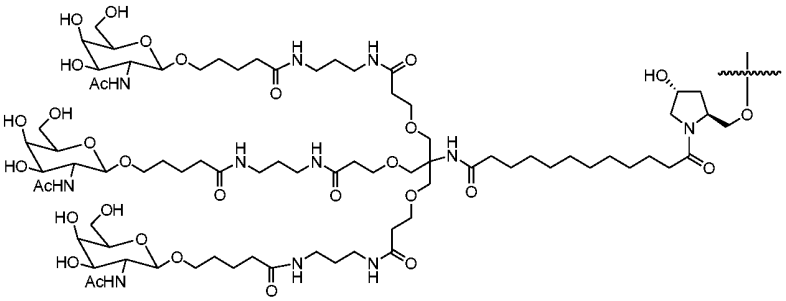


(Формула XXIII), где один из X или Y представляет собой олигонуклеотид, другой представляет собой водород.

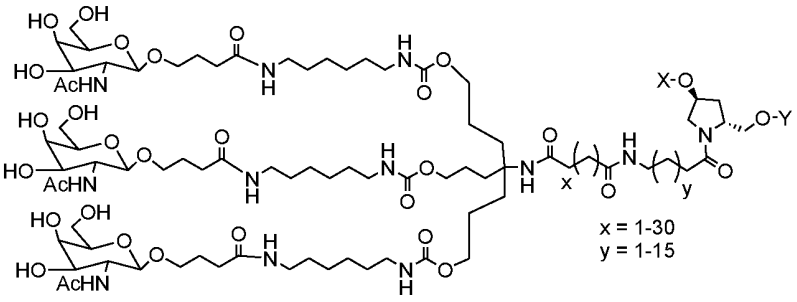
Согласно некоторым вариантам осуществления углеводный конъюгат дополнительно содержит один или несколько дополнительных лигандов, описанных

выше, таких как без ограничения РК-модулятор и/или пептид, обеспечивающий проникновение в клетку.

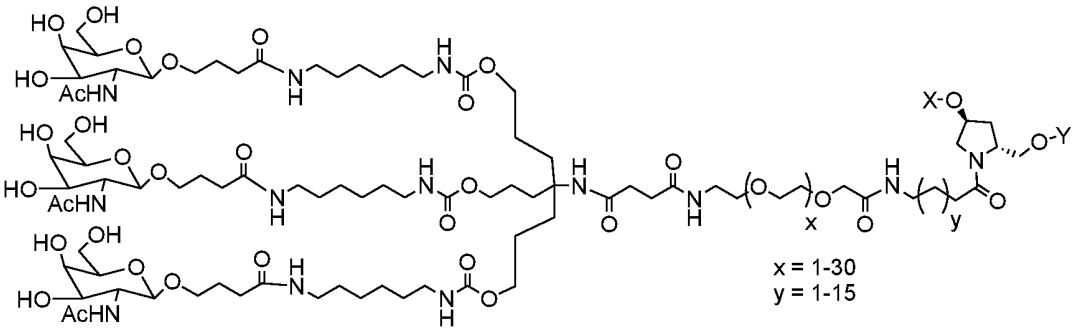
Согласно одному варианту осуществления iRNA согласно настоящему изобретению конъюгирована с углеводом с помощью линкера. Неограничивающие примеры углеводных конъюгатов с iRNA с линкерами композиций и способов согласно настоящему изобретению включают без ограничения



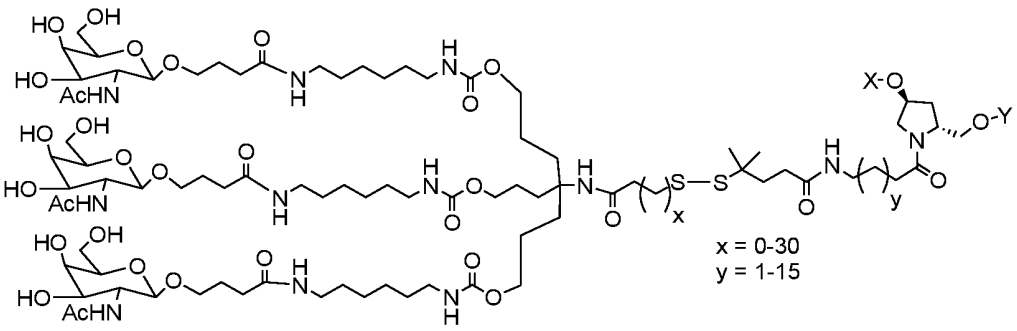
(Формула XXIV),



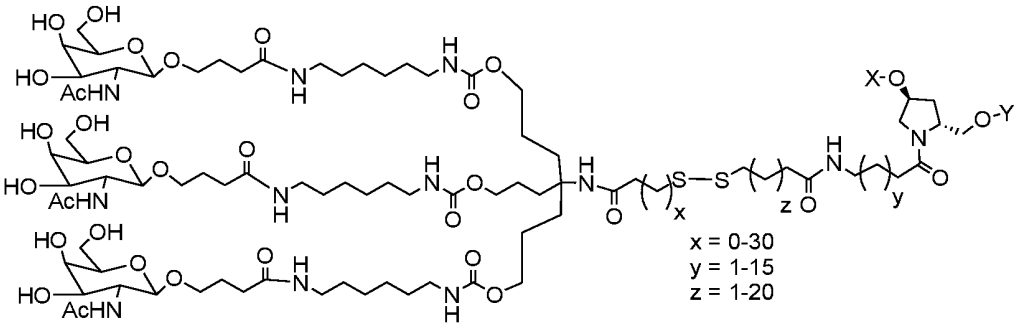
(Формула XXV),



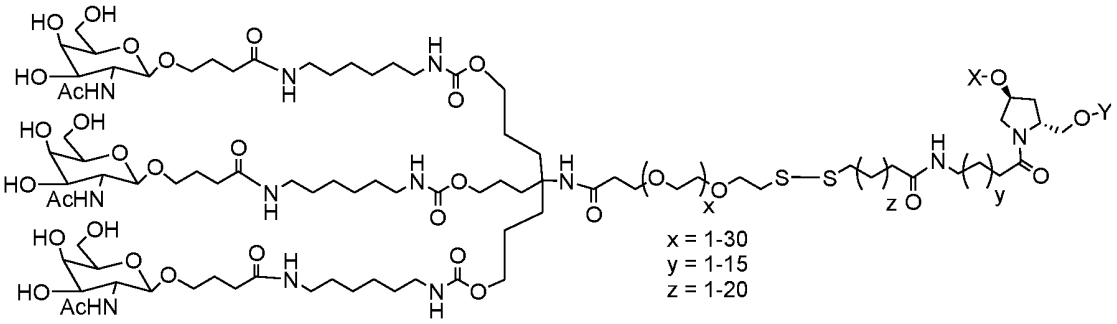
(Формула XXVI),



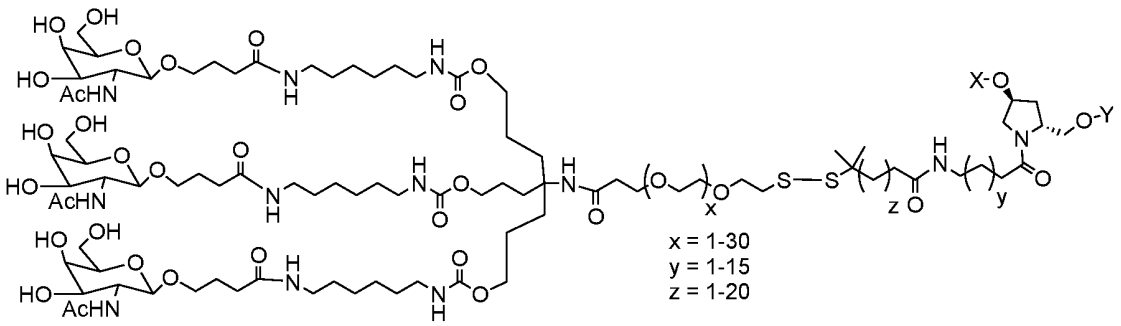
(Формула XXVII),



(Формула XXVIII),



(Формула XXIX) и



(Формула XXX), где один из X или Y представляет собой олигонуклеотид, другой представляет собой водород.

Линкеры

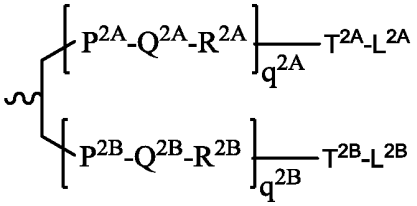
Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат или лиганд, описанные в данном документе, могут быть присоединены к олигонуклеотиду iRNA с помощью различных линкеров, которые могут быть расщепляемыми или нерасщепляемыми.

Выражение "линкер" или “линкерная группа” означает органический фрагмент, который соединяет две части соединения, например, связывает ковалентными связями две части соединения. Линкеры, как правило, содержат прямую связь или атом, такой как кислород или сера, единицу, такую как NR8, C(O), C(O)NH, SO, SO_2, SO_2NH или цепь из атомов, такую как без ограничения замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, гетероциклилалкил, гетероциклиалкенил, гетероциклиалкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, циклоалкенил, алкиларилалкил, алкиларилалкенил, алкиларилалкинил, алкениларилалкил, алкениларилалкенил, алкениларилалкинил, алкиниларилалкил, алкиниларилалкенил, алкиниларилалкинил, алкилгетероалкил, алкилгетероарилалкенил, алкилгетероарилалкинил, алкерингетероарилалкил, алкенилгетероарилалкенил, алкерилгетероалкинил, алкилгетероарилалкил, алкинилгетероарилалкенил, алкинилгетероарилалкинил, алкилгетероциклилалкил, алкилгетероциклилалкенил, алкилгетероциклилалкинил, алкенилгетероциклилалкил, алкенилгетероциклилалкенил, алкенилгетероциклилалкинил, алкинилгетероциклилалкил,

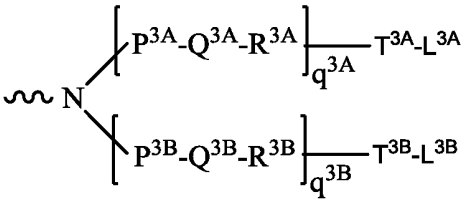
алкинилгетероциклилалкенил, алкинилгетероциклилалкинил, алкиларил, алкениларил, алкиниларил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, алкинилгетероарил, в которых один или несколько метиленов могут прерываться или оканчиваться O, S, S(O), SO_2, N(R8), C(O), замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным или незамещенным гетероциклилом; где R8 представляет собой водород, ацил, алифатический или замещенный алифатический компонент. Согласно одному варианту осуществления линкер составляет приблизительно 1-24 атома, 2-24, 3-24, 4-24, 5-24, 6-24, 6-18, 7-18, 8-18 атомов, 7-17, 8-17, 6-16, 7-16 или 8-16 атомов.

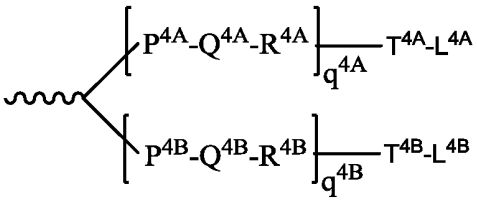
Согласно одному варианту осуществления dsRNA согласно настоящему изобретению конъюгирована с двухвалентным и трехвалентным разветвленным линкером, выбранным из группы структур, показанных в любой из формул (XXXI) – (XXXIV):

Формула XXXI



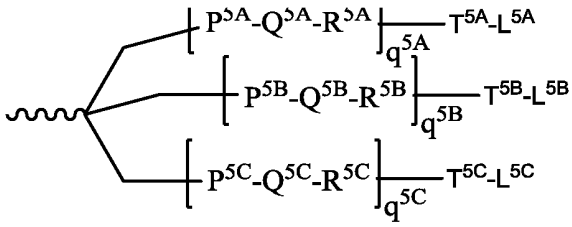
Формула XXXII





Formula (VI)

, или



Formula (VII)

;

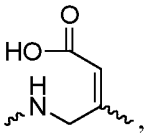
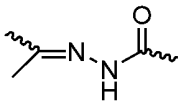
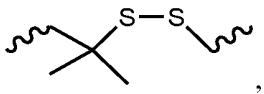
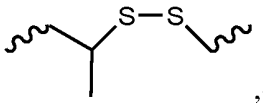
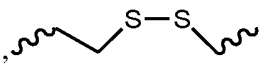
Фор

где

q2A, q2B, q3A, q3B, q4A, q4B, q5A, q5B и q5C независимо представляют собой для каждого случая 0-20, и где повторяющаяся единица может быть рдинаковой или различной;

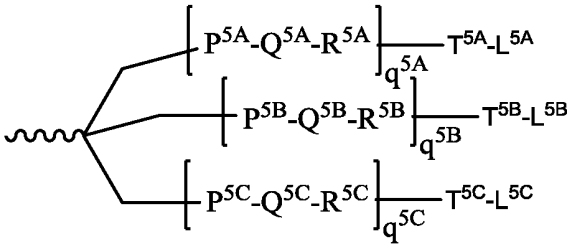
каждая из P^{2A}, P^{2B}, P^{3A}, P^{3B}, P^{4A}, P^{4B}, P^{5A}, P^{5B}, P^{5C}, T^{2A}, T^{2B}, T^{3A}, T^{3B}, T^{4A}, T^{4B}, T^{4A}, T^{5B}, T^{5C} независимо для каждого случая отсутствует, представляет собой CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH_2, CH_2NH или CH_2O;

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), SO_2, $N(R^N)$, C(R')=C(R''), C≡C или C(O);

каждый 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, CH_2, C(O)O, C(O)NH, $NHCH(R^a)C(O)$, -C(O)-$CH(R^a)$-NH-, CO, CH=N-O,  ,  ,  ,  ,  или гетероциклил;

L^{2A}, L^{2B}, L^{3A}, L^{3B}, L^{4A}, L^{4B}, L^{5A}, L^{5B} и L^{5C} представляют собой лиганд; т. е. независимо для каждого случая моносахарид (такой как GalNAc), дисахарид, трисахарид, тетрасахарид, олигосахарид или полисахарид; и R^a представляет собой H или аминокислотную боковую цепь. Трехвалентные конъюгирующие производные GalNAc особенно пригодны для применения со средствами на основе RNAi для ингибирования экспрессии целевого гена, такие как из формулы (XXXV):

Формула XXXV



,

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

Примеры подходящих двухвалентных и трехвалентных разветвленных линкерных групп, конъюгирующих производные GalNAc, включают без ограничения структуры, приведенные выше в виде формул II, VII, XI, X и XIII.

Расщепляемая линкерная группа представляет собой группу, которая достаточно стабильна вне клетки, но которая при вхождении в целевую клетку расщепляется с высвобождением двух частей, которые линкер удерживает вместе. Согласно предпочтительному варианту осуществления расщепляемая линкерная группа расщепляется приблизительно в 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 60 раз, 70 раз, 80 раз, 90 раз или более, или по меньшей мере приблизительно в 100 раз быстрее в целевой клетке или при первом упомянутом условии (которое можно, например, выбрать для имитации или моделировании внутриклеточных условий), чем в крови субъекта или при втором упомянутом условии (которое можно, например, выбрать для имитации или моделирования условий, которые имеют место в крови или сыворотке).

Расщепляемые линкерные группы восприимчивы к средствам расщепления, например, pH, редокс-потенциалу или присутствию разрушающих молекул. Как правило, средства расщепления более распространены или встречаются при более высоких уровнях или при большей активности внутри клетки, чем в сыворотке или крови. Примеры таких разрушающих средств включают: окислительно-восстановительные средства, которые выбирают для конкретных субстратов или которые не обладают специфичностью к субстратам, в том числе, например, окислительные или восстановительные ферменты или восстановительные средства, такие как меркаптаны, присутствующие в клетках, которые могут разрушать редокс-расщепляемую линкерную группу путем восстановления; эстеразы; эндосомы или средства, которые могут создавать кислую среду, например, таковые, которые приводят к pH, равному пять или ниже; ферменты, которые могут гидролизовать или разрушать расщепляемую кислотой линкерную группу, действуя в качестве универсальной кислоты, пептидазы (которые могут быть субстрат-специфичными) и фосфатазы.

Расщепляемая линкерная группа, такая как дисульфидная связь, может быть восприимчивой к pH. pH сыворотки человека составляет 7,4, в то время как средняя внутриклеточная pH немного ниже, и находится в диапазоне приблизительно 7,1-7,3. Эндосомы характеризуются более кислым pH в диапазоне 5,5-6,0, а лизосомы характеризуются еще более кислым pH, приблизительно 5,0. Некоторые линкеры будут содержать расщепляемую линкерную группу, которая расщепляется при предпочтительном pH, тем самым высвобождается катионный липид из лиганда внутрь клетки или в предпочтительный компартмент клетки.

Линкер может включать расщепляемую линкерную группу, которая расщепляется конкретным ферментом. Тип расщепляемой линкерной группы, включенной в линкер, может зависеть от клетки, подлежащей нацеливанию. Например, лиганд, нацеливаемый на печень, может быть связан с катионным липидом с помощью линкера, который включает эфирную группу. Клетки печени содержат много эстераз, и, таким образом, линкер может быть расщеплен более эффективно в клетках печени, чем в клетках, которые не содержат много эстераз. Другие типы клеток с высоким содержанием эстераз включают клетки легкого, коры почек и семенника.

Линкеры, которые содержат пептидные связи, можно применять при нацеливании на другие типы клеток с высоким содержанием пептидаз, такие как клетки печени и синовиоциты.

Как правило, пригодность кандидатной расщепляемой линкерной группы может быть оценена с помощью тестирования способности разрушающего средства (или условия) расщеплять линкерную группу. Кроме того, желательным также является тестирование кандидатной расщепляемой линкерной группы в отношении способности выдерживать расщепление в крови или при контакте с другой нецелевой тканью. Таким образом, можно определить относительную восприимчивость расщеплению между первым и вторым условием, где первое выбирают в качестве показателя расщепления в целевой клетке и второе выбирают в качестве показателя расщепления в других тканях или биологическим жидкостях, например, крови или сыворотке. Оценки можно проводить в бесклеточных системах, в клетках, в культуре клеток, в культуре органов или тканей или для целых животных. Может быть полезным выполнять первоначальные измерения в

условиях бесклеточной системы или в условиях культуры, а подтверждать с помощью дополнительных измерений на целых животных. Согласно предпочтительным вариантам осуществления пригодные кандидатные соединения расщепляются по меньшей мере приблизительно в 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или приблизительно в 100 раз быстрее в клетке (или в *in vitro* условиях, выбранных для имитации внутриклеточных условий) по сравнению с кровью или сывороткой (или в *in vitro* условиях, выбранных для имитации внеклеточных условий).

Расщепляемые с помощью редокс-потенциала линкерные группы

Согласно одному варианту осуществления расщепляемая линкерная группа представляет собой расщепляемую с помощью редокс-потенциала линкерную группу, которая расщепляется при восстановлении или окислении. Примером расщепляемой при восстановлении линкерной группы является дисульфидная линкерная группа (-S-S-). Для определения того, является ли кандидатная расщепляемая линкерная группа подходящей "расщепляемой при восстановлении линкерной группой" или, например, подходящей для применения с определенным фрагментом iRNA и определенным нацеливающим средством, можно обратиться к способам, описанным в данном документе. Например, кандидат может быть оценен при помощи инкубирования с дитиотреитолом (DTT) или другим восстанавливающим средством с применением реактивов, известных в уровне техники, которые имитируют скорость расщепления, которая наблюдалась бы в клетке, например, целевой клетке. Кандидаты также могут быть оценены в условиях, которые выбирают для имитации условий в крови или сыворотке. Согласно одному варианту кандидатные соединения расщепляются в наибольшей степени приблизительно на 10% в крови. Согласно другим вариантам осуществления пригодные кандидатные соединения разрушаются по меньшей мере приблизительно в 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или приблизительно в 100 раз быстрее в клетке (или в *in vitro* условиях, выбранных для имитации внутриклеточных условий) по сравнению с кровью (или в *in vitro* условиях, выбранных для имитации внеклеточных условий). Скорость расщепления кандидатных соединений может быть определена при помощи стандартных анализов ферментативной кинетики в условиях, выбранных для имитации внутриклеточных сред, и по сравнению с условиями, выбранными для имитации внеклеточных сред.

Фосфатные расщепляемые линкерные группы

Согласно другому варианту осуществления расщепляемый линкер содержит фосфатную расщепляемую линкерную группу. Фосфатная расщепляемая линкерная группа расщепляется средствами, которые разрушают или гидролизуют фосфатную группу. Примером средства, которое расщепляет фосфатные группы в клетках, являются ферменты, такие как клеточные фосфатазы. Примерами фосфатных линкерных групп являются -O-P(O)(ORk)-O-, -O-P(S)(ORk)-O-, -O-P(S)(SRk)-O-, -S-P(O)(ORk)-O-, -O-P(O)(ORk)-S-, -S-P(O)(ORk)-S-, -O-P(S)(ORk)-S-, -S-P(S)(ORk)-O-, -O-P(O)(Rk)-O-, -O-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-O-, -S-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-S-, -O-P(S)(Rk)-S-. Предпочтительными вариантами осуществления являются -O-P(O)(OH)-O-, -O-P(S)(OH)-O-, -O-P(S)(SH)-O-, -S-P(O)(OH)-O-, -O-P(O)(OH)-S-, -S-P(O)(OH)-S-, -O-P(S)(OH)-S-, -S-P(S)(OH)-O-, -O-P(O)(H)-O-, -O-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-O, -S-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-S-, -O-P(S)(H)-S-. Предпочтительным вариантом осуществления является -O-P(O)(OH)-O-. Эти кандидаты могут быть оценены при помощи способов, аналогичных описанным выше.

Расщепляемые кислотами линкерные группы

Согласно другому варианту осуществления расщепляемый линкер содержит расщепляемую кислотой линкерную группу. Расщепляемая кислотой линкерная группа представляет собой линкерную группу, которая расщепляется при кислых условиях. Согласно предпочтительным вариантам осуществления расщепляемые кислотой линкерные группы расщепляются в кислой среде с pH приблизительно 6,5 или ниже (например, приблизительно 6,0, 5,75, 5,5, 5,25, 5,0 или ниже), или с помощью средств, таких как ферменты, которые могут выступать в роли универсальной кислоты. В клетке определенные органеллы с низким pH, такие как эндосомы и лизосомы, обеспечивают среду расщепления для расщепляемых кислотами линкерных групп. Примеры расщепляемых кислотами линкерных групп включают без ограничения гидразоны, сложные эфиры и сложные эфиры аминокислот. Расщепляемые кислотами группы могут характеризоваться общей формулой -C=NN-, C(O)O или -OC(O). Предпочтительным вариантом осуществления является случай, когда углерод, присоединяемый к кислороду сложного эфира (алкоксигруппе), представляет собой арильную группу, замещенную алкильную группу или четвертичную алкильную группу, такую как диметилпентил или

трет-бутил. Эти кандидаты могут быть оценены при помощи способов, аналогичных описанным выше.

Сложноэфирные расщепляемые линкерные группы

Согласно другому варианту осуществления расщепляемый линкер содержит сложноэфирную расщепляемую линкерную группу. Сложноэфирная расщепляемая линкерная группа расщепляется ферментами, такими как клеточные эстеразы и амидазы. Примеры сложноэфирных расщепляемых линкерных групп включают без ограничения сложные эфиры с алкиленовыми, алкениленовыми и алкиниленовыми группами. Сложноэфирные расщепляемые линкерные группы характеризуются общей формулой -C(O)O- или -OC(O)-. Эти кандидаты могут быть оценены при помощи способов, аналогичных описанным выше.

Пептидные расщепляемые линкерные группы

Согласно еще одному варианту осуществления расщепляемый линкер содержит пептидную расщепляемую линкерную группу. Пептидная расщепляемая линкерная группа расщепляется ферментами, такими как клеточные пептидазы и протеазы. Пептидные расщепляемые линкерные группы представляют собой пептидные связи, образованные между аминокислотами с получением олигопептидов (например, дипептидов, трипептидов и т. д.) и полипептидов. Пептидные расщепляемые группы не включают амидную группу (-C(O)NH-). Амидная группа может образовываться между любым алкиленом, алкениленом или алкинеленом. Пептидная связь представляет собой особый тип амидной связи, образованной между аминокислотами с получением пептидов и белков. Пептидная расщепляемая группа, как правило, ограничена пептидной связью (т. е. амидной связью), образованной между аминокислотами, с образованием пептидов и белков, и не включает всю амидную функциональную группу. Пептидные расщепляемые линкерные группы характеризуются общей формулой – NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-, где RA и RB представляют собой R-группы двух соседних аминокислот. Эти кандидаты могут быть оценены при помощи способов, аналогичных описанным выше.

Иллюстративные патенты США, в которых описывается получение конъюгатов РНК, включают без ограничения патенты США №№ 4828979; 4948882; 5218105; 5525465; 5541313; 5545730; 5552538; 5578717, 5580731; 5591584; 5109124; 5118802; 5138045;

5414077; 5486603; 5512439; 5578718; 5608046; 4587044; 4605735; 4667025; 4762779; 4789737; 4824941; 4835263; 4876335; 4904582; 4958013; 5082830; 5112963; 5214136; 5082830; 5112963; 5214136; 5245022; 5254469; 5258506; 5262536; 5272250; 5292873; 5317098; 5371241, 5391723; 5416203, 5451463; 5510475; 5512667; 5514785; 5565552; 5567810; 5574142; 5585,481; 5587371; 5595726; 5597696; 5599923; 5599928 и 5688941; 6294664; 6320017; 6576752; 6783931; 6900297; 7037646; 8106022, полное содержание каждого из которых включено в данный документ при помощи ссылки.

Нет необходимости, чтобы все положения в данном соединении были единообразно модифицированными, и, фактически, более чем одна из вышеупомянутых модификаций может быть включена в одно соединение или даже в один нуклеозид в iRNA. Настоящее изобретение также предусматривает соединения iRNA, которые являются химерными соединениями.

“Химерные” соединения iRNA, или “химеры”, в контексте настоящего изобретения представляют собой соединения iRNA, например, dsRNA, которые содержат две или более химически разных участка, при этом каждый состоит по меньшей мере из одной мономерной единицы, т. е. нуклеотида, в случае соединения dsRNA. Такие iRNA, как правило, содержат по меньшей мере один участок, где РНК модифицируют так, чтобы придать iRNA повышенную устойчивость к разрушению нуклеазой, улучшенный захват клеткой и/или повышенную аффинность связывания с целевой нуклеиновой кислотой. Дополнительный участок iRNA может служить в качестве субстрата для ферментов, способных расщеплять гибриды РНК:ДНК или РНК:РНК. В качестве примера, РНКаза Н является клеточной эндонуклеазой, которая расщепляет нить РНК дуплекса РНК:ДНК. Активация РНКазы Н, следовательно, приводит к расщеплению целевой РНК со значительным повышением, таким образом, эффективности ингибирования экспрессии гена посредством iRNA. Следовательно, при применении химерных dsRNA сравниваемые результаты часто могут быть получены для более коротких iRNA по сравнению с фосфотиоатдезокси dsRNA, гибридизирующимися с тем же целевым участком. Расщепление целевой РНК, как правило, можно выявить путем гель-электрофореза и при необходимости с помощью ассоциированных с гибридизацией нуклеиновых кислот методик, известных в уровне техники.

В некоторых случаях РНК из iRNA может быть модифицирована группой, не являющейся лигандом. Ряд молекул, не являющихся лигандами, конъюгировали с iRNA для усиления активности, распределения в клетке или клеточного захвата iRNA, и процедуры для выполнения таких типов конъюгирования доступны в научной литературе. В такие фрагменты, не являющиеся лигандами, включены липидные фрагменты, такие как холестерин (Kubo, T. *et al.,* Biochem. Biophys. Res. Comm., 2007, 365(1):54-61; Letsinger *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86:6553), холевая кислота (Manoharan *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4:1053), тиоэфир, например, гексил-S-тритилтиол (Manoharan *et al.*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306; Manoharan *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765), тиохолестерин (Oberhauser *et al.*, Nucl. Acids Res., 1992, 20:533), алифатическая цепь, например, додекандиоловые или ундециловые остатки (Saison-Behmoaras *et al.*, EMBO J., 1991, 10:111; Kabanov *et al.*, FEBS Lett., 1990, 259:327; Svinarchuk *et al.*, Biochimie, 1993, 75:49), фосфолипид, *наприме*, ди-гексадецил-рац-глицерин или 1,2-ди-O-гексадецил-рац-глицеро-3-H-фосфонат триэтиламмония (Manoharan *et al.*, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651; Shea *et al.*, Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777), полиамин или полиэтиленгликольная цепь (Manoharan *et al.*, Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969) или адамантануксусная кислота (Manoharan *et al.*, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651), пальмитиловый фрагмент (Mishra *et al.*, Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229), или октадециламин, или гексиламино-карбонил-оксихолестериновый фрагмент (Crooke *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923). Иллюстративные патенты Соединенных Штатов, которые описывают получение таких конъюгатов РНК, были приведены выше. Типичные протоколы конъюгирования предусматривают синтез РНК, несущих аминолинкер в одном или нескольких положениях последовательности. Затем проводят реакцию аминогруппы с молекулой, подлежащей конъюгированию, при помощи соответствующих реагентов конденсации или активации. Реакция конъюгирования может быть выполнена либо с РНК, все еще связанной с твердой подложкой, либо после расщепления РНК в фазе раствора. Очистка конъюгата РНК с помощью HPLC, как правило, дает чистый конъюгат.

Доставка iRNA

Доставка iRNA нуждающемуся в этом субъекту может быть осуществлена несколькими различными путями. Доставку *in vivo* можно осуществлять непосредственно

путем введения субъекту композиции, содержащей iRNA, например dsRNA. Альтернативно, доставку можно осуществлять опосредованно путем введения одного или нескольких векторов, которые кодируют и направляют экспрессию iRNA. Такие альтернативные случаи описаны далее ниже.

Прямая доставка

Как правило, любой способ доставки молекулы нуклеиновой кислоты может быть адаптирован для применения с iRNA (см., например, Akhtar S. and Julian RL. (1992) Trends Cell. Biol. 2(5):139-144 и WO94/02595, которые включены в данный документ при помощи ссылки в своей полноте). Однако, существуют три фактора, которые необходимо учитывать для успешной доставки молекулы iRNA *in vivo*: (a) биологическая стабильность доставляемой молекулы, (2) предупреждение неспецифических эффектов, и (3) накопление доставляемой молекулы в целевой ткани. Неспецифические эффекты iRNA могут быть сведены к минимуму путем локального введения, например, путем прямой инъекции, или вживления в ткань (в качестве неограничивающего примера опухоли), 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 iRNA. В нескольких исследованиях был показан эффективный нокдаун генных продуктов при введении iRNA локально. Например, было показано, что внутриглазная доставка dsRNA к VEGF как путем 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) предупреждают неоваскуляризацию в экспериментальной модели возрастной дегенерации макулы. Кроме того, прямая внутриопухолевая инъекция dsRNA мышам снижает объем опухолей (Pille, J., *et al* (2005) Mol. Ther.11:267-274) и может увеличивать выживаемость мышей с опухолями (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 CNS путем прямой инъекции (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 системного введения iRNA для лечения заболевания, РНК может быть модифицирована или, альтернативно, доставлена при помощи системы доставки лекарственного средства; оба способа служат для предупреждения быстрого разрушения dsRNA эндо- и экзонуклеазами *in vivo*.

Модификация РНК или фармацевтический носитель также могут обеспечивать нацеливание композиции на основе iRNA на целевую ткань, и с их помощью можно избежать нежелательных нецелевых эффектов. Молекулы iRNA можно модифицировать при помощи химической конъюгации с другими группами, например, липидной или углеводной группой, описанными в данном документе. Такие конъюгаты можно применять для нацеливания iRNA на определенные клетки, например, клетки печени, например, гепатоциты. Например, конъюгаты GalNAc или составы на основе липидов (например, LNP) можно применять для нацеливания iRNA на определенные клетки, например, клетки печени, например, гепатоциты.

Липофильные группы, такие как холестерин, улучшают захват клеткой и предупреждают разрушение. Например, направленную против ApoB iRNA, конъюгированную с фрагментом, представляющим собой липофильный холестерин, инъецировали системно мышам, что приводило к нокдауну mRNA apoB как в печени, так и в тонкой кишке (Soutschek, J., *et al* (2004) Nature 432:173-178). Как было показано, конъюгация iRNA с аптамером способствует ингибированию роста опухоли и опосредует регресс опухоли на мышиных моделях рака предстательной железы (McNamara, JO., *et al* (2006) Nat. Biotechnol. 24:1005-1015). Согласно альтернативному варианту осуществления iRNA 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 iRNA (отрицательно заряженной) и также увеличивают взаимодействия на отрицательно заряженной клеточной мембране с обеспечением эффективного захвата iRNA клеткой. Катионные липиды, дендримеры или полимеры могут либо быть связанными с iRNA, либо их индуцирцют с целью образования везикулы или мицеллы

(см., например, Kim SH., *et al* (2008) Journal of Controlled Release 129(2):107-116), которые заключают в себя iRNA. Образование везикул или мицелл также предупреждает разрушение iRNA при введении системно. Способы получения и введения катионных комплексов с iRNA находятся в пределах квалификации специалиста в данной области (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 во всей своей полноте). Некоторые неограничивающие примеры систем доставки лекарственных средств, пригодных для системной доставки iRNA, 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), кардиолипин (Chien, PY., *et al* (2005) Cancer Gene Ther. 12:321-328; Pal, A., *et al* (2005) Int J. Oncol. 26:1087-1091), полиэтиленимин (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). Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA образуют комплекс с циклодекстрином для системного введения. Способы введения и фармацевтические композиции на основе iRNA и циклодекстринов можно найти в патенте США № 7427605, который включен в данный документ при помощи ссылки во всей своей полноте.

Кодируемые векторами iRNA

Согласно другому аспекту iRNA, нацеленная на ген ALAS1, может экспрессироваться из транскрипционных единиц, вставленных в ДНК- или РНК-векторы (см., например, Couture, A, *et al.*, *TIG.* (1996), 12:5-10; Skillern, A., *et al.*, международную публикацию согласно PCT № WO 00/22113, Conrad, международную публикацию согласно PCT № 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 целевой ткани или типа клеток. Такие трансгены можно вводить в виде линейной конструкции, кольцевой плазмиды или вирусного вектора, который может быть интегрирующим или

неинтегрирующим вектором. Трансген также может быть сконструирован с возможностью наследования его в виде экстрахромосомной плазмиды (Gassmann, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:1292).

Отдельные нить или нити iRNA 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 инфекции). Альтернативно, каждая отдельная нить dsRNA может транскрибироваться с участием промоторов, оба из которых расположены в одной и той же плазмиде экспрессии. Согласно одному варианту осуществления dsRNA экспрессируется в инвертированном повторе, соединенном линкерной полинуклеотидной последовательностью, таким образом, что dsRNA имеет структуру типа "стебель-петля".

Вектор экспрессии с iRNA, как правило, является ДНК-плазмидой или вирусным вектором. Вектор экспрессии, совместимый с эукариотическими клетками, например, с клетками позвоночных, можно применять для получения рекомбинантных конструкций для экспрессии iRNA, как описано в данном документе. Векторы экспрессии для эукариотических клеток хорошо известны в уровне техники и доступны от ряда коммерческих источников. Как правило, такие векторы содержат удобные сайты рестрикции для вставки необходимого сегмента нуклеиновой кислоты. Доставка векторов, экспрессирующих iRNA, может быть системной, как, например, путем внутривенного или внутримышечного введения, путем введения в целевые клетки, эксплантированные от пациента, с последующим обратным введением пациенту или путем любого другого способа, который обеспечивает возможность введения в необходимую целевую клетку.

Плазмиду экспрессии iRNA можно трансфицировать в целевую клетку в виде комплекса с носителем на основе катионного липида (например, олигофектамином) или носителем на основе некатионных липидов (например, Transit-TKO^{TM}). В настоящем изобретением также рассматриваются множественные трансфекции при помощи липидов для iRNA-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, такой как

зеленый флуоресцентный белок (GFP). Стабильная трансфекция клеток *ex vivo* может быть подтверждена с применением маркеров, которые обеспечивают устойчивость трансфицированной клетки к определенным факторам окружающей среды (например, антибиотикам и лекарственным средствам), ка кнапример, устойчивость к гигромицину B.

Системы вирусных векторов, которые можно использовать для способов и композиций, описанных в данном документе, включают, без ограничения, (a) аденовирусные векторы; (b) ретровирусные векторы, в том числе без ограничения лентивирусные векторы, вирус мышиного лейкоза Молони и т. д.; (c) векторы на основе аденоассоциированного вируса; (d) векторы на основе вируса простого герпеса; (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 ортопоксвирус, например, векторы на основе вируса осповакцины или авипокс, например, канарипокс или вируса оспы кур; и (j) хелпер-зависимый или "слабый" аденовирус. Также преимущественными могут быть вирусы с нарушенной репликацией. Различные векторы будут или не будут встраиваться в геном клеток. При необходимости, конструкции могут включать вирусные последовательности для трансфекции. Альтернативно, конструкция может быть включена в векторы, способные к эписомальной репликации, например, векторы на основе EPV и EBV. В конструкциях для рекомбинантной экспрессии iRNA, как правило, будут необходимы регуляторные элементы, например, промоторы, энхансеры и т. д. для обеспечения экспрессии iRNA в целевых клетках. Другие аспекты, учитываемые в отношении векторов и конструкций, описаны далее ниже.

Векторы, пригодные для доставки iRNA, будут включать регуляторные элементы (промотор, энхансер и т. д.), достаточные для экспрессии iRNA в необходимой целевой клетке или ткани. Регуляторные элементы можно выбирать для получения либо конститутивной, либо регулируемой/индуцибельной экспрессии.

Экспрессия iRNA может быть точно регулируемой, например, путем применения индуцибельной регуляторной последовательности, которая чувствительна к определенным физиологическим регуляторам, например, уровням циркулирующей глюкозы или гормонам (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-β-D1-тиогалактопиранозида (IPTG). Специалист в данной области сможет выбрать соответствующую регуляторную/промоторную последовательность, опираясь на предполагаемое использование трансгена iRNA.

Согласно конкретному варианту осуществления можно применять вирусные векторы, которые содержат последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие iRNA. Например, можно применять 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 iRNA, клонируют в один или несколько векторов, которые облегчают доставку нуклеиновой кислоты в организм пациента. 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 лучшей 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 применения, 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 применения при доставке iRNA. 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 целями для основанных на аденовирусах системах доставки являются печень, центральная нервная система, эндотелиальные клетки и мышцы. Аденовирусы обладают преимуществом в том смысле, что они 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. В Bout *et al.*, Human Gene Therapy 5:3-10 (1994) показано применение аденовирусных векторов для переноса генов в респираторный эпителий макак-резус. Другие примеры применения 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 согласно PCT WO94/12649 и Wang, *et al.*, Gene Therapy 2:775-783 (1995). Подходящий AV вектор для экспрессии iRNA, 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.

Также предусмотрено применение векторов на основе адено-ассоциированного вируса (AAV) (Walsh *et al.*, Proc. Soc. Exp. Sci., USA 204:289-300 (1993); патент США № 5436146). Согласно одному варианту осуществления iRNA может экспрессироваться в виде двух отдельных комплементарных однонитевых 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 типичный вирусный вектор представляет собой поксвирус, такой как вирус осповакцины, например, аттенуированный вирус осповакцины, как, например, модифицированный вирус Анкара (MVA) или NYVAC, авипокс, как, например, вирус оспы кур или канарипокс.

Тропизм вирусных векторов может быть модифицирован путем псевдотипирования векторов белками оболочки или другими поверхностными антигенами из других вирусов или путем замещения 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 получать 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. Альтернативно, в случае, когда вектор доставки целого гена может вырабатываться нативно рекомбинантными клетками, например, ретровирусные векторы, тогда фармацевтический препарат может включать одну или несколько клеток, которые предусматривают систему доставки генов.

III. Фармацевтические композиции, содержащие iRNA

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение представляет фармацевтические композиции, содержащие iRNA, которые описаны в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтическая композиция, содержащая iRNA, является применимой для лечения заболевания или нарушения, связанного с экспрессией или активностью гена ALAS1 (например, нарушения, включающего порфириновый путь). Такие фармацевтические композиции составляют, исходя из способа доставки. Например, композиции могут быть составлены для системного введения посредством доставки парентеральным путем, например, путем внутривенной (IV) доставки. Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, представленную в данном документе (например, состав LNP), составляют для внутривенной доставки. Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, представленную в данном документе (например, композицию, содержащую конъюгат GalNAc), составляют для подкожной доставки.

Фармацевтические композици, описанные в данном документе, вводят в дозе, достаточной для ингибирования экспрессии гена ALAS1. Как правило, подходящая доза iRNA будет находиться в диапазоне от 0,01 до 200,0 миллиграмм на килограмм массы тела реципиента в сутки, как правило, в диапазоне от 1 до 50 мг на килограмм массы тела в сутки. Например, dsRNA можно вводить по 0,05 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2

мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг или 50 мг/кг на разовую дозу. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в сутки или iRNA можно вводить в виде двух, трех или более частей дозы через определенные интервалы на протяжении дня, или даже с применением непрерывной инфузии, или доставки с помощью состава с контролируемым высвобождением. В таком случае, количество iRNA, 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, с применением традиционного состава с замедленным высвобождением, который предусматривает замедленное высвобождение iRNA в течение периода в несколько дней. Составы с замедленным высвобождением хорошо известны из уровня техники и особенно пригодны для доставки средств в определенный участок, например, их можно применять со средствами по настоящему изобретению. Согласно такому варианту осуществления единица дозирования содержит соответствующее количество суточной дозы.

Эффект разовой дозы в отношении уровней ALAS1 может быть длительным, 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.

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, варианты 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. Расчеты эффективных доз и времени полужизни *in vivo* для отдельных iRNA, охваченных настоящим изобретением, можно проводить с применением традиционных методологий, или на основании тестирования *in vivo* с применением соответствующей животной модели, как описано в другой части в данном документе.

Достижения в области генетики мыши привели к созданию ряда мышиных моделей для исследования различных заболеваний человека, таких как патологические процессы, связанные с экспрессией ALAS1 (например, патологические процессы, включающие порфирины или нарушения в рамках порфиринового пути, такие как, например,

порфирии). Такие модели можно применять для *in vivo* тестирования iRNA, а также для определения терапевтически эффективной дозы и/или эффективной схемы дозирования.

Подходящей мышиной моделью, например, является мышь, содержащая трансген, экспрессирующий ALAS1 человека. Мыши с мутациями нокин (например, мутациями, которые ассоциированы с острыми печеночными порфириями у людей) можно применять для определения терапевтически эффективной дозы и/или длительности введения siRNA ALAS1. Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции и составы, которые включают соединения iRNA, описанные в настоящем изобретении. Фармацевтические композиции по 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, интратекальное или интравентрикулярное введение.

iRNA можно доставлять таким образом, чтобы происходило нацеливание на конкретную ткань, такую как, ткань, которая вырабатывает эритроциты. Например, iRNA может быть доставлена в костный мозг, печень (*например*, гепатоциты печени), лимфатические узлы, селезенку, легкие (*например,*, плевру легких) или позвоночник. Согласно одному варианту осуществления iRNA доставляется в костный мозг.

Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть общепринятые фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т. д. Также можно использовать презервативы с покрытием, перчатки и т. п. Подходящие составы для местного применения включают составы, в которых iRNA, 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, диолеоил фосфатидилэтаноламин (DOPE), димиристоил фосфатидилхолин (DMPC), дистеароил фосфатидилхолин), отрицательно заряженные (например, димиристоил фосфатидилглицерин (DMPG)) и катионные (например, диолеилтетраметиламинопропил (DOTAP) и диолеоил фосфатидилэтаноламин (DOTMA)). iRNA, описанные в настоящем изобретении, могут быть инкапсулированы в липосомах или могут образовывать комплексы с ними, в частности, с катионными липосомами. Альтернативно, iRNA 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 C_{1-20}алкиловые 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.

Липосомные составы

Существует много упорядоченных поверхностно-активных структур, помимо микроэмульсий, которые были исследованы и которые применяют для состава лекарственных средств. Они включают монослои, мицеллы, бислои и везикулы. Везикулы, такие как липосомы, привлекли к себе большой интерес в связи со своей специфичностью и длительностью действия, которую они обеспечивают с точки зрения доставки лекарственных средств. Используемое в настоящем изобретении выражение "липосома" означает везикулу, состоящую из амфифильных липидов, упорядоченных в сферический бислой или бислои.

Липосомы представляют собой однослойные или многослойные везикулы, которые имеют мембрану, образованную из липофильного материала, и водное внутреннее пространство. Водная часть содержит композицию, подлежащую доставке. Катионные

липосомы обладают преимуществом в том смысле, что они способны сливаться с клеточной стенкой. Некатионные липосомы, хотя и не могут сливаться настолько эффективно с клеточной стенкой, поглощаются макрофагами *in vivo*.

Для того, чтобы пройти через интактную кожу млекопитающего, липидные везикулы должны пройти через ряд мелких пор, каждая с диаметром менее 50 нм, под воздействием подходящего трансдермального градиента. Таким образом, желательно применять липосому с высокой способностью к деформации и способностью проходить через такие мелкие поры.

Дополнительные преимущества липосом включают: липосомы, полученные из природных фосфолипидов, биосовместимы и биоразрушаемы; липосомы могут включать широкий диапазон воды и жирорастворимых лекарственных средств; липосомы могут защищать инкапсулированные лекарственные средства во внутренних отделениях от метаболизма и разрушения (Rosoff в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245). Важными аспектами в получении липосомных составов являются заряд поверхности липида, размер пузырька и водный объем липосом.

Липосомы являются пригодными для переноса и доставки активных ингредиентов к участку действия. Поскольку мембрана липосом структурно подобна биологическим мембранам, при нанесении липосом на ткань, липосомы начинают сливаться с клеточными мембранами и по мере продолжения слияния липосомы и клетки, содержимое липосом выбрасывается в клетку, где может действовать активное средство.

Липосомные составы были предметом обширного исследования в качестве способа доставки многих лекарственных средств. Существует все больше данных о том, что в случае местного применения липосомы проявляют некоторые преимущества по сравнению с другими составами. Такие преимущества включают сниженное побочное действие, связанное с высокой степенью системной абсорбции введенного лекарственного средства, повышенное накопление введенного лекарственного средства в необходимой цели и возможность вводить в кожу широкий спектр лекарственных средств, как гидрофильных, так и гидрофобных.

В нескольких отчетах подробна описана способность липосом доставлять в кожу средства, в том числе ДНК с высоким молекулярным весом. В кожу вводили соединения,

в том числе анальгетики, антитела, гормоны и ДНК с высоким молекулярным весом. Результатом большей части было нацеливание в верхний слой эпидермиса.

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

Липосомы, которые являются pH-чувствительными или отрицательно-заряженными, захватывают ДНК вместо образования комплекса с ними. Поскольку как ДНК, так и липид имеют одинаковый заряд, то происходит отталкивание вместо образования комплекса. Тем не менее, некоторая часть ДНК захватывается водным внутренним пространством этих липосом. pH-чувствительные липосомы применяли для доставки ДНК, кодирующей ген тимидинкиназы, к монослоям клеток в культуре. Экспрессию экзогенного гена выявляли в целевых клетках (Zhou *et al*., Journal of Controlled Release, 1992, 19, 269-274).

Один основной тип липосомных композиций включает фосфолипиды, отличные от фосфатидилхолина природного происхождения. 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.

В некоторые исследованиях оценивали местную доставку липосомных лекарственных составов в кожу. Нанесение липосом, содержащих интерферон, на кожу морских свинок, приводило к уменьшению герпетических поражений кожи, в то время как доставка интерферона другими способами (например, в виде раствора или эмульсии) была неэффективной (Weiner *et al*., Journal of Drug Targeting, 1992, 2, 405-410). Также в

дополнительном исследовании тестировали эффективность интерферона, вводимого в виде части липосомного состава, по сравнению с введением интерферона с применением водной системы, и сделали заключение, что липосомный состав был более эффективным по сравнению с водным введением (du Plessis *et al.*, Antiviral Research, 1992, 18, 259-265).

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 Novasome^{TM} I (глицерилдилаурат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир) и Novasome^{TM} II (глицерилдистеарат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир), применяли для доставки циклоспорина-А в слой дермы кожи мышей. Результаты показали, что такие неионные липосомные системы были эффективны в облегчении 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, выражение, используемое в данном документе, относится к липосомам, содержащим один или несколько специализированных липидов, которые при включении в липосомы приводят к увеличению времени жизни в крови по сравнению с липосомами, у которых отсутствуют такие специализированные липиды. Примерами пространственно стабилизированных липосом являются липосомы, в которых часть липидной составляющей, образующей везикулу липосомы (A), содержит один или несколько гликолипидов, таких как моносиалоганглиозид G_{M1}, или (B), полученная из одного или нескольких гидрофильных полимеров, таких как полиэтиленгликолевый (PEG) фрагмент. Без углубления в теорию, в уровне 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 сниженной степени захвата 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 из уровня техники. Papahadjopoulos *et al.* (Ann. N.Y. Acad. Sci., 1987, 507, 64) описали способность моносиалоганглиозида G_{M1}, сульфата галактоцереброзида и

фосфатидилинозитола увеличивать время полужизни липосом в крови. Эти результаты были интерпретированы Gabizon *et al.* (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1988, 85, 6949). В патентах США № 4837028 и WO 88/04924, оба из которых принадлежат Allen *et al.*, раскрыты липосомы, содержащие (1) сфингомиелин и (2) ганглиозид G_{M1} или сложные эфиры сульфата галактоцереброзида. В патенте США № 5543152 (Webb *et al.*) раскрыты липосомы, содержащие сфингомиелин. Липосомы, содержащие 1,2-sn-димиристоилфосфатидилхолин, раскрыты в WO 97/13499 (Lim *et al*).

В уровне техники известно много липосом, содержащих липиды, полученные с помощью одного или нескольких гидрофильных полимеров, и способы их получения. Sunamoto *et al.* (Bull. Chem. Soc. Jpn., 1980, 53, 2778) описали липосомы, содержащие неионный детергент, $2C_{1215G}$, который содержит PEG-фрагмент. Illum *et al.* (FEBS Lett., 1984, 167, 79) обнаружили, что гидрофильное покрытие полистиреновых частиц полимерными гликолями приводит к значительно увеличенному времени полужизни в крови. Синтетические фосфолипиды, модифицированные присоединением карбоновых групп полиалкиленгликолей (например, PEG), описаны Sears (патенты США №№ 4426330 и 4534899). Klibanov *et al.* (FEBS Lett., 1990, 268, 235) описали эксперименты, демонстрирующие, что липосомы, содержащие фосфатидилэтаноламин (PE), полученный с помощью PEG или PEG стеарата, характеризуются значительным увеличением времени полужизни в крови. Blume *et al.* (Biochimica et Biophysica Acta, 1990, 1029, 91) расширили такие наблюдения в отношении других дериватизированных PEG фосфолипидов, например, DSPE-PEG, образованный в результате комбинации дистеароилфосфатидилэтаноламина (DSPE) и PEG. Липосомы, содержащие ковалентно связанные PEG-фрагменты на своей внешней поверхности, описаны в европейском патенте № EP 0445131 B1 и WO 90/04384 Fisher. Липосомные композиции, содержащие 1-20 мольных процентов PE, дериватизированных PEG, и способы их получения описаны Woodle *et al.* (патенты США №№ 5013556 и 5356633) и Martin *et al.* (патент США № 5213804 и европейский патент № EP 0496813 B1). Липосомы, содержащие ряд других конъюгатов липид-полимер раскрыты в WO 91/05545 и патенте США № 5225212 (оба из которых принадлежат Martin *et al.*) и в WO 94/20073 (Zalipsky *et al.*). Липосомы, содержащие PEG-модифицированный церамид, раскрыты в WO 96/10391 (Choi *et al*). В патенте США № 5540935 (Miyazaki *et al.*) и патенте США № 5556948 (Tagawa *et al.*)

описаны PEG-содержащие липосомы, которые могут быть дополнительно дериватизированы функциональными фрагментами на их поверхностях.

В уровне техники известен ряд липосом, содержащих нуклеиновые кислоты. В WO 96/40062 Thierry *et al.* раскрываты способы инкапсулирования в липосомы нуклеиновых кислот с высоким молекулярным весом. В патенте США № 5264221 Tagawa *et al.* раскрыты связанные с белком липосомы и заявлено, что содержимое таких липосом может включать dsRNA. В патенте США № 5665710 Rahman *et al.* описаны определенные способы инкапсулирования в липосомы олигодезоксинуклеотидов. В WO 97/04787 Love *et al.* раскрыты липосомы, содержащие dsRNA, наыеленные на ген raf.

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 капелька. Трансферсомы являются приспосабливающимися к окружающей среде, в которой их используют, например, они являются самооптимизирующимися (приспосабливающимися к форме пор кожи), 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 применяли 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 природных, так и синтетических, является применение гидролипидного баланса (HLB). Природа гидрофильной группы (также известной как "головка") предоставляет наиболее эффективное средство для распределения по категориям различных поверхностно-активных веществ, применяемых 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 приблизительно 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, ациламиды 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 алкиламиды, 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).

Частицы нуклеиновая кислота-липид

Согласно одному варианту осуществления dsRNA ALAS1, описанная в настоящем изобретении, полностью инкапсулирована в липидный состав, например, с образованием SPLP, pSPLP, SNALP или другой частицы нуклеиновая кислота-липид. Используемое в данном документе выражение "SNALP" относится к стабильной частице нуклеиновая кислота-липид, в том числе SPLP. Используемое в данном документе выражение “SPLP” относится к частице нуклеиновая кислота-липид, содержащей плазмидную ДНК, инкапсулированную в липидной везикуле. SNALP и SPLP, как правило, содержат катионный липид, некатионный липид и липид, который предупреждает агрегацию частиц (например, конъюгат PEG-липид). SNALP и SPLP особенно пригодны для системных применений, поскольку они характеризуются длительным временем жизни в крови после внутривенной (i.v.) инъекции и накапливаются в дистальных участках (например, участках, физически отделенных от места введения). SPLP включают "pSPLP", которая включает инкапсулированный комплекс конденсирующее средство-нуклеиновая кислота, который приведен в публикации согласно PCT № WO 00/03683. Частицы согласно настоящему изобретению обычно имеют средний диаметр от приблизительно 50 нм до приблизительно 150 нм, чаще от приблизительно 60 нм до приблизительно 130 нм, чаще от приблизительно 70 нм до приблизительно 110 нм, наиболее часто от приблизительно 70 нм до приблизительно 90 нм и практически нетоксичны. 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 раскрыты, например, в

патентах США №№ 5976567; 5981501; 6534484; 6586410; 6815432; публикации согласно PCT № WO 96/40964.

Согласно одному варианту осуществления соотношение липида и лекарственного средства (соотношение масса/масса) (например, соотношение липида и dsRNA) будет находится в диапазоне от приблизительно 1:1 до приблизительно 50:1, от приблизительно 1:1 до приблизительно 25:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 9:1 или от приблизительно 6:1 до приблизительно 9:1.

Катионный липид может представлять собой, например, хлорид N,N-диолеил-N,N-диметиламмония (DODAC), бромид N,N-дистеарил-N,N-диметиламмония (DDAB), хлорид N-(I-(2,3-диолеоилокси)пропил)-N,N,N-триметиламмония (DOTAP), хлорид N-(I-(2,3-диолеилокси)пропил)-N,N,N-триметиламмония (DOTMA), N,N-диметил-2,3-диолеилокси)пропиламин (DODMA), 1,2-дилинолеилокси-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA), l,2-дилиноленилокси-N,N-диметиламинопропан (DLenDMA), 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-дилинолеилоксо-3-(2-N,N-диметиламино)этоксипропан (DLin-EG-DMA), l,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-(бис(2-гидроксидодецил)амино)этил)(2-гидроксидодецил)амино)этил)пиперазин-1-ил)этилазанедиил)дидодекан-2-ол (Tech G1) или их смесь. Катионный липид может

содержать от приблизительно 20 мол. % до приблизительно 50 мол. % или приблизительно 40 мол. % от общего содержания липидов, присутствующих в частице.

Согласно другому варианту осуществления можно применять 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 № 61/107998, поданной 23 октября 2008 г., которая включена в данный документ при помощи ссылки.

Согласно одному варианту осуществления частицы липид-siRNA включают 40% 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан; 10% DSPC; 40% холестерин; 10% PEG-C-DOMG (мольный процент) с размером частиц 63,0 ± 20 нм и соотношением siRNA/липид 0,027.

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-фосфатидилэтаноламин (DOPE), пальмитоилолеоилфосфатидилхолин (POPC), пальмитоилолеоилфосфатидилэтаноламин (POPE), диолеоил-фосфатидилэтаноламин-4-(N-малеимидометил)-циклогексан-1-карбоксилат (DOPE-mal), дипальмитоилфосфатидилэтаноламин (DPPE), димиристоилфосфоэтаноламин (DMPE), дистеароил-фосфатидил-этаноламин (DSPE), 16-O-монометил-PE, 16-O-диметил-PE, 18-1-транс-PE, 1-стеароил-2-олеоил-фосфатидилэтаноламин (SOPE), холестерин или их смесь. Некатионный липид может составлять от приблизительно 5 мол. % до приблизительно 90 мол. %, приблизительно 10 мол. % или приблизительно 58 мол. %, если холестерин включен, от общего содержания липидов, присутствующих в частице.

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 (Ci_2), PEG-димиристоилоксипропил (Ci_4), PEG-дипальмитилоксипропил (Ci_6) или PEG-дистеарилоксипропил (Ci_8). Конъюгированный липид, который предупреждает агрегацию частиц, может составлять от

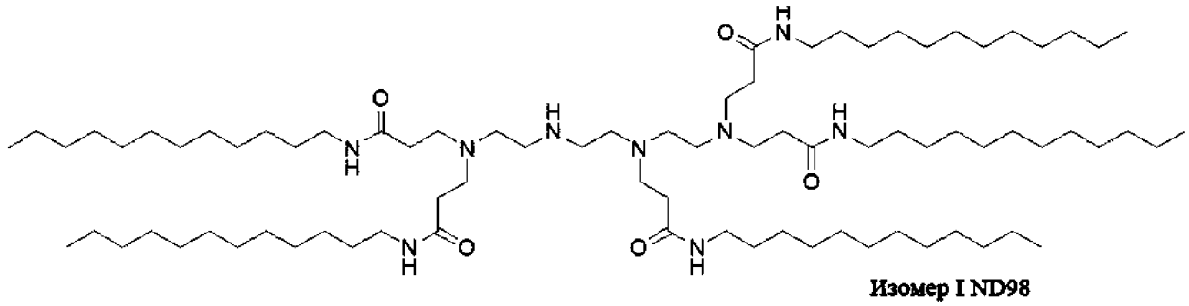
0 мол. % до приблизительно 20 мол. % или приблизительно 2 мол. % от общего содержания липидов, присутствующих в частице.

Согласно некоторым вариантам осуществления частицы нуклеиновая кислота-липид дополнительно включают холестерин в количестве, например, от приблизительно 10 мол. % до приблизительно 60 мол. % или приблизительно 48 мол. % от общего содержания липидов, присутствующих в частице.

Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA составлена в виде липидной наночастицы (LNP).

LNP01

Согласно одному варианту 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 применять 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 приблизительно 35-45%, а конечная концентрация ацетата натрия составляла приблизительно 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) с применением, 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 приблизительно 7, например, pH приблизительно 6,9, pH приблизительно 7,0, pH приблизительно 7,1, pH приблизительно 7,2, pH приблизительно 7,3 или pH приблизительно 7,4.



Формула 1

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

Дополнительные иллюстративные составы с липидом-dsRNA представлены в следующей таблице.

Таблица 10: Иллюстративные липидные составы

	Катионный липид	**Катионный липид/некатионный липид/холестерин/конъюгат PEG-липид** **Соотношение липид:siRNA**
SNALP	l,2-дилиноленилокси-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/холестерин/PEG-cDMA (57,1/7,1/34,4/1,4) липид:siRNA ~ 7:1
S-XTC	2,2-дилинолеил-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-дилинолеил-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 (XTC)	XTC/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 (XTC)	XTC/DSPC/холестерин/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5, липид:siRNA ~ 6:1
LNP08	2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DSPC/холестерин/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5, липид:siRNA ~ 11:1
LNP09	2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/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-гидроксидодецил)амино)этил)(2-гидроксидодецил)амино)этил)пиперазин-1-ил)этилазанедиил)дидодекан-2-ол (C12-200)	C12-200/DSPC/холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA 10:1
LNP13	XTC	XTC/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;

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).

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

MC3-содержащие составы описаны, например, в предварительной заявке США с серийным № 61/244834, поданной 22 сентября 2009 г., предварительной заявке США с серийным № 61/185800, поданной 10 июня 2009 г., и международной заявке № PCT/US10/28224, поданной 10 июня 2010 г., которые, таким образом, включены при помощи ссылки.

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.

Синтез катионных липидов

Любое из соединений, например, катионные липиды и т. п., применяемые в частицах нуклеиновая кислота-липид, описанные в настоящем изобретении, 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, валеролактамил, оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил,

тетрагидропиридинил, тетрагидропримидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиопиранил и т. п.

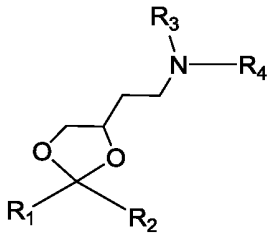
Выражения “необязательно замещенный алкил”, “необязательно замещенный алкенил”, “необязательно замещенный алкинил”, “необязательно замещенный ацил” и “необязательно замещенный гетероцикл” означают, что при замещении по меньшей мере один атом водорода заменяется заместителем. В случае оксо-заместителя (=O) замещаются два атома водорода. В этом отношении заместители включают оксо, галоген, гетероцикл, -CN, -OR^x, -NR^xR^y, -$NR^xC(=O)R^y$, -$NR^xSO_2R^y$, -$C(=O)R^x$, -$C(=O)OR^x$, -$C(=O)NR^xR^y$, –SO_nR^x и -$SO_nNR^xR^y$, где n равняется 0, 1 или 2, R^x и R^y являются одинаковыми или отличаются и независимо являются водородом, алкилом или гетероциклом, и каждый из упомянутых алкильных или гетероциклических заместителей может быть дополнительно замещен одним или несколькими из оксо, галогена, -OH, -CN, алкила, -OR^x, гетероцикла, -NR^xR^y, -$NR^xC(=O)R^y$, -$NR^xSO_2R^y$, -$C(=O)R^x$, -$C(=O)OR^x$, -$C(=O)NR^xR^y$, -SO_nR^x и -$SO_nNR^xR^y$.

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

Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описанные в настоящем изобретении, могут потребовать применение защитных групп. Методика с применением 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. Согласно некоторым вариантам осуществления применяют “защитную группу для спиртовой группы”. “Защитная группа для спиртовой группы” представляет собой любую группу, которая снижает или устраняет нежелательную химическую активность спиртовой функциональной группы. Защитные группы можно добавлять и удалять при помощи методик, хорошо известных в уровне техники.

Синтез формулы A

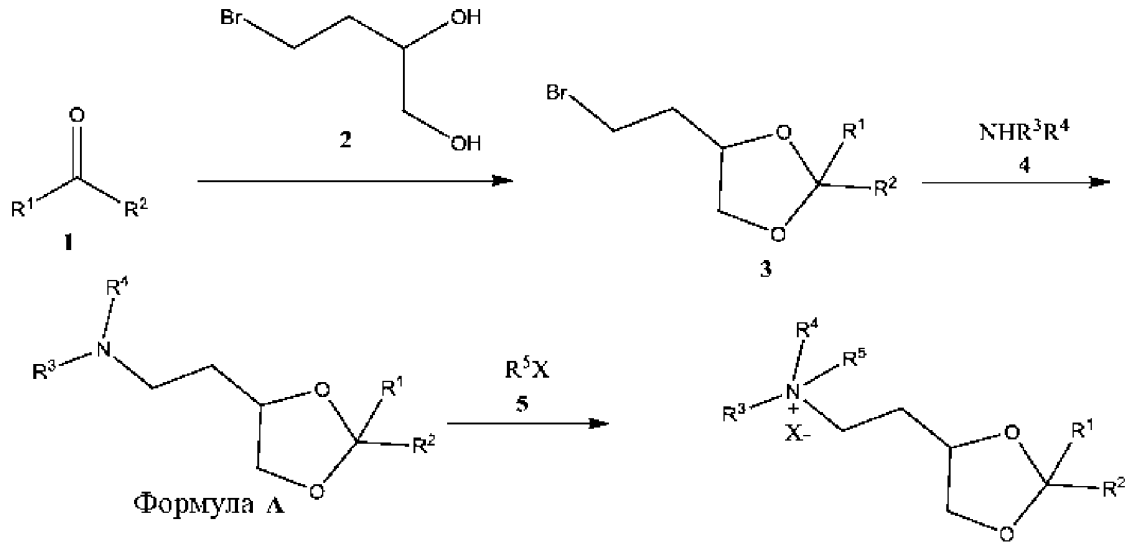
Согласно одному варианту осуществления частицы нуклеиновая кислота-липид, описанные в настоящем изобретении, составляют с применением катионного липида формулы A:



,

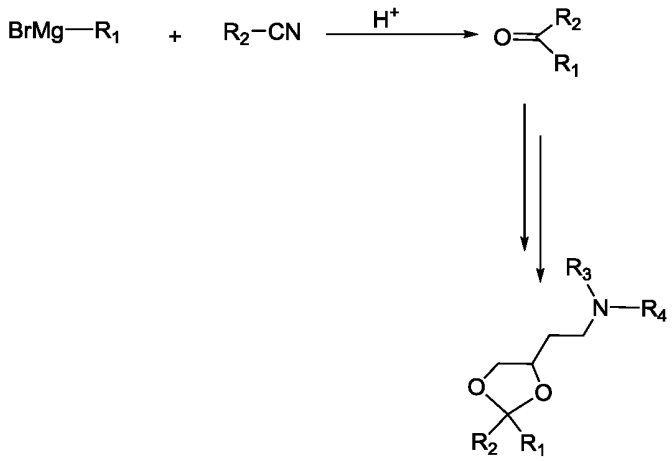
где R1 и R2 независимо представляют собой алкил, алкенил или алкинил, при этом каждый необязательно может быть замещен, а R3 и R4 независимо представляют собой низший алкил, или R3 и R4 могут, взятые вместе, образовывать необязательно замещенное гетероциклическое кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления катионный липид представляет собой XTC, (2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан). Как правило, липид формулы A, приведенной выше, может быть получен при помощи следующих схем реакций 1 или 2, где все заместители являются такими, как определено выше, если не указано иное.

Схема 1



Липид A, где R_1 и R_2 независимо представляют собой алкил, алкенил или алкинил, при этом каждый необязательно может быть замещен, а R_3 и R_4 независимо представляют собой низший алкил или R_3 и R_4 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 кеталя 3 амином 4 дает липиды формулы A. Липиды формулы A 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



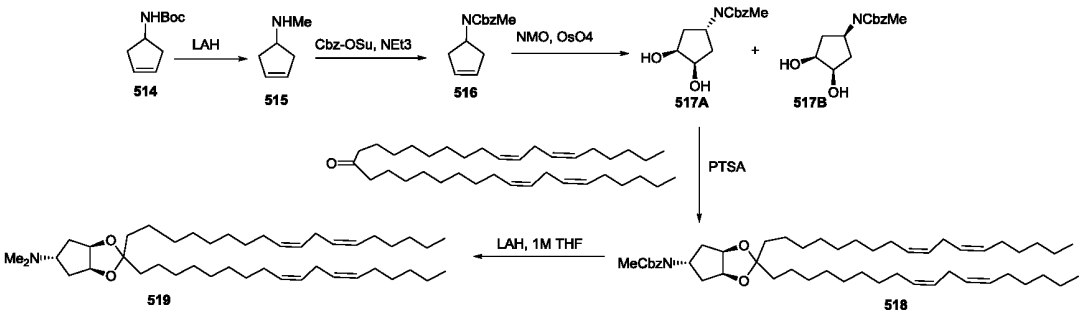
Альтернативно, исходный материал в виде кетона 1 может быть получен согласно схеме 2. Реактив Гриньяра 6 и цианид 7 могут быть приобретены или получены согласно способам, известным специалисту в данной области. Реакция между 6 и 7 дает кетон 1. Превращение кетона 1 в соответствующие липиды формулы A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

Синтез MC3

Получение DLin-M-C3-DMA (т. е. (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 пропускали через колонку с силикагелем (20 г) с применением 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 кеталя 519 [ALNY-100] осуществляли с применением следующей схемы 3:



Синтез 515:

К перемешиваемой суспензии LiAlH4 (3,74 г, 0,09852 моля) в 200 мл безводного THF в двугорлой 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 отслеживали при помощи TLC. После завершения реакции (определяли при помощи TLC) смесь охлаждали до 0°C и гасили аккуратным добавлением насыщенного раствора Na2SO4. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при комнатной температуре и отфильтровывали. Остаток хорошо промывали THF. Фильтрат и осадок, полученный при промывке, смешивали, и разбавляли 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 перемешиваемому раствору соединения 515 в 100 мл сухого DCM в 250 мл двухгорлой RBF добавляли NEt3 (37,2 мл, 0,2669 моля) и охлаждали до 0°C в атмосфере азота. После медленного добавления N-(бензилокси-карбонилокси)-сукцинимида (20 г, 0,08007 моля) в 50 мл сухого DCM реакционной смеси давали 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 NaHCO3 (1 x 50 мл). Органический слой затем высушивали над безводн. Na2SO4 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 (CDCl3, 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 [M+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 одногорлой 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 OsO4 (0,275 г, 0,00108 моля) в трет-бутаноле при комнатной температуре. После завершения реакции (~ 3 ч.) смесь гасили при помощи добавления твердого Na2SO3 и полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли DCM (300 мл) и промывали водой (2 x 100 мл), после чего следовал насыщенный раствор NaHCO3 (1 x 50 мл), вода (1 x 30 мл) и в конце соляной раствор (1x 50 мл). Органическую фазу высушивали над безводн. Na2SO4 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 LAH в THF (1 M, 2 экв.). После завершения добавления смесь нагревали при 40°C в течение 0,5 ч., затем охлаждали снова на ледяной бане. Смесь аккуратно гидролизовали 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 = 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; MS с электрораспылением (+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, с применением, например, Malvern Zetasizer Nano ZS (Malvern, США). Размеры частиц должны составлять приблизительно 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 в отсутствие 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 калибовочной 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 SNALP 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 приблизительно по меньшей мере 50 нм до приблизительно по меньшей мере 110 нм, от приблизительно по меньшей мере 60 нм до приблизительно по меньшей мере 100 нм или от приблизительно по меньшей мере 80 нм до приблизительно 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. Согласно некоторым вариантам осуществления пероральные составы являются такими, в которых dsRNA, описанные в настоящем изобретении, вводят в сочетании с одним или несколькими веществами, способствующими проникновению, поверхностно-активными вещества 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 урсодезоксихенодезоксихолевую 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). Согласно некоторым вариантам осуществления применяют 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 формируют комплексы с образованием микро- или наночастиц. Комплексообразующие средства для dsRNA включают полиаминокислоты; полиимины; полиакрилаты; полиалкилакрилаты, полиоксэтаны, полиалкилцианоакрилаты; катионизированные желатины, альбумины, крахмалы, акрилаты, полиэтиленгликоли (PEG) и крахмалы; полиалкилцианоакрилаты; DEAE-производные полиимины, пуллуланы, целлюлозы и крахмалы. Подходящие комплексообразующие средства включают хитозан, N-триметилхитозан, поли-L-лизин, полигистидин, полиорнитин, полиспермины, протамин, поливинилпиридин, политиодиэтиламинометилэтилен (PTDAE), полиаминостирол (например, p-амино), поли(метилцианоакрилат), поли(этилцианоакрилат), поли(бутилцианакрилат), поли(изобутилцианакрилат), поли(изогексилцианоакрилат), DEAE-метакрилат, DEAE-гексилакрилат, DEAE-акриламид, DEAE-альбумин и DEAE-декстран, 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 головной мозг), интратекального, интравентрикулярного или внутрипеченочного 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.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают, без ограничения, растворы, эмульсии и содержащие липосомы составы. Такие композиции могут быть получены из ряда компонентов, которые включают, без ограничения, предварительно полученные жидкости, самоэмульгирующиеся твердые вещества и самоэмульгирующиеся полутвердые вещества.

Фармацевтические составы, описанные в настоящем изобретении, которые в целях удобства могут находиться в виде единичной лекарственной формы, можно получать согласно традиционным методикам, хорошо известным в фармацевтической 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, описанные в настоящем изобретении, могут быть составлены в виде любых из многих возможных лекарственных форм, как, например, без ограничения, таблеток, капсул, желатиновых капсул, жидких сиропов, пластичных гелей, суппозиториев и клизмы. Композиции 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.

Дополнительные составы

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 диспрегированные одна в другой. Как правило, эмульсии могут представлять собой либо эмульсии по типу "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). Альтернативно, 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, либо в масляной фазе, либо само по себе в качестве отдельной фазы. При необходимости в эмульсиях могут присутствовать фармацевтические наполнители, такие как эмульгаторы, стабилизаторы, красители и антиоксиданты. Фармацевтические эмульсии также могут представлять собой множественные эмульсии, которые состоят из более чем двух фаз, как например, в случае эмульсий по типу "масло-в-воде-в-масле" (o/w/o) и "вода-в-масле-в-воде" (w/o/w). 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 фазе, обеспечивает эмульсию o/w/o.

Эмульсии характеризуются малой термодинамической устойчивостью, или она 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 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 разделены на четыре категории: синтетические поверхностно-активные вещества,

встречающиеся в природе эмульгаторы, абсорбционные базы и высокодисперные 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).

Синтетические поверхностно-активные вещества, также известные как сурфактанты, нашли широкое применение в составе эмульсий, и они рассмотрены 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 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. Соотношение гидрофильной и гидрофобной природы поверхностно-активного вещества называют гидрофильно-липофильным балансом (HLB), и оно является ценным инструментом при распределении на категории и выборе поверхностно-активных веществ при получении составов. Поверхностно-активные вещества можно разделять 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, применяемые 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, с сохранением их полутвердой консистенции. Мелкоизмельченные твердые вещества также применяли в качестве подходящих эмульгаторов, в частности, 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 глицерила тристеарат.

Большое разнообразие неэмульгирующих материалов также включают в составы эмульсий и они вносят вклад в свойства эмульсий. Они включают жиры, масла, воски, жирные кислоты, жирные спирты, сложные эфиры жирных кислот, 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, а также путем повышения вязкости дисперсионной фазы.

Поскольку эмульсии зачастую содержат некоторое количество ингредиентов, таких как углеводы, белки, стеролы и фосфатиды, которые легко способствуют росту микроорганизмов, то такие составы зачастую включают консерванты. Широко применяемые консерванты, включенные в составы эмульсий, включают метилпарабен, пропилпарабен, четвертичные соли аммония, бензалкония хлорид, сложные эфиры пара-гидроксибензойной кислоты и борную кислоту. Антиоксиданты также обычно добавляют к составам эмульсий для предупреждения старения состава. Применяемые антиоксиданты могут представлять собой ловушки свободных радикалов, как, например, токоферолы, алкил галлаты, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, или восстановители, как, например, аскорбиновая кислота и метабисульфит натрия, и синергистами антиоксидантов, как, например, лимонная кислота, винная кислота и лецитин.

Применение составов эмульсий с помощью дерматологического, перорального и парентерального путей и способы их получения рассмотрены 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; 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 являются очень распространенными для применения в связи с удобством составления, а также с точки зрения эффективности при всасывании и биодоступности (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, 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 являются одними из материалов, которые обычно вводят перорально в виде эмульсий o/w.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения композиции iRNA 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 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 представляют собой системы, которые получают путем сперва диспергирования масла в водном растворе поверхностно-активного вещества, а затем добавления достаточного количества четвертого компонента, как правило, спирта со средней длиной цепи с получением 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 и 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, 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 применяемого масла и поверхностно-активного вещества, а также от структуры и геометрической упаковки полярных головок и углеводородных хвостов молекул поверхностно-активного вещества (Schott, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271).

Активно изучался феноменологический подход с использованием фазовых диаграмм, и с его помощью специалистами в данной области были получены обширные данные о том, как составлять микроэмульсии (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; 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 преимущество стабилизации водонерастворимых лекарственных средств в составе термодинамически устойчивых капелек, которые образуются самопроизвольно.

Поверхностно-активные вещества, применяемые для получения микроэмульсий, включают без ограничения ионные поверхностно-активные вещества, неионные 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 декаолеат (DAO750) отдельно или в комбинации со вторичными поверхностно-активными веществами. Вторичное поверхностно-активное вещество, обычно являющееся спиртом с короткой цепью, таким как этанол, 1-пропанол и 1-бутанол, служит для увеличения межфазной текучести путем проникновения в пленку из поверхностно-активного вещества и соответственно создания неупорядоченной пленки из-за пустого пространства,

образующегося среди молекул поверхностно-активного вещества. Однако микроэмульсии могут быть получены без применения вторичных поверхностно-активных веществ, и в уровне техники 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 глицерина, жирные спирты, полигликолизированные глицериды, насыщенные полигликолизированные C8-C10 глицериды, 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 повышенной 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, улучшенной клинической действенности 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 окружающей среды. Это может быть в особенности преимущественным, когда составляют термолабильные лекарственные средства, пептиды или iRNA. 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 iRNA и нуклеиновых кислот из желудочно-кишечного тракта, а также улучшать локальный клеточный захват iRNA 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 iRNA и нуклеиновых кислот согласно настоящему изобретению. Вещества, способствующие проникновению, применяемые в микроэмульсиях согласно настоящему изобретению, могут быть классифицированы, как принадлежащие к одной из пяти основных категорий: поверхностно-активные вещества, жирные кислоты, соли желчных кислот, хелатирующие средства и нехелатирующие поверхностно-неактивные вещества (Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92). Каждый из этих классов рассматривался выше.

Вещества, способствующие проникновению

Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении используют разнообразные вещества, способствующие проникновению, для воздействия на эффективную доставку нуклеиновых кислот, в частности iRNA, 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 к одной из пяти основных категорий, т. е. поверхностно-активные вещества, жирные кислоты, соли желчных кислот, хелатирующие средства и нехелатриующие поверхностно-неактивные 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: В связи с настоящим изобретением 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 iRNA через слизистую повышается. Помимо солей желчных кислот и жирных кислот, 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).

Жирные кислоты: Разнообразные жирные кислоты и их производные, которые действуют как 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-додецилазациклогептан-2-он, ацилкарнитины, ацилхолины, их C_{1-20}алкиловые сложные эфиры (например, метиловый, изопропиловый и трет-бутиловый) и их моно- и диглицериды (т.е. олеат, лаурат, капрат, миристат, 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 Hariri *et al.*, J. Pharm. Pharmacol., 1992, 44, 651-654).

Соли желчных кислот: Физиологическая роль желчи включает содействие в распределении и всасывании липидов и жирорастворимых витаминов (см., например, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Brunton, Chapter 38 в 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 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 (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 (POE) (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, page 92; Swinyard, Chapter 39 в 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: 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 iRNA 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, двунатриевый этилендиаминтетраацетат (EDTA), лимонную кислоту, салицилаты (например, салицилат натрия, 5-метоксисалицилат и гомовалинат), N-ацилпроизводные коллагена, лаурет-9 и N-

аминоацилпроизводные β-дикетонов (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).

Нехелатирующие поверхностно-неактивные вещества: Используемые в данном документе нехелатирующие поверхностно-неактивные соединения, способствующие проникновению, могут быть определены как соединения, которые проявляют небольшую активность как хелатирующие средства или как поверхностно-активные вещества, но которые тем не менее повышают абсорбцию iRNA 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 захват iRNA 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 согласно PCT WO 97/30731), также, как известно, усиливают клеточный захват 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), 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), LyoVec™/LipoGen™ (Invitrogen; Сан-Диего, Калифорния, США), 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 BaculoPORTER (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.

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 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 печеночной тканью может быть снижена при ее совместном введении с полиинозиновой кислотой, сульфатом декстрана, полицитидиновой кислотой или 4-ацетамидо-4'изотиоциано-стильбен-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.

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 веществом 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 применять 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.

Другие компоненты

Композиции согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать другие вспомогательные компоненты, традиционно встречающиеся в фармацевтических композициях, при применении в уровнях, установленных в уровне техники. 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 средства, 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 отдушками 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.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, включают (a) одно или несколько соединений, представляющих собой iRNA, и (b) одно или несколько биологических средств, которые действуют по механизму, отличному от RNAi. Примеры таких биологических средств включают средства, препятствующие взаимодействию ALAS1 и по меньшей мере одного связывающего партнера ALAS1.

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 представляет собой терапевтический индекс, и его можно выражать как соотношение LD50/ED50. Типичными являются соединения, которые характеризуются высоким терапевтическим индексом.

Данные, полученные при анализах клеточных культур и исследованиях на животных, можно применять при составлении ряда доз для применения у людей. Доза композиций, описанных в настоящем изобретении, как правило, находится в диапазоне концентраций в крови, который включают ED50 с малой токсичностью или юез токсичности. Доза может варьировать 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 на клеточной культуре. Доза может быть составлена для животных моделей для получения

диапазона концентрации 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), при определении на клеточной культуре. Такую информацию можно применять для более точного определения пригодной дозы у людей. Уровни в плазме можно определять, например, при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В дополнение к их введению, рассматриваемому выше, iRNA, описанные в настоящем изобретении, можно вводить в комбинации с другими известными средствами, эффективными в лечении заболеваний или нарушений, связанных с экспрессией ALAS1. В любом случае, курирующий врач может корректировать количество и временные рамки введения iRNA, исходя из результатов, наблюдаемых при применении стандартных средств измерения эффективности, известных в данной области или описанных в данном документе.

Способы лечения заболеваний, связанных с экспрессией гена ALAS1

Настоящее изобретение относится, в частности, к применению iRNA, нацеленная на ALAS1, для ингибирования экспрессии ALAS1 и/или лечения заболевания, нарушения или патологического процесса, который связан с экспрессией ALAS1.

Используемое в данном документе выражение “нарушение, связанное с экспрессией ALAS1”, “заболевание, связанное с экспрессией ALAS1", “патологический процесс, связанный с экспрессией ALAS1” или т. п. включает состояние, нарушение или заболевание, в котором экспрессия ALAS1 изменена (например, повышена), уровень одного или нескольких порфиринов изменен (например, повышен), уровень или активность одного или нескольких ферментов в пути биосинтеза гема (порфириновом пути) изменен, или другие механизмы, которые ведут к патологическим изменениям в пути биосинтезе гема. Например, iRNA, нацеленную на ген ALAS1 или ее комбинацию, можно применять для лечения состояний, в которых уровни порфирина или предшественника порфирина (например, ALA или PBG) повышены (например, определенные порфирии), или состояний, в которых имеются нарушения ферментов пути

биосинтеза гема (например, определенные порфирии). Нарушения, связанные с экспрессией ALAS1, включают, например, Х-сцепленную сидеробластическую анемию (XLSA), порфирию, обусловленную недостаточностью ALA (порфирию Досса), острую перемежающуюся порфирию (AIP), врожденную эритропоэтическую порфирию, позднюю кожную порфирию, наследственную копропорфирию (копропорфирию), вариегатную порфирию, эритропоэтическую протопорфирию (EPP) и транзиторную эритропорфирию детского возраста.

Используемое в данном документе выражение “субъект”, подлежащий лечению согласно способам, описанным в данном документе, включает человека или отличное от человека животное, например, млекопитающее. Млекопитающим может быть, например, грызун (например, крыса или мышь) или примат (например, обезьяна). Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является человек.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект страдает нарушением, связанным с экспрессией ALAS1 (например, с диагностированной порфирией или испытывал один или несколько симптомов порфирии и является носителем мутации, связанной с порфирией) или подвержен риску развития нарушения, связанного с экспрессией ALAS1 (например, субъект с семейной историей порфирии или субъект, который является носителем генетической мутации, связанной с порфирией).

Классификации порфирий, в том числе острых печеночных порфирий, описаны, например, в Balwani, M. & Desnick, R.J., *Blood*, 120(23), опубликованном online в виде Blood First Edition paper, юль 12, 102; DOI 10.1182/blood-2012-05-423186. Как описано в Balwain & Desnick, острая перемежающаяся порфирия (AIP), наследственная копропорфирия (HCP), вариегатная порфирия (VP) являются аутосомно-доминантными порфириями, а порфирия, обусловленная недостаточностью ALA-дегидратазы (ADP), является аутосомно-рецессивной. В редких случаях AIP, HCP и VP возникают как гомозиготные доминантные формы. Кроме того, существует редкая гомозиготная рецессивная форма поздней кожной порфирии (PCT), которая является единственной печеночно-кожной порфирией и также известной как гепатоэритропоэтическая порфирия. Клинические и лабораторные характеристики этих порфирий описаны ниже в таблице 11.

Таблица 11: Печеночные порфирии человека: клинические и лабораторные характеристики

Порфирия	Фермент с недостаточностью	Наследование	Основные симптомы, NV или CP	Активность фермента, % нормы	Повышенное содержание предшественников порфиринов и/или порфиринов* Эритроциты Моча Кал		
Острые печеночные порфирии							
ADP	ALA-дегидратаза	AR	NV	~5	Zn-протопорфирин	ALA, копропорфирин III	_
AIP	HMB-синтаза	AD	NV	~50	_	ALA, PBG, уропорфирин	_
HCP	COPRO-оксидаза	AD	NV и CP	~50	_	ALA, PBG, копропорфирин III	копропорфирин III
VP	PROTO-оксидаза	AD	NV и CP	~50	_	ALA, PBG, копропорфирин III	копропорфирин III, протопорфирин
Печеночно-кожные порфирии							
PCT	URO-декарбоксилаза	Спорадическая или AD	CP	<20	_	уропорфирин, порфирин-7-карбоксилат	уропорфирин, порфирин-7-карбоксилат

AR означает аутосомно-рецессивный; AD - аутосомно-доминантный; NV - нейровисцеральный; CP - кожная фоточувствительность и - не применимо.

*Повышения, которые могут быть важны для диагноза.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект страдает порфирией или подвержен риску развития порфирии, например, AIP, HCP, VP, ADP или гематоэритропоэтической порфирии.

Согласно некоторым вариантам осуществления порфирия представляет собой острую печеночную порфирию, например, острую печеночную порфирию выбирают из острой перемежающейся порфирии (AIP), наследственной копропорфирии (HCP), вариегатной порфирии (VP) и порфирии, обусловленной недостаточностью ALA-дегидратазы (ADP).

Согласно некоторым вариантам осуществления порфирия представляет собой двойную порфирию, например, по меньшей мере две формы порфирии. Согласно некоторым вариантам осуществления двойная порфирия представляет две или более форм порфирии, выбранных из острой перемежающейся порфирии (AIP), наследственной

копропорфирии (HCP), вариегатной порфирии (VP) и порфирии, обусловленной недостаточностью ALA-дегидратазы (ADP).

Согласно некоторым вариантам осуществления порфирия представляет собой гомозиготную доминатную печеночную порфирию (например, гомозиготную доминантную AIP, HCP или VP) или гепатоэритропоэтическую порфирию. Согласно вариантам осуществления порфирия представляет собой AIP, HCP, VP или гепатоэритропоэтическую порфирию или их комбинацию (например, двойную порфирию). Согласно некоторым вариантам осуществления AIP, HCP или VP является либо гетерозиготной доминантной либо гомозиготной доминантной.

Согласно вариантам осуществления субъект имеет порфирию или имеет риск развития порфирии, например, ADP, и характеризуется повышенным уровнем (например, повышенным уровнем в моче) ALA и/или копропорфирина III. Согласно вариантам осуществления субъект страдает порфирией или подвержен риску развития порфирии, например, ADP, и характеризуется повышенным уровнем Zn-протопорфирина в эритроцитах.

Согласно вариантам осуществления субъект страдает порфирией или подвержен риску развития порфирии, например, AIP, и характеризуется повышенным уровнем (например, повышенным уровнем в моче) ALA, PBG и/или уропорфирина.

Согласно вариантам осуществления субъект имеет порфирию или имеет риск развития порфирии, например, HCP, и характеризуется повышенным уровнем (например, повышенным уровнем в моче) ALA, PBG и/или копропорфирина III. Согласно вариантам осуществления субъект страдает порфирией или подвержен риску развития порфирии, например, HCP, и характеризуется повышенным уровнем (например, повышенным уровнем в кале) копропорфирина III.

Согласно вариантам осуществления субъект страдает порфирией или подвержен риску развития порфирии, например, VP, и характеризуется повышенным уровнем (например, повышенным уровнем в моче) ALA, PBG и/или копропорфирина III.

Согласно вариантам осуществления ссубъект страдает порфирией или подвержен риску развития порфирии, например, HCP, и характеризуется повышенным уровнем (например, повышенным уровнем в кале) копропорфирина III и/или протопорфирина.

Согласно вариантам осуществления субъект страдает порфирией или подвержен риску развития порфирии, например, PCT (например, гепатоэритропоэтической порфирии), и характеризуется повышенным уровнем (например, повышенным уровнем в моче) уропорфирина и/или порфирин-7-карбоксилата. Согласно вариантам осуществления ссубъект страдает порфирией или подвержен риску развития порфирии, например, PCT (например, гепатоэритропоэтической порфирии), и характеризуется повышенным уровнем (например, повышенным уровнем в кале) уропорфирина и/или порфирин-7-карбоксилата.

Мутация, связанная с порфирией, включает любую мутацию в гене, кодирующем фермент в пути биосинтеза порфирина (порфириновый путь), или гена, который изменяет экспрессию гена в пути биосинтеза гема. Согласно многим вариантам осуществления субъект несет одну или несколько мутаций в ферменте порфиринового пути (например, мутацию в ALA-дегидратазе или PBG-дезаминазе). Согласно некоторым вариантам осуществления субъект страдает острой порфирией (например, AIP, порфирией, обусловленной недостаточностью ALA-дегидратазы).

В некоторых случаях пациенты с острой печеночной порфирией (например, AIP) или пациенты, которые несут мутации, ассоциированные с острой печеночной порфирией (например, AIP), но у которых не наблюдаются симптомы, имеют повышенные уровни ALA и/или PBG по сравнению со здоровыми индивидами. См., например, Floderus, Y. et al, Clinical Chemistry, 52(4): 701-707, 2006; Sardh et al., Clinical Pharmacokinetics, 46(4): 335-349, 2007. В таких случаях уровень ALA и/или PBG может быть повышен даже в том случае, если пациента не страдает от приступа или никогда не страдал. В некоторых таких случаях у пациента, в остальном, полностью не наблюдаются симптомы. В некоторых таких случаях пациент испытывает болевые ощущения, например, нейропатическую боль, которая может представлять собой хроническую боль (например, хроническую нейропатическую боль). В некоторых случаях пациент страдает от нейропатии. В некоторых случаях пациент страдает от прогрессирующей нейропатии.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект, который подлежит лечению согласно способам, описанным в данном документе, имеет повышенный уровень порфирина или предшественника порфирина, например, ALA и/или PBG. Уровни порфирина или предшественника порфирина могут быть оценены при помощи способов,

известных из уровня техники, или способов, описанных в данном документе. Например, способы оценки уровней ALA и PBG в моче и плазме, а также уровней порфиринов в моче и плазме, раскрыты в Floderus, Y. et al, Clinical Chemistry, 52(4): 701-707, 2006; и Sardh et al., Clinical Pharmacokinetics, 46(4): 335-349, 2007; полное содержание которых тем самым включено в данный документ при помощи ссылки во всей своей полноте.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой животную модель порфирии, например, мышиную модель порфирии (например, мутантную мышь, описанную в Lindberg et al. Nature Genetics, 12: 195-199, 1996). Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является человек, например, человек, который страдает порфирией или подвержен риску развития порфирии, как описано в данном документе. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекта не страдает от острого приступа порфирии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект никогда не страдал от приступа. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент испытывает хроническую боль. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает от повреждения нервов. Согласно вариантам осуществления у субъекта наблюдаются изменения EMG и/или изменения в скорости проводимости нерва. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдаются симптомы. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект подвержен риску развития порфирии (например, имеет мутацию гена, ассоциированную с порфирией), но у него не наблюдаются симптомы. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее страдал от острого приступа, но у него не наблюдаются симптомы во время лечения.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект подвержен риску развития порфирии и получает профилактическое лечение для предупреждения развития порфирии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет повышенный уровень порфирина или предшественника порфирина, например, ALA и/или PBG. Согласно некоторым вариантам осуществления профилактическое лечение начинается в период полового созревания. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение снижает уровень (например, уровень в плазме или уровень в моче) порфирина или предшественника порфирина, например, ALA и/или PBG. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение предупреждает развитие повышенного уровня порфирина или предшественника порфирина, например, ALA и/или PBG. Согласно некоторым вариантам

осуществления лечение предупреждает развитие симптома, ассоциированного с порфирией, например, болевого ощущения или повреждения нервов, или снижает частоту или тяжесть симптомов.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень порфирина или предшественника порфирина, например, ALA или PBG, повышен, например, в образце плазмы или мочи от субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень порфирина или предшественника порфирина, например, ALA или PBG, у субъекта оценивают на основе абсолютного уровня порфирина или предшественника порфирина, например, ALA или PBG, в образце от субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень порфирина или предшественника порфирина, например, ALA или PBG, у субъекта оценивают на основе относительного уровня порфирина или предшественника порфирина, например, ALA или PBG, в образце от субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления относительный уровень представлен относительно уровня другого белка или соединения, например, уровня креатинина, в образце от субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления образец представляет собой образец мочи. Согласно некоторым вариантам осуществления образец представляет собой образец плазмы. Согласно некоторым вариантам осуществления образцом является образец кала.

Повышенный уровень порфирина или предшественника порфирина, например, ALA и/или PBG, может быть установлен, например, путем демонстрации того, что субъект имеет уровень порфирина или предшественника порфирина, например, ALA и/или PBG (например, уровень ALA и/или PBG в плазме или моче), который выше нормального значения или выше или равен нормальному значению. Врач с опытом лечения порфирий сможет определить, является ли уровень порфирина или предшественника порфирина (например, ALA и/или PBG) повышенным, например, с целью диагностирования порфирии или для определения того, подвержен ли субъект риску развития порфирии, например, субъект может иметь предрасположенность к острому приступу или к патологии, ассоциированной с порфирией, такой как, например, хроническая боль (например, нейропатическая боль) и нейропатия (например, прогрессирующая нейропатия).

Используемое в данном документе выражение “нормальное значение” относится к значению, полученному от субъекта, когда субъект не находится в состоянии заболевания, или значению, полученному от субъекта с нормальными показателями или здорового субъекта, или значению, полученному от эталонной выборки или популяции, например, группы субъектов с нормальными показателями или здоровых субъектов (например, группы субъектов, которые не несут мутацию, ассоциированную с порфирией, и/или группы субъектов, которые не испытывают симптомов, ассоциированных с порфирией).

Согласно некоторым вариантам осуществления нормальное значение представляет собой уровень до болезни у одного и того же индивида. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальное значение представляет собой уровень в эталонной выборке или популяции. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальное значение представляет среднее или медианное значение в эталонной выборке или популяции. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальное значение представляет собой значение, равное двум стандартным отклонениям выше среднего в эталонной выборке или популяции. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальное значение представляет собой значение, которое равно 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5 или 5 стандартным отклонениям выше среднего в эталонной выборке или популяции.

Согласно некоторым вариантам осуществления, где субъект имеет повышенный уровень порфирина или предшественника порфирина, например, ALA и/или PBG, субъект имеет уровень ALA и/или PBG, который по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% выше нормального значения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет уровень порфирина или предшественника порфирина, например, ALA и/или PBG, который по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз выше нормального значения.

Согласно некоторым вариантам осуществления нормальное значение соответствует верхнему пределу нормального диапазона значений. Используемый в данном документе “верхний предел нормального диапазона значений” относится к уровню, который представляет собой верхний предел 95% доверительного интервала для эталонной выборки или популяции, например, группы индивидов с нормальными показателями (например, дикого типа) или здоровых индивидов, например, индивидов, которые не несут генетическую мутацию, ассоциированную с порфирией, и/или индивидов, которые

не страдают порфирией. Соответственно, нижний предел нормального диапазона значений относится к уровню, который представляет собой нижний предел того же 95% доверительного интервала.

Согласно некоторым вариантам осуществления, где субъект имеет повышенный уровень, например, уровень в плазме или уровень в моче, порфирина или предшественника порфирина, например, ALA или PBG, этот уровень выше или равен 2-кратному, 3-кратному, 4-кратному или 5-кратному уровню относительно нормального значения, например, верхнего предела нормального диапазона значений. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет уровень порфирина или предшественника порфирина, например, ALA или PBG, в моче, который составляет выше 4-кратного уровня относительно верхнего предела нормального диапазона значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления нормальное значение представляет собой значение, представленное в Floderus, Y. et al, Clinical Chemistry, 52(4): 701-707, 2006 или Sardh et al., Clinical Pharmacokinetics, 46(4): 335-349, 2007. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальное значение представляет собой значение, представленное в таблице 1 Sardh et al.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является человек, и субъект имеет уровень PBG в моче, который выше или равен 4,8 ммоль/моль креатинина. Согласно определенным вариантам осуществления субъектом является человек, и субъект имеет уровень PBG в моче, который выше, или выше или равен 3, 4, 5, 6, 7 или 8 ммоль/моль креатинина.

Согласно вариантам осуществления нормальное значение для PBG в плазме составляет 0,12 мкмоль/л. Согласно вариантам осуществления субъектом является человека, и субъект имеет уровень PBG в плазме, который выше, или выше или равен 0,10 мкмоль/л, 0,12 мкмоль/л, 0,24 мкмоль/л, 0,36 мкмоль/л, 0,48 мкмоль/л или 0,60 мкмоль/л. Согласно вариантам осуществления субъектом является человек, и субъект имеет уровень PBG в плазме, который выше, или выше или равен 0,48 мкмоль/л.

Согласно вариантам осуществления нормальное значение для PBG в моче составляет 1,2 ммоль/моль креатинина. Согласно вариантам осуществления субъектом является человек, и субъект имеет уровень PBG в моче, который выше, или выше или равен 1,0 ммоль/моль креатинина, 1,2 ммоль/моль креатинина, 2,4 ммоль/моль

креатинина, 3,6 ммоль/моль креатинина, 4,8 ммоль/моль креатинина или 6,0 ммоль/моль креатинина. Согласно вариантам осуществления субъектом является человек, и субъект имеет уровень PBG в моче, который выше, или выше или равен 4,8 ммоль/моль креатинина.

Согласно вариантам осуществления нормальное значение для ALA в плазме составляет 0,12 мкмоль/л. Согласно вариантам осуществления субъектом является человек, и субъект имеет уровень ALA в плазме, который выше, или выше или равен 0.10 мкмоль/л, 0,12 мкмоль/л, 0,24 мкмоль/л, 0,36 мкмоль/л, 0,48 мкмоль/л или 0,60 мкмоль/л. Согласно вариантам осуществления субъектом является человек, и субъект имеет уровень ALA в плазме, который выше, или выше или равен 0,48 мкмоль/л.

Согласно вариантам осуществления нормальное значение для ALA в моче составляет 3,1 ммоль/моль креатинина. Согласно вариантам осуществления субъектом является человек, и субъект имеет уровень ALA в моче, который выше, или выше или равен 2,5 ммоль/моль креатинина, 3,1 ммоль/моль креатинина, 6,2 ммоль/моль креатинина, 9,3 ммоль/моль креатинина, 12,4 ммоль/моль креатинина или 15,5 ммоль/моль креатинина.

Согласно вариантам осуществления нормальное значение для порфирина в плазме составляет 10 нмоль/л. Согласно вариантам осуществления субъектом является человек, и субъект имеет уровень порфирина в плазме, который выше, или выше или равен 10 нмоль/л. Согласно вариантам осуществления субъектом является человек, и субъект имеет уровень порфирина в плазме, который выше, или выше или равен 8, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 нмоль/л. Субъектом является человек, и субъект имеет уровень порфирина в плазме, который выше, или выше или равен 40 нмоль/л. Согласно вариантам осуществления нормальное значение для порфирина в моче составляет 25 мкмоль/моль креатинина. Согласно вариантам осуществления субъектом является человек, и субъект имеет уровень порфирина в моче, который выше, или выше или равен 25 мкмоль/моль креатинина. Согласно вариантам осуществления субъектом является человек, и субъект имеет уровень порфирина в моче, который выше или равен 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80 мкмоль/моль креатинина.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет уровень, например, уровень в плазме или уровень в моче, порфирина или предшественника порфирина,

например, ALA или PBG, который выше, чем уровень 99% индивидов в выборке здоровых индивидов.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет уровень, например, уровень в плазме или уровень в моче, ALA или PBG, который выше на два стандартных отклонения среднего уровня в выборке здоровых индивидов.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет уровень ALA в моче, который составляет 1,6 или более кратный уровень относительно среднего уровня у субъекта с нормальными показателями (например, субъекта, который не несет мутацию, ассоциированную с порфирией). Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет уровень ALA в плазме, который составляет 2- или 3-кратный уровень относительно среднего уровня у субъекта с нормальными показателями. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет уровень PBG в моче, который составляет четыре или более кратный уровень относительно среднего уровня у субъекта с нормальными показателями. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет уровень PBG в плазме, который составляет четыре или более кратный уровень относительно среднего уровня у субъекта с нормальными показателями.

Согласно некоторым вариантам осуществления способ является эффективным для снижения уровня порфирина или предшественника порфирина, например, ALA и/или PBG. Согласно вариантам осуществления способ является эффективным для получения заранее определенного снижения повышенного уровня порфирина или предшественника порфирина, например, ALA или PBG. Согласно некоторым вариантам осуществления заранее определенное снижение представляет собой снижение по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40% или 50%. Согласно некоторым вариантам осуществления заранее определенное снижение представляет собой снижение, которое эффективно для предупреждения или облегчения симптомов, например, болевых ощущений или рецидивирующих приступов.

Согласно некоторым вариантам осуществления заранее определенное снижение представляет собой снижение, которое составляет по меньшей мере 1, 2, 3 или более стандартных отклонений, где стандартное отклонение определяют на основе значений из эталонной выборки, например, эталонной выборки, описанной в данном документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления заранее определенное снижение представляет собой снижение, которое доводит уровень порфирина или предшественника порфирина до уровня, который меньше нормального значения, или до уровня, который меньше или равен нормальному значению (например, нормальному значению, описанному в данном документе).

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект, который подлежит лечению согласно описанным способам, испытывает болевые ощущения, например, хроническую боль. Согласно некоторым вариантам осуществления страдает порфирией или подвержен риску развития порфирии, например, острой печеночной порфирии, например, AIP. Согласно вариантам осуществления способ является эффективным для лечения болевых ощущений, например, путем уменьшения тяжести болевых ощущений или излечения болевых ощущений. Согласно вариантам осуществления способ является эффективным для снижения или предупреждения повреждения нервов.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект, который подлежит лечению согласно способам, описанным в данном документе, (a) имеет повышенный уровень ALA и/или PBG, и (b) испытывает болевые ощущения, например, хроническую боль. Согласно вариантам осуществления способ является эффективным для снижения повышенного уровня ALA и/или PBG, и/или для лечения болевых ощущений, например, путем уменьшения тяжести болевых ощущений или излечения болевых ощущений.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является животное, которое служит в качестве модели нарушения, связанного с экспрессией ALAS1.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является животное, которое служит в качестве модели порфирии (*например*, генетически модифицированное животное с одним или несколькими мутациями). Согласно некоторым вариантам осуществления порфирия представляет собой AIP, и субъектом является животная модель AIP. Согласно одному такому варианту осуществления субъектом является генетически модифицированная мышь, которая характеризуется недостаточностью порфобилиногендезаминазы, например, такая как мышь, описанная в Lindberg *et al.*, *Nature Genetics*, 12:195-199, 1996, или гомозиготная мышь R167Q, описанная в Yasuda, M., Yu, C. Zhang, J., Clavero, S., Edelmann, W., Gan, L., Phillips, J.D., & Desnick, R.J. Acute

intermittent porphyria: A severely affected knock-in mouse that mimics the human homozygous dominant phenotype. (резюме презентации, представленной 14 октября 2011 года в Американском обществе генетики человека; № 1308F в программе; доступно он-лайн с 4 апреля 2012 года на ichg2011.org/cgi-bin/showdetail.pl?absno=21167); оба из этих источников тем самым включены в данный документ во всей своей полноте. Были получены несколько моделей с нокином для обеспечения мутаций, вызывающих гомозиготную доминантную AIP у человека. Используемые мутации включают, *например*, R167Q, R173Q и R173W в PBG-дезаминазе. Жизнеспособные гомозиготы включали R167Q/R176Q и R167Q/R173Q, обе которые проявляют постоянно повышенные уровни ALA и PBG, аналогичные фенотипу при гомозиготной доминантной AIP человека; согласно некоторым вариантам осуществления субъект является такой жизнеспособной мышиной моделью гомозиготной AIP.

Согласно одному варианту осуществления субъект, который подлежит лечению согласно методам, описанным в данном документе (*например*, субъект-человек или пациент-человек), подвержен риску развития нарушения, связанного с экспрессией ALAS1, или у него диагностировано нарушение, связанное с экспрессией ALAS1, например, порфирия. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является субъект, который испытывал один или несколько острых приступов с одним или несколькими симптомами порфирии. Согласно другим вариантам осуществления субъектом является субъект, который хронически испытывал один или несколько симптомов порфирии (например, болевые ощущения, например, нейропатическую боль, и/или нейропатию, например, прогрессирующую нейропатию). Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет генетическое изменение (например, мутацию), описанное в данном документе, но, в остальном, у него не наблюдаются симптомы. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению препаратом на основе гема (например, гемином, аргинатом гема или гемальбумином), описанным в данном документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект (*например*, субъект с порфирией, такой как, *например*, AIP), который подлежит лечению согласно способам, описанным в данном документе, недавно испытывал или в настоящее время испытывает продром. Согласно некоторым таким вариантам осуществления субъекту вводят

комбинированное лечение, например, iRNA, описанную в данном документе, и один или несколько дополнительных лекарственных препаратов, которые, как известно, являются эффективными против порфирии (*например*, глюкоза и/или препарат на основе гема, такой как гемин, описанный в данном документе) или ассоциированных с ней симптомов.

Согласно одному варианту осуществления iRNA, описанную в данном документе, вводят в комбинации с глюкозой или декстрозой. Например, может предусматриваться внутривенное введение 10-20% декстрозы в физиологическом растворе. Как правило, если вводится глюкоза, по меньшей мере 300 г 10% глюкозы вводят внутривенно ежедневно. iRNA (например, iRNA в составе LNP) можно также вводить внутривенно, как часть той же инфузии, которую используют для введения глюкозы или декстрозы, или в виде отдельной инфузии, которую вводят до, одновременно или после введения глюкозы или декстрозы. Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA вводят при помощи другого пути введения (*например*, подкожно). Согласно еще одному варианту осуществления iRNA вводят в комбинации с полным парентеральным питанием. iRNA можно вводить до, одновременно или после введения полного парентерального питания.

Согласно одному варианту осуществления iRNA вводят в комбинации с препаратом на основе гема (*например*, гемином, аргинатом гема или гемальбумином). Согласно дополнительному варианту осуществления iRNA вводят в комбинации с препаратом на основе гема и глюкозой, препаратом на основе гема и декстрозой или препаратом на основе гема и полным парентеральным питанием.

Используемое в данном документе выражение “продром” предусматривает любой симптом, который отдельный субъект испытывал заранее, непосредственно перед развитием острого приступа. Типичные симптомы продрома включают, например, боль в животе, тошноту, головные боли, психологические симптомы (например, тревожность), возбужденное состояние и/или бессонницу. Согласно некоторым вариантам осуществления во время продрома субъект испытывает болевые ощущения (например, боль в животе и/или головную боль). Согласно некоторым вариантам осуществления во время продрома субъект испытывает тошноту. Согласно некоторым вариантам осуществления во время продрома субъект испытывает психологические симптомы (например, тревожность). Согласно некоторым вариантам осуществления во время продрома субъект становится возбужденным и /или страдает от бессонницы.

Острый “приступ” порфирии включает проявление одного или нескольких симптомов порфирии, как правило, у пациента, который имеет мутацию, ассоциированную с порфирией (*например*, мутацию в гене, который кодирует фермент в порфириновом пути).

Согласно определенным вариантам осуществления введение iRNA ALAS1 приводит к снижению уровня одного или нескольких порфиринов или предшественников порфиринов, описанных в данном документе (*например,* ALA и/или PBG). Снижение может измерять относительно соответствующего контрольного или нормального значения. Например, снижение уровня одного или нескольких порфиринов или предшественников порфиринов можно установить у отдельного субъекта, *например*, как снижение по меньшей мере на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или более по сравнению с уровнем, который наблюдался до лечения (*например,* непосредственно перед лечением). Снижение уровня предшественника порфирина, порфирина или метаболита порфирина можно измерять при помощи любого способа, известного из уровня техники. Например, уровень PBG и/или ALA в моче или плазме можно оценивать при помощи теста Уотсона-Шварца, ионообменной хроматографии или высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии. См., *например*, Thunell (1993).

Согласно некоторым вариантам осуществления введение siRNA ALAS1 является эффективным для снижения уровня ALA и/или PBG у субъекта. Уровень ALA или PBG у субъекта можно оценивать, например, на основе абсолютного уровня ALA или PBG, или на основе относительного уровня ALA или PBG (например, относительно уровня другого белка или соединения, например, уровня креатинина) в образце от субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления образец представляет собой образец мочи. Согласно некоторым вариантам осуществления образец представляет собой образец плазмы.

Согласно определенным вариантам осуществления iRNA, которая нацелена на ALAS1, вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными лекарственными препаратами, *например*, другим препаратом, который, как известно, является эффективным в лечении порфирии или симптомов порфирии. Например, другим лекарственным препаратом может быть глюкоза (*например*, IV глюкоза) или препарат на основе гема (*например*, гемин, аргинат гема или гемальбумин). Дополнительный

лекарственный препарат(ы) можно вводить до, после или одновременно с введением iRNA.

iRNA и дополнительное терапевтическое средство можно вводить в комбинации в одной и той же композиции, *например*, внутривенно, или дополнительное терапевтическое средство можно вводить как часть отдельной композиции или другим способом, описанным в данном документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение iRNA или введение iRNA в комбинации с одним или несколькими дополнительными лекарственными препаратами (*например*, глюкозой, декстрозой и т.п.), снижает частоту острых приступов (например, путем предупреждения острых приступов так, что они больше не возникают, или путем снижения числа приступов, которые возникают в определенный период времени, например, меньшее число приступов возникает за год). Согласно некоторым таким вариантам осуществления iRNA вводят согласно схеме дозирования с регулярными интервалами, *например*, ежедневно, еженедельно, раз в две недели или раз в месяц.

Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA вводят после острого приступа порфирии. Согласно некоторым таким вариантам осуществления iRNA находится в композиции, например, композиции, содержащей липидный состав, например состав LNP.

Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA вводят во время острого приступа порфирии. Согласно некоторым таким вариантам осуществления iRNA находится в композиции, например, композиции, содержащей липидный состав (например, состав LNP), или композиции, содержащей конъюгат GalNAc.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение siRNA ALAS1 является эффективным для снижения тяжести приступа (например, путем облегчения одного или нескольких признаков или симптомов, ассоциированных с приступом). Согласно некоторым вариантам осуществления введение siRNA ALAS1 является эффективным для сокращения продолжительности приступа. Согласно некоторым вариантам осуществления введение siRNA ALAS1 является эффективным для прекращения приступа. Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA вводят профилактически для предупреждения острого приступа порфирии. Согласно некоторым таким вариантам осуществления iRNA находится в форме конъюгата GalNAc, например, в композиции, содержащей конъюгат

GalNAc. Согласно некоторым вариантам осуществления профилактическое введение выполняют до, во время или после воздействия или возникновения провоцирующего фактора. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект подвержен риску развития порфирии.

Согласно некоторым вариантам осуществления siRNA вводят во время продрома. Согласно некоторым вариантам осуществления продром характеризуется болевыми ощущениями (например, головной болью и/или болью в животе), тошнотой, психологическими симптомами (например, тревожностью), возбужденным состоянием и/или бессонницей.

Согласно некоторым вариантам осуществления siRNA вводят во время определенной фазы менструального цикла, например, во время лютеиновой фазы.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение siRNA ALAS1 является эффективным для предупреждения приступов (например, рецидивирующих приступов, которые ассоциированы с продромом и/или с провоцирующим фактором, например, с определенной фазой менструального цикла, например, лютеиновой фазой). Согласно некоторым вариантам осуществления введение siRNA ALAS1 является эффективным для снижения частоты приступов. Согласно вариантам осуществления введение siRNA ALAS1 является эффективным для снижения тяжести приступа (например, путем облегчения одного или нескольких признаков или симптомов, ассоциированных с приступом). Согласно некоторым вариантам осуществления введение siRNA ALAS1 является эффективным для сокращения продолжительности приступа. Согласно некоторым вариантам осуществления введение siRNA ALAS1 является эффективным для прекращения приступа.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение siRNA ALAS1 является эффективным для предупреждения или снижения частоты или тяжести болевых ощущений, например, нейропатической боли.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение siRNA ALAS1 является эффективным для предупреждения или снижения частоты или тяжести нейропатии.

Эффекты введения siRNA ALAS1 могут быть установлены, например, путем сравнения с соответствующим контролем. Например, снижение частоты острых

приступов, а также снижение уровня одного или нескольких порфиринов или предшественников порфиринов у группы пациентов с AIP может быть установлено, например, как пониженная частота по сравнению с соответствующей контрольной группой. Контрольная группа (например, группа из подобных индивидов или та же группа индивидов в перекрестном исследовании) может включать, например, популяцию, не получавшую лечения, популяцию, которую лечили при помощи традиционного лекарственного препарата от порфирии (*например*, традиционный лекарственный препарат от AIP может включать глюкозу, гемин или оба); популяцию, которую лечили при помощи плацебо или нецелевой iRNA, необязательно в комбинации с одним или несколькими традиционными лекарственными препаратами от порфирии (*например*, глюкозой, *например*, IV глюкозой) и т.п.

Используемое в данном документе выражение “подверженный риску” развития порфирии включает субъекта со случаями заболевания порфирией в семье и/или одним или несколькими рецидивирующими или хроническими симптомами порфирии в анамнезе, и/или субъекта, который имеет генетическое изменение (например, мутацию) в гене, кодирующем фермент в рамках пути биосинтеза гема, и субъекта, который имеет генетическое изменение, например, мутацию, которая, как известно, ассоциирована с порфирией.

Согласно вариантам осуществления изменение, например мутация, способствует восприимчивости индивида к острому приступу (например, при воздействии провоцирующего фактора, например, лекарственного средства, пребывания на диете или другого провоцирующего фактора, например, провоцирующего фактора, раскрытого в данном документе). Согласно вариантам осуществления изменение, например мутация, ассоциировано с повышенными уровнями порфирина или предшественника порфирина (например, ALA и/или PBG). Согласно вариантам осуществления изменение, например мутация, ассоциировано с хронической болью (например, хронической нейропатической болью) и/или нейропатией (например, прогрессирующей нейропатией). Согласно вариантам осуществления изменение, например мутация, ассоциировано с изменениями EMG и/или скорости проводимости нервов.

Согласно вариантам осуществления изменение представляет собой мутацию в гене ALAS1. Согласно вариантам осуществления изменение представляет собой мутацию в

промоторе гена ALAS1 или в участках, расположенных выше или ниже гена ALAS1. Согласно вариантам осуществления изменение представляет собой мутацию в факторах транскрипции или других генах, которые взаимодействуют с ALAS1. Согласно вариантам осуществления изменение представляет собой изменение, например мутацию, в гене, который кодирует фермент в рамках пути биосинтеза гема.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет генетическое изменение, описанное в данном документе (например, генетическую мутацию, которая, как известно, ассоциирована с порфирией). Согласно некоторым таким вариантам осуществления субъект имеет повышенный уровень (например, уровень в моче или плазме) ALA и/или PBG. Согласно некоторым таким вариантам осуществления субъект не имеет повышенный уровень ALA и/или PBG. Согласно вариантам осуществления субъект имеет генетическое изменение, описанное в данном документе, и имеет другие симптомы, например, хроническую боль, изменения EMG, изменения скорости проводимости нервов и/или другие симптомы, ассоциированные с порфирией. Согласно вариантам осуществления субъект имеет генетическое изменение, но не испытывает острых приступов.

Согласно вариантам осуществления субъект имеет мутацию, ассоциированную с AIP, HCP, VP или ADP.

Согласно некоторым вариантам осуществления порфирия представляет собой AIP. Согласно некоторым таким вариантам осуществления субъект имеет изменение, например, по меньшей мере одну мутацию, в гене PBG-дезаминазы. Многие мутации PBG-дезаминазы известны из уровня техники, например, описанные в Hrdinka, M. *et al.* Physiological Research, 55 (Suppl 2):S119-136 (2006). Согласно некоторым вариантам осуществления субъект является гетерозиготным по мутации PBG-дезаминазы. Согласно другим вариантам осуществления субъект является гомозиготным по мутации PBG-дезаминазы. Гомозиготный субъект может иметь две идентичные мутации или две различные мутации в гене PBG-дезаминазы.

Согласно некоторым вариантам осуществления порфирия представляет собой HCP. Согласно некоторым таким вариантам осуществления субъект имеет изменение,

например, по меньшей мере одну мутацию, в гене, который кодирует фермент копропорфириноген III оксидазу.

Согласно некоторым вариантам осуществления порфирия представляет собой VP. Согласно некоторым таким вариантам осуществления субъект имеет изменение, например, по меньшей мере одну мутацию, в гене, который кодирует протопорфириногеноксидазу.

Согласно вариантам осуществления порфирия представляет собой ADP, например, аутосомно-рецессивную ADP. Согласно некоторым таким вариантам осуществления субъект имеет изменение, например, по меньшей мере одну мутацию, в гене, который кодирует ALA-дегидратазу.

Способы лечения, представленные в данном документе, могут служить для облегчения одного или нескольких симптомов, ассоциированных с порфирией, снижения частоты приступов, ассоциированных с порфирией, снижения вероятности того, что приступ, состоящий из одного или нескольких симптомов, ассоциированных с порфирией, возникнет при воздействии провоцирующего фактора, и/или снижения риска развития состояний, ассоциированных с порфирией (*например*, нейропатии (например, прогрессирующей нейропатии), гепатоцеллюлярного рака). Кроме того, способы, представленные в данном документе, могут служить для снижения уровня одного или нескольких предшественников порфиринов, порфиринов и/или связанных продуктов или метаболитов порфирина. Уровень предшественника порфирина или порфирина можно измерять в любом биологическом образце, таком как, *например*, моча, кровь, кал, спинномозговая жидкость или образец ткани. Образец может находиться в субъекте или может быть получен или выделен из субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления порфирия представляет собой AIP, а уровень PBG и/или ALA снижен. Согласно некоторым вариантам осуществления продукт или метаболит порфирина представляет собой порфобилин, порфобилиноген или уропорфирин. Снижение уровня продукта или метаболита порфирина можно измерять при помощи любого способа, известного из уровня техники. Например, уровень PBG и/или ALA в моче или плазме можно оценивать при помощи теста Уотсона-Шварца, ионообменной хроматографии или высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии. См., *например*, Thunell (1993).

Способы, описанные в данном документе, могут также служить для снижения хронически повышенных уровней предшественников порфиринов (например, ALA и/или PBG) у субъектов, страдающих порфирией (например, острой печеночной порфирией, например, AIP) или подверженных риску развития порфирии. Способы оценки уровней (например, хронически повышенных уровней) предшественников порфиринов в плазме и моче включают, например, HPLC-масс-спектрометрию и ионообменную хроматографию. Уровни предшественников порфиринов можно выражать в виде уровня относительно другого белка или соединения, например, креатинина. См., например, Floderus, Y. et al, Clinical Chemistry, 52(4): 701-707, 2006; Sardh et al., Clinical Pharmacokinetics, 46(4): 335-349, 2007.

Используемое в данном документе выражение "провоцирующий фактор" относится к эндогенному или экзогенному фактору, который может индуцировать острый приступ, состоящий из одного или нескольких симптомов, ассоциированных с порфирией. Провоцирующие факторы включают голодание (или другие формы пониженной или недостаточной калорийности потребляемой пищи вследствие жестких диет, занятий спортом, связанных с длинными дистанциями и т. д.), формы стресса, связанные с метаболизмом (например, инфекции, оперативное вмешательство, международные авиаперелеты и психологический стресс), эндогенные гормоны (например, прогестерон), курение сигарет, жирорастворимые чужеродные химические соединения (в том числе, например, химические соединения, присутствующие в табачном дыме, определенные лекарственные средства рецептурного отпуска, органические растворители, биоциды, соединения в алкогольных напитках), эндокринные факторы (например, половые гормоны (женщины могут испытывать обострения болезни во время менструального периода), синтетические эстрогены, прогестероны, стимуляторы овуляции и гормональная заместительная терапия). См., например, Thunell (1993). Распространенные провоцирующие факторы включают лекарственные средства, индуцирующие цитохром P450, и фенобарбитал.

Симптомы, ассоциированные с порфирией, могут включать боль или спазмы в животе, головные боли, эффекты, вызванные патологиями нервной системы, и светочувствительность, вызывающую появление сыпи, образование волдырей и рубцов на коже (фотодерматит). Согласно определенным вариантам осуществления порфирия

представляет собой AIP. Симптомы AIP включают симптомы, связанные с желудочно-кишечным трактом (*например,* сильная и плохо локализуемая боль в животе, тошнота/рвота, запор, диарея, непроходимость кишечника), симптомы, связанные с мочевой системой (дизурия, задержка мочеиспускания/недержание мочи или темная моча), неврологические симптомы (*например*, сенсорная нейропатия, моторная нейропатия (например, поражающая черепные нервы и/или приводящая к слабости мышц в руках или ногах), судороги, нейропатическую боль, прогрессирующую нейропатию, головные боли, нейропсихиатрические симптомы (*например*, спутанность сознания, тревожность, возбуждение, галлюцинация, истерия, делирий, апатия, депрессия, фобии, психоз, бессонница, сонливость, кома), вовлечение автономной нервной системы (приводящее, *например*, к симптомам, связанным с сердечно-сосудистой системой, таким как тахикардия, гипертензия и/или аритмии, а также другим симптомам, таким как, *например*, повышенные уровни катехоламинов в крови, потение, возбужденность и/или тремор), обезвоживание и нарушения баланса электролитов.

Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA, нацеленную на ALAS1, вводят вместе (*например*, до, после или одновременно) с другим лекарственным препаратом, который может служить для ослабления одного или нескольких из упомянутых выше симптомов. Например, боль в животе можно лечить, *например*, наркотическими анальгетиками, судороги можно лечить, *например*, противосудорожными препаратами, тошноту/рвоту можно лечить, *например*, фенотиазинами, и тахикардию/гипертензию можно лечить, *например*, бета-блокаторами.

Выражение “снижать” (или “повышать”), как предполагается, относится к измеряемому изменению, например, статистически значимому изменению. Изменение может составлять, например, изменение (*например*, снижение (или повышение) относительно нормального значения, *например*, эталонной величины, где iRNA не вводят) по меньшей мере на 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или более.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению iRNA или фармацевтической композиции на ее основе, *например*, для лечения нарушения, связанного с экспрессией ALAS1, в комбинации с другими фармацевтическими препаратами и/или другими терапевтическими способами, *например*, с известными фармацевтическими препаратами и/или известными терапевтическими способами, такими

как, например, применяемые в настоящее время для лечения нарушения. Согласно одному варианту осуществления iRNA или фармацевтическую композицию на ее основе можно вводить совместно с препаратом на основе гема (*например*, гемином, аргинатом гема или гемальбумином, описанными в данном документе) и/или совместно с внутривенными инфузиями глюкозы. Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA или фармацевтическую композицию на ее основе применяют профилактически, *например*, для предупреждения или облегчения симптомов прогнозируемого приступа острой порфирии. Профилактическое применение может планироваться по времени в соответствии с воздействием или прогнозируемым воздействием провоцирующего фактора на субъекта. Описанный в данном документе провоцирующий фактор может представлять собой любой эндогенный или экзогенный фактор, который, как известно, провоцирует острый приступ. Например, предменструальная фаза представляет собой эндогенный провоцирующий фактор, а лекарственное средство, провоцирующее цитохром P450, представляет собой экзогенный провоцирующий фактор.

Количество, эффективное для лечения нарушения, связанного с экспрессией ALAS1 (например, порфирии, такой как AIP), зависит от типа нарушения, подлежащего лечению, тяжести симптомов, субъекта, который подлежит лечению, пола, возраста и общего состоянии субъекта, способа введения и т.д. Для каждого отдельно взятого случая соответствующее “эффективное количество” может определить специалист в данной области с помощью стандартного проведения экспериментов. Контролирование эффективности лечения или предупреждения путем измерения любого из таких показателей или любой комбинации показателей относится к компетенции специалиста в данной области. Применительно к введению iRNA, нацеленной на ALAS1, или фармацевтической композиции на ее основе выражение “эффективный против” нарушения, связанного с экспрессией ALAS1, указывает, что введение способом, принятым в клинической практике, приводит к благоприятному эффекту, например, для отдельного пациента или по меньшей мере для части пациентов, например, статистически значимой части пациентов. Благоприятные эффекты включают, например, предупреждение или снижение симптомов, или другие эффекты. Например, благоприятные эффекты включают, например, улучшение (например, снижение тяжести или частоты) симптомов, снижение тяжести или частоты приступов, сниженный риск

развития сопутствующего заболевания (например, нейропатии (например, прогрессирующей нейропатии), гепатоцеллюлярного рака), повышенную способность переносить провоцирующий фактор, улучшение качества жизни, снижение экспрессии ALAS1, снижение уровня (например, уровня в плазме или моче) порфирина или предшественника порфирина (например, ALA и/или PBG) или другой эффект, как правило, расцениваемый как положительный лечащими врачами, хорошо осведомленными в лечении определенного типа нарушения.

Эффект лечения или предупреждения является очевидным, когда наблюдается улучшение, например, статистически значимое улучшение, одного или нескольких показателей болезненного состояния, или когда отсутствует усугубление или развитие симптомов в тех случаях, когда, при иных обстоятельствах, они прогнозировались. В качестве примера, положительное изменение измеряемого показателя заболевания по меньшей мере на 10%, *например*, по меньшей мере на 20%, 30%, 40%, 50% или более, может служить признаком эффективного лечения. Об эффективности данного лекарственного средства на основе iRNA или состава с таким лекарственным средством можно также судить при помощи экспериментальной животной модели данного заболевания, которая известна из уровня техники. При использовании экспериментальной животной модели эффективность лечения подтверждается, когда наблюдают статистически значимое снижение маркера (например, ALA или PBG в плазме или моче) или ослабление симптома.

Пациентам можно вводить терапевтическое количество iRNA. Терапевтическое количество может составлять, например, 0,05-50 мг/кг. Например, терапевтическое количество может составлять 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,5, 2,0 или 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг/кг dsRNA.

Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA составлена в виде липидного состава, например, состава LNP, описанного в данном документе. Согласно некоторым таким вариантам осуществления терапевтическое количество может составлять 0,05-5 мг/кг, например, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 или 5,0 мг/кг dsRNA. Согласно некоторым вариантам осуществления липидный состав, например, состав LNP, вводят внутривенно.

Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA вводят путем внутривенной инфузии в течение определенного периода времени, как, например, в течение периода 5 минут, 10 минут, 15 минут, 20 минут или 25 минут.

Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA находится в форме конъюгата GalNAc, описанного в данном документе. Согласно некоторым таким вариантам осуществления терапевтическое количество может составлять 0,5-50 мг, например, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг/кг dsRNA. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат GalNAc вводят подкожно.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение повторяют, например, регулярно, как, например, ежедневно, раз в две недели (*т. е.* каждые две недели) в течение одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев или дольше. После осуществления схемы первичного лечения лекарственные препараты 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.

Согласно некоторым вариантам осуществления средство на основе iRNA вводят двумя или более дозами. Согласно некоторым вариантам осуществления число или величина последующих доз зависят от достижения необходимого эффекта, *например*, подавления гена ALAS, снижения уровня порфирина или предшественника порфирина (например, ALA и/или PBG), или достижения терапевтического или профилактического эффекта, *например*, снижения или предупреждения одного или нескольких симптомов, ассциированных с порфирией (например, болевых ощущений, например, нейропатической боли), и/или предупреждения приступов или снижения частоты и/или тяжести приступов, ассоциированных с порфирией.

Согласно некоторым вариантам осуществления средство на основе iRNA вводят в соответствии со схемой. Например, средство на основе iRNA можно вводить раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю или пять раз в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления схема предусматривает введения с равными интервалами, например, ежечасно, каждые четыре часа, каждые шесть часов, каждые восемь часов, каждые двенадцать часов, ежедневно, каждые 2 дня, каждые 3 дня,

каждые 4 дня, каждые 5 дней, еженедельно, раз в две недели или раз в месяц. Согласно вариантам осуществления средство на основе iRNA вводят еженедельно или раз в две недели для достижения необходимого эффекта, например, снижения уровня ALA и/или PBG, уменьшения болевых ощущений и/или предупреждения острых приступов.

Согласно вариантам осуществления схема предусматривает введения с небольшими интервалами с последующим более длительным периодом времени, в течение которого средство не вводят. Например, схема может предусматривать первоначальный набор доз, которые вводят за относительно короткий период времени (например, приблизительно каждые 6 часов, приблизительно каждые 12 часов, приблизительно каждые 24 часа, приблизительно каждые 48 часов или приблизительно каждые 72 часа) с последующим более длительным периодом времени (например, приблизительно 1 неделя, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 7 недель или приблизительно 8 недель), в течение которого средство на основе iRNA не вводят. Согласно одному варианту осуществления средство на основе iRNA первоначально вводят ежечасно, а впоследствии вводят с более длительными интервалами (например, ежедневно, еженедельно, раз в две недели или раз в месяц). Согласно другому варианту осуществления средство на основе iRNA первоначально вводят ежедневно, а впоследствии вводят с более длительными интервалами (например, еженедельно, раз в две недели или раз в месяц). Согласно определенным вариантам осуществления более длительный интервал увеличивается со временем, или его определяют на основе достижения необходимого эффекта. Согласно конкретному варианту осуществления средство на основе iRNA вводят один раз в день в течение острого приступа с последующим еженедельным введением доз, начиная с восьмого дня введения. Согласно другому конкретному варианту осуществления средство на основе iRNA вводят через день в течение первой недели с последующим еженедельным введением доз, начиная с восьмого дня введения.

Согласно одному варианту осуществления средство на основе iRNA вводят для предупреждения или снижения тяжести или частоты рецидивирующих приступов,

например, циклических приступов, ассоциированных с провоцирующим фактором. Согласно некоторым вариантам осуществления провоцирующим фактором является менструальный цикл. Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA вводят периодически, например, через равные промежутки для предупреждения или снижения тяжести или частоты рецидивирующих приступов, например, циклических приступов, ассоциированных с провоцирующим фактором, например, менструальным циклом, например, определенной фазой менструального цикла, например, лютеиновой фазой. Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA вводят во время определенной фазы менструального цикла или на основе уровней гормонов у пациента, получающего лечение (например, на основе уровней гормонов, которые ассоциированы с определенной фазой менструального цикла). Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA вводят в один или несколько определенных дней менструального цикла, например, в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й, 6-й, 7-й, 8-й, 9-й, 10-й, 11-й, 12-й, 13-й, 14-й, 15-й, 16-й, 17-й, 18-й, 19-й, 20-й, 21-й, 22-й, 23-й, 24-й, 25-й, 26-й, 27-й день или в 28-й день (или более поздний день для субъектов, которые имеют более длинный менструальный цикл). Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA вводят во время лютеиновой фазы, например, в один или несколько дней между 14-м - 28-м днями менструального цикла (или позже у субъектов, которые имеют менструальный цикл, который составляет более 28 дней). Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта оценивают время наступления овуляции (например, с помощью анализа крови или мочи, который определяет гормон, ассоциированный с овуляцией, например, LH) и iRNA вводят через заранее определенный интервал после овуляции. Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA вводят непосредственно после овуляции. Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA вводят через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 дней после овуляции. Любую из этих схем необязательно можно повторять в течение одного или нескольких циклов. Число циклов может зависеть от достижения необходимого эффекта, *например* подавления гена ALAS1 и/или достижения терапевтического или профилактического эффекта, *например,* снижения или предупреждения одного или нескольких симптомов, ассоциированных с порфирией, снижения частоты приступов, ассоциированных с порфирией.

Согласно некоторым вариантам осуществления вводят первоначальную дозу средства на основе iRNA и проверяют уровень ALA или PBG, например, через 1-48 часов, например, 2, 4, 8, 12 или 24 часа, после введения первоначальной дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления, если уровень ALA и/или PBG снизился (например, с достижением заранее определенного снижения, например, нормализации), и/или если симптомы, ассоциированные с порфирией (например, болевые ощущения), улучшились (например, так что у пациента не наблюдаются симптомы), дальнейшую дозу не вводят, в то же время, если уровень ALA и/или PBG не снизился (например, не достиг заранее определенного снижения, например, не нормализовался), то дальнейшую дозу ALA или PBG вводят. Согласно некоторым вариантам осуществления дальнейшую дозу вводят через 12, 24, 36, 48, 60 или 72 часа после первоначальной дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления, если первоначальная доза не является эффективной в снижении уровня ALA и/или PBG, то дальнейшую дозу модифицируют, например повышают, для достижения необходимого понижения (например, заранее определенного снижения, например, нормализации) уровней ALA или PBG.

Согласно некоторым вариантам осуществления заранее определенное снижение представляет собой понижение по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40% или 50%. Согласно некоторым вариантам осуществления заранее определенное снижение представляет собой снижение, которое является эффективным в предупреждении или облегчении симптомов, например, болевых ощущений, продромальных симптомов, или рецидивирующих приступов.

Согласно некоторым вариантам осуществления заранее определенное снижение представляет собой снижение по меньшей мере на 1, 2, 3 или более стандартных отклонений, где стандартное отклонение определяют на основе значений из эталонной выборки, например, эталонной выборки, описанной в данном документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления заранее определенное снижение представляет собой снижение, которое доводит уровень порфирина или предшественника порфирина до уровня, который меньше нормального значения, или до уровня, который меньше или равен нормальному значению (например, нормальному значению, описанному в данном документе).

Используемое в данном документе выражение “нормализация” уровней ALA или PBG (или “нормальный” или “нормализованный” уровень) относится к уровню (например, уровню в моче и/или плазме) либо ALA, либо PBG, либо обоих, который находится в пределах ожидаемого диапазона для здорового индивида, индивида, у который не наблюдаются симптомы (например, индивида, который не испытывает болевых ощущений и/или не страдает нейропатией), или индивида, который не имеет мутации, ассоциированной с порфирией. Например, согласно некоторым вариантам осуществления нормализованный уровень находится в пределах двух стандартных отклонений от нормального среднего. Согласно некоторым вариантам осуществления нормализованный уровень находится в пределах нормального диапазона значений, например, в пределах 95% доверительного интервала для соответствующей контрольной выборки, например, выборки здоровых индивидов или индивидов, которые не имеют генной мутации, ассоциированной с порфирией. Согласно некоторым вариантам осуществления уровень ALA и/или PBG у субъекта (например, уровень ALA и/или PBG в плазме и/или крови) отслеживают через определенные промежутки времени, при этом дальнейшую дозу средства на основе iRNA вводят, если уровень повышается выше нормального значения.

Введение iRNA может снижать уровни mRNA или белка ALAS1, *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. Введение iRNA может снижать уровни продуктов, ассоциированных с экспрессией гена ALAS1, *например*, уровни одного или нескольких порфиринов или предшественников порфиринов (например, уровень ALA и/или PBG). Введение средства на основе iRNA также может ингибировать или предупреждать повышение уровней mRNA или белка ALAS1 во время острого приступа AIP.

Перед введением полной дозы iRNA пациентам можно вводить меньшую дозу, такую как 5% инфузионную дозу, и отслеживать у них побочные эффекты, такие как аллергическая реакция, или повышенные уровни липидов или кровяного давления.

Согласно другому варианту осуществления у пациента можно отслеживать нежелательные эффекты.

Способы модулирования экспрессии гена ALAS1

Согласно еще одному аспекту в настоящем изобретении представлен способ модулирования (*например*, ингибирования или активации) экспрессии гена ALAS1, *например*, в клетке или у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления клетка находится *ex vivo*, *in vitro* или *in vivo*. Согласно некоторым вариантам осуществления клетка представляет собой эритроидную клетку или гепатоцит. Согласно некоторым вариантам осуществления клетка находится внутри субъекта (например, млекопитающего, такого как, например, человек). Согласно некоторым вариантам осуществления субъект (*например*, человек) подвержен риску заболевания, связанного с экспрессией ALAS1, или у него диагностировано такое заболевание, как описано выше.

Согласно одному варианту осуществления способ включает приведение клетки в контакт с iRNA, описанной в данном документе, в количестве, эффективном для снижения экспрессии гена ALAS1 в клетке. Используемое в данном документе выражение "приведение в контакт" включает непосредственное приведение клетки в контакт, а также опосредованное приведение клетки в контакт. Например, клетка внутри субъекта (*например,* эритроидная клетка или клетка печени, такая как гепатоцит) может быть приведена в контакт, когда композицию, содержащую iRNA, вводят (*например*, внутривенно или подкожно) субъекту.

Экспрессию гена ALAS1 можно оценивать на основе уровня экспрессии mRNA ALAS1, белка ALAS1 или уровня показателя, функционально связанного с уровнем экспрессии гена ALAS1 (*например*, уровня порфирина или частоты или тяжести симптома, связанного с порфирией). Согласно некоторым вариантам осуществления экспрессия ALAS1 ингибируется по меньшей мере на 5%, 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 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на

95%. Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA характеризуется IC_{50} в диапазоне 0,001-0,01 нМ, 0,001-0,10 нМ, 0,001-1,0 нМ, 0,001-10 нМ, 0,01-0,05 нМ, 0,01-0,50 нМ, 0,02-0,60 нМ, 0,01-1,0 нМ, 0,01-1,5 нМ, 0,01-10 нМ. Значение IC_{50} может быть нормализовано относительно соответствующего контрольного значения, *например*, IC_{50} нецелевой iRNA.

Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение в клетку iRNA, описанной в данном документе, и поддержание клетки в течение времени, достаточного для достижения разрушения mRNA-транскрипта гена ALAS1, вследствие чего ингибирования экспрессии гена ALAS1 в клетке.

Согласно одному варианту осуществления способ предусматривает введение композиции, описанной в данном документе, *например,* композиции, содержащей iRNA, которая нацеливается на ALAS1, млекопитающему так, что экспрессия целевого гена ALAS1 понижается, например, на протяжении длительного периода времени, *например,* по меньшей мере двух, трех, четырех дней или более, *например,* одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель или дольше. Согласно некоторым вариантам осуществления понижение экспрессии ALAS1 можно выявлять в течение 1 часа, 2 часов, 4 часов, 8 часов, 12 часов или 24 часов после первого введения.

Согласно другому варианту осуществления способ предусматривает введение композиции, описанной в данном документе, млекопитающему так, что экспрессия целевого гена ALAS1 повышается, *например,* по меньшей мере на 10% по сравнению с необработанным животным. Согласно некоторым вариантам осуществления активация ALAS1 наблюдается на протяжении длительного периода времени, *например,* по меньшей мере двух, трех, четырех дней или более, *например*, одной недели, двух недель, трех недель, четырех недель или более. Не желая быть связанными теорией, iRNA может активировать экспрессию ALAS1 путем стабилизации mRNA-транскрипта ALAS1, взаимодействия с промотором в геноме и/или подавления ингибитора экспрессии ALAS1.

iRNA, применимые для способов и композиций, описанных в настоящем изобретении, специфично нацелены на РНК (первичные или процессированные) гена ALAS1. Композиции для ингибирования экспрессии гена ALAS1 с использованием iRNA можно получать, а способы такого ингибирования можно осуществлять, как описано в другой части данного документа.

Согласно одному варианту осуществления способ предусматривает введение композиции, содержащей iRNA, где iRNA содержит нуклеотидную последовательность, которая комплементарна по меньшей мере части РНК-транскрипта гена ALAS1 млекопитающего, который подлежит лечению. Если организм, который подлежит лечению, представляет собой млекопитающего, такого как человек, то композицию можно вводить любым способом, известным из уровня техники, в том числе без ограничения с помощью перорального, внутрибрюшинного или парентерального пути введения, в том числе с помощью интракраниального (*например,* интравентрикулярного, интрапаренхиматозного и интратекального), внутривенного, внутримышечного, подкожного, трансдермального, воздушного (аэрозольного), назального, ректального и местного (в том числе буккального и сублингвального) введения.

Согласно определенным вариантам осуществления композиции вводят путем внутривенной инфузии или инъекции. Согласно некоторым таким вариантам осуществления композиции содержат siRNA, находящуюся в липидном составе (*например*, в составе LNP, таком как состав LNP11) для внутривенной инфузии. Согласно определенным вариантам осуществления такие композиции можно применять для лечения острых приступов порфирии и/или для профилактики (*например*, для снижения тяжести или частоты приступов).

Согласно другим вариантам осуществления композиции вводят подкожно. Согласно некоторым таким вариантам осуществления композиции содержат iRNA, конъюгированную с лигандом GalNAc. Согласно определенным вариантам осуществления такие композиции можно применять для лечения острых приступов порфирии или для профилактики (*например*, для снижения тяжести или частоты приступов).

Способы снижения уровня порфирина или предшественника порфирина

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении представлен способ снижения уровня порфирина или предшественника порфирина, *например*, в клетке или у субъекта.

Согласно некоторым вариантам осуществления клетка находится *ex vivo*, *in vitro* или *in vivo*. Согласно некоторым вариантам осуществления клетка представляет собой эритроидную клетку или гепатоцит. Согласно некоторым вариантам осуществления клетка представляет собой гепатоцит. Согласно некоторым вариантам осуществления

клетка находится внутри субъекта (например, млекопитающего, такого как, например, человек).

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект (*например*, человек) подвержен риску развития порфирии или у него диагностирована порфирия, как описано в данном документе. Согласно некоторым вариантам осуществления способ является эффективным для лечения порфирии, как описано в данном документе (*например*, путем облегчения одного или нескольких симптомов, ассоциированных с порфирией, снижения частоты приступов, ассоциированных с порфирией, снижения вероятности того, что приступ, состоящий из одного или нескольких симптомов, ассоциированных с порфирией, будет возникать при воздействии провоцирующего фактора, и/или снижения риска развития состояний, ассоциированных с порфирией (*например*, нейропатии (например, прогрессирующей нейропатии), гепатоцеллюлярного рака). Согласно одному варианту осуществления способ предусматривает приведение клетки в контакт с RNAi, как описано в данном документе, в количестве, достаточном для снижения уровня порфирина или предшественника порфирина (например, ALA или PBG) в клетке, или в другой соответствующей клетке или группе клеток, или у субъекта. Используемое в данном документе выражение “приведение в контакт” включает непосредственное приведение клетки в контакт, а также опосредованное приведение клетки в контакт. Например, клетка внутри субъекта (*например,* эритроидная клетка или клетка печени, такая как гепатоцит) может быть приведена в контакт, когда композицию, содержащую RNAi, вводят (*например*, внутривенно или подкожно) субъекту. Используемое в данном документе выражение “другая соответствующая клетка или группа клеток” включает любую клетку или группу клеток, в которых уровень порфирина или предшественника порфирина снижается в результате приведения в контакт. Например, клетка может быть частью ткани, находящейся внутри субъекта (*например*, клеткой печени, находящейся внутри субъекта), и приведение в контакт клетки внутри субъекта (*например*, приведение в контакт одной или нескольких клеток печени, находящихся внутри субъекта) с RNAi может приводить к снижению уровня порфирина или предшественника порфирина в другой соответствующей клетке или группе клеток (*например*, нервных клетках субъекта), или в ткани или жидкости субъекта (*например*, в моче, крови, плазме или спинномозговой жидкости субъекта).

Согласно некоторым вариантам осуществления порфирин или предшественник порфирина выбирается из группы, состоящей из δ-аминолевулиновой кислоты (ALA), порфобилиногена (PBG), гидкросиметилбилана (HMB), уропорфиногена III, копропорфиногена III, протопорфиногена IX и протопорфирина IX. Согласно некоторым вариантам осуществления предшественник порфирина представляет собой ALA. Согласно некоторым вариантам осуществления предшественник порфирина представляет собой PBG. Согласно некоторым вариантам осуществления способ снижает уровень ALA и PBG. Уровень порфирина или предшественника порфирина можно измерять, как описано в данном документе и как известно из уровня техники.

Анализы и способы отслеживания активности RNAi

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении представлены анализы и способы отслеживания уровней mRNA ALAS1. Активность RNAi в печени можно отслеживать с помощью определения уровней mRNA или продукта 5'RACE в ткани, или с помощью определения уровня секретируемого белка в крови.

Альтернативно или в комбинации, можно определять уровни циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1, например, при помощи анализов cERD (Circulating Extracellular RNA Detection). Согласно некоторым вариантам осуществления уровень mRNA ALAS1 можно определять в образце биологической жидкости, например, образце сыворотки или мочи. Согласно некоторым вариантам осуществления в биологические жидкости из различных типов клеток выделяются экзосомы, которые содержат mRNA и miRNA, происходящие из исходной ткани. Такие экзосомы можно использовать для отслеживания уровня циркулирующей RNAi. Согласно одному варианту осуществления образец, например, образец сыворотки или мочи от субъекта, получающего лечение посредством iRNA, описанной в данном документе, может быть очищен при помощи низкоскоростного центрифугирования, затем при помощи центрифугирования со скоростью приблизительно 160000g в течение приблизительно 2 часов с образованием осадка. RNA можно экстрагировать и анализировать для измерения уровней mRNA ALAS1. Иллюстративные способы и анализы раскрыты в PCT/US2012/043584, опубликованном как WO 2012/177906, содержание которых включено при помощи ссылки.

Соответственно, представлен анализ или способ определения уровня циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 у субъекта. Анализ или способ предусматривают получение РНК (*например*, внеклеточной РНК) из образца биологической жидкости (например, образца мочи, крови или плазмы) от субъекта, при этом упомянутый образец биологической жидкости содержит mRNA ALAS1; и определение в образце уровня циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1.

Согласно одному варианту осуществления анализ или способ предусматривают стадию получения cDNA ALAS1 из mRNA ALAS1; и приведения в контакт cDNA ALAS1 с нуклеиновой кислотой (например, зондом и/или праймером), комплементарной cDNA ALAS1 или ее части, что тем самым приводит к образованию реакционной смеси; и определения (например, измерения) уровня cDNA ALAS1 в реакционной смеси, где уровень cDNA ALAS1 является показателем уровня mRNA ALAS1, тем самым анализируют уровень циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 у субъекта.

Согласно одному варианту осуществления анализ или способ предусматривают получение образца биологической жидкости от субъекта, где биологический образец отделяют от ткани и где биологический образец содержит экзосомы. Анализ или способ могут дополнительно предусматривать определение уровней РНК в биологическом образце, где РНК экспрессируется за счет гена в ткани субъекта, где экзосомы не очищают от биологического образца перед определением уровней РНК в биологическом образце.

Согласно вариантам осуществления упомянутый образец биологической жидкости представляет собой образец крови. Согласно вариантам осуществления упомянутый образец биологической жидкости представляет собой образец сыворотки. Согласно другому варианту осуществления упомянутый образец биологической жидкости представляет собой образец мочи.

Согласно вариантам осуществления способ включает PCR, qPCR или 5'-RACE.

Согласно вариантам осуществления упомянутая нуклеиновая кислота представляет собой зонд или праймер.

Согласно вариантам осуществления упомянутая нуклеиновая кислота содержит выявляемый фрагмент и уровень mRNA ALAS1 определяют по выявлению количества выявляемого фрагмента.

Согласно вариантам осуществления упомянутый способ дополнительно предусматривает получение образца биологической жидкости от субъекта.

Согласно вариантам осуществления этих способов эффективность лечения порфирии оценивают на основе сравнения уровня циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 у субъекта по отношению к нормальному значению.

Согласно вариантам осуществления снижение уровня циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 у субъекта в ответ на лечение порфирии относительно нормального значения указывает на то, что лечение порфирии является эффективным. Согласно вариантам осуществления нормальное значение представляет собой уровень циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 у субъекта до лечения порфирии.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое значение, которое обычно понятно специалисту в 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 исследовании iRNA и способов, описанных в настоящем изобретении, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патент, патенты и другие литературные источники, которые упоминаются в данном документе, включены при помощи ссылки во всей своей полноте. В случае противоречия настоящее описание, в том числе определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не подразумеваются как ограничивающие.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Синтез siRNA

Источник реагентов

Если источник реагента конкретным образом не указан в данном документе, такой реагент может быть получен от любого поставщика реагентов для целей использования в молекулярной биологии в количестве/с чистотой, стандартными для применения в молекулярной биологии.

Синтез олигонуклеотидов.

Все олигонуклеотиды синтезировали на синтезаторе AKTAoligopilot. Для синтеза олигонуклеотидов применяли коммерчески доступную твердую подложку из стекла с контролируемым размером пор (dT-CPG, 500 Å, Prime Synthesis) и РНК-фосфорамидиты со стандартными защитными группами, 5'-*O*-диметокситритил-N6-бензоил-2'-трет-бутилдиметилсилил-аденозин-3'-*O*-N,N'-диизопропил-2-цианоэтилфосфорамидит, 5'-*O*-диметокситритил-N4-ацетил-2'-трет-бутилдиметилсилил-цитидин-3'-*O*-N,N'-диизопропил-2-цианоэтилфосфорамидит, 5'-*O*-диметилокситритил-N2-изобутрил-2'-трет-бутилдиметилсилил-гуанозин-3'-*O*-N,N'-диизопропил-2-цианоэтилфосфорамидит и 5'-*O*-диметокситритил-2'-трет-бутилдиметилсилил-уридин-3'-O-N,N'-диизопропил-2-цианоэтилфосфорамидит (Pierce Nucleic Acids Technologies). 2'-F-фосфорамидиты, 5'-*O*-диметокситритил-N4-ацетил-2'-фтор-цитидин-3'-*O*-N,N'-диизопропил-2-цианоэтил-фосфорамидит и 5'-*O*-диметокситритил-2'-фторуридин-3'-O-N,N'-диизопропил-2-цианоэтил-фосфорамидит приобретали у Promega. Все фосфорамидиты применяли в концентрации 0,2 М в ацетонитриле (CH_3CN), за исключением гуанозина, который применяли в концентрации 0,2 М в 10% THF/ANC (объем/объем). Время связывания/рециркуляции составляло 16 минут. Активатор представляет собой 5-этилтиотетразол (0,75 М, American International Chemicals); для PO-окисления применяли йод/воду/пиридин, а для PS-окисления применяли PADS (2%) в смеси 2,6-лутидин/ACN (1:1 объем/объем).

3'-Лиганд-конъюгированные нити синтезировали с помощью твердой подложки, содержащей соответствующий лиганд. Например, введение единицы холестерина в последовательность выполняли от фосфорамидита гидроксипролинол-холестерина. Холестерин привязывали к транс-4-гидроксипролинолу с помощью 6-аминогексаноатной связи с получением фрагмента, представляющего собой гидроксипролинол-холестерин. iRNA, меченые на 5'-конце Cy-3 и Cy-5.5 (флуорофором), синтезировали из соответствующего фосфорамидита Quasar-570 (Cy-3), приобретенного у Biosearch Technologies. Конъюгацию лигандов с 5'-концом и/или внутренним положением достигали с помощью соответствующим образом защищенного лиганд-фосфорамидитного строительного блока. В течение 15 минут дополнительно выполняли связывание 0,1 М раствора фосфорамидита в безводном CH_3CN в присутствии активатора

5-(этилтио)-1*H*-тетразола со связанным с твердой подложкой олигонуклеотидом. Окисление межнуклеотидного фосфита до фосфата выполняли с использованием стандартной смеси йод-вода, которая описана (1), или путем обработки смесью трет-бутилгидропероксида/ацетонитрила/воды (10: 87: 3) с конъюгированным олигонуклеотидом при времени задержки окисления 10 минут. Фосфоротиоат вводили с помощью окисления фосфита до фосфоротиоата с использованием реагента для переноса серы, такого как DDTT (приобретенного у AM Chemicals), PADS и/или реагента Бокажа. Холестерин-фосфорамидит синтезировали своими силами и использовали в концентрации 0,1 М в дихлорметане. Время связывания для холестерин-фосфорамидита составляло 16 минут.

Снятие защиты I (снятие защиты с нуклеотидного основания)

После завершения синтеза подложку переносили в 100 мл стеклянный флакон (VWR). Олигонуклеотид отделяли от подложки с одновременным снятием защиты с основных и фосфатных групп с использованием 80 мл смеси этанольного аммиака [аммиак:этанол (3:1)] в течение 6,5 часа при 55°C. Флакон быстро охлаждали на льду и затем смесь этанольного аммиака фильтровали в новый 250-мл флакон. CPG промывали с помощью 2 x 40 мл частей смеси этанола/воды (1:1 объем/объем). Объем смеси затем сокращали до ~ 30 мл при помощи роторного испарителя. Затем смесь замораживали на сухом льду и сушили в условиях вакуума на скоростной вакуумной установке.

Снятие защиты II (удаление группы 2'-TBDMS)

Высушенный остаток ресуспендировали в 26 мл триэтиламина, триэтиламинтригидрофторида (TEA•3HF) или смеси пиридина-HF и DMSO (3:4:6) и нагревали при 60°C в течение 90 минут для удаления групп трет-бутилдиметилсилила (TBDMS) в 2'-положении. Затем реакционную смесь гасили 50 мл 20 мМ ацетата натрия и pH корректировали до 6,5. Олигонуклеотид хранили в холодильнике до очистки.

Анализ

Перед очисткой олигонуклеотиды анализировали при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC), а выбор буфера и колонки зависел от природы последовательности и/или конъюгированного лиганда.

Очистка при помощи HPLC

Конъюгированные с лигандом олигонуклеотиды очищали при помощи препаративной HPLC с обращенной фазой. Неконъюгированные олигонуклеотиды очищали при помощи анионообменной HPLC на колонке TSKgel, полученной своими силами. Буферами являются 20 мМ фосфат натрия (pH 8,5) в 10% CH_3CN (буфер A) и 20 мМ фосфат натрия (pH 8,5) в 10% CH_3CN, 1 M NaBr (буфер B). Фракции, содержащие олигонуклеотиды полной длины, объединяли, обессоливали и лиофилизировали. Приблизительно 0,15 OD обессоленных олигонуклеотидов разбавляли в воде до 150 мкл и затем отмеряли пипеткой в специальные виалы для CGE- и LC/MS-анализа. Затем соединения анализировали при помощи LC-ESMS и CGE.

Получение siRNA

Для общего получения siRNA эквимолярные количества смысловой и антисмысловой нитей нагревали в 1xPBS при 95°C в течение 5 минут и медленно охлаждали до комнатной температуры. Целостность дуплекса подтверждали с помощью HPLC-анализа.

Последовательности нуклеиновых кислот представлены ниже с использованием стандартной номенклатуры и, в частности, сокращений таблицы 1.

Таблица 1. Сокращения нуклеотидных мономеров, используемые в представлении последовательности нуклеиновой кислоты. Будет понятно, что данные мономеры при их присутствии в олигонуклеотиде взаимно связываются с помощью 5'-3'-фосфодиэфирных связей.

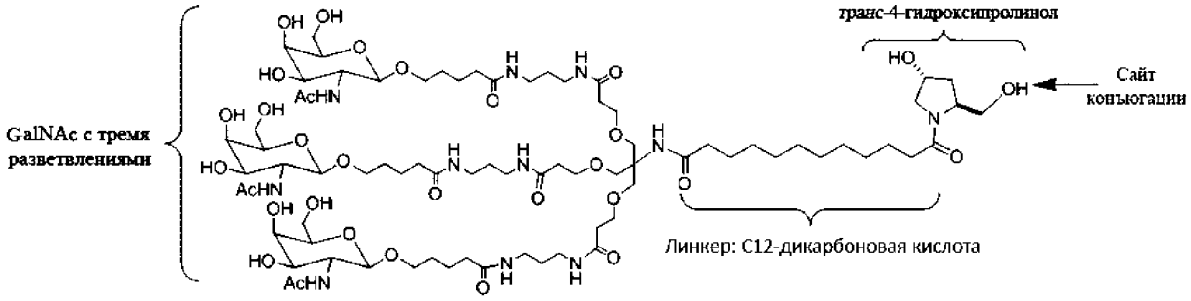
Сокращение	Нуклеотид(ы)/Нуклеозиды
A	аденозин-3'-фосфат, 2'-дезокси-2'-фторуридин-5'-фосфат или аденозин
Ab	бета-L-аденозин-3`-фосфат, бета-L-аденозин-5`-фосфат или бета-L-аденозин

Abs	бета-L-аденозин-3`-фосфоротиоат
Af	2’-дезокси-2’-фтораденозин-3’-фосфат, 2’-дезокси-2’-фтораденозин-5’-фосфат или 2’-дезокси-2’-фтораденозин
Afs	2’-дезокси-2’-фтораденозин-3’-фосфоротиоат
As	аденозин-3’-фосфоротиоат
C	цитидин-3’-фосфат, цитидин-5’-фосфат или цитидин
Cb	бета-L-цитидин-3'-фосфат или бета-L-цитидин
Cbs	бета-L-цитидин-3'-фосфоротиоат
Cf	2’-дезокси-2’-фторцитидин-3’-фосфат, 2’-дезокси-2’-фторцитидин-5’-фосфат или 2’-дезокси-2’-фторцитидин
Cfs	2’-дезокси-2’-фторцитидин-3’-фосфоротиоат
(Chd)	2'-O-гексадецил-цитидин-3'-фосфат или 2'-O-гексадецил-цитидин
(Chds)	2'-O-гексадецил-цитидин-3'-фосфоротиоат
Cs	цитидин-3’-фосфоротиоат
G	гуанозин-3’-фосфат, гуанозин-5’-фосфат или гуанозин
Gb	бета-L-гуанозин-3`-фосфат, бета-L-гуанозин-5`-фосфат или бета-L-гуанозин
Gbs	бета-L-гуанозин-3`-фосфоротиоат
Gf	2’-дезокси-2’-фторгуанозин-3’-фосфат, 2’-дезокси-2’-фторгуанозин-5’-фосфат или 2’-дезокси-2’-фторгуанозин
Gfs	2’-дезокси-2’-фторгуанозин-3’-фосфоротиоат
Gs	гуанозин-3’-фосфоротиоат
T	5’-метилуридин-3’-фосфат, 5’-метилуридин-5’-фосфат или 5’-метилуридин
Tb	бета-L-тимидин-3'-фосфат, бета-L-тимидин-5'-фосфат или бета-L-тимидин
Tbs	бета-L-тимидин-3'-фосфоротиоат
Tf	2’-дезокси-2’-фтор-5-метилуридин-3’-фосфат, 2’-дезокси-2’-фтор-5-метилуридин-3’-фосфат или 2’-дезокси-2’-фтор-5-метилуридин
Tfs	2’-дезокси-2’-фтор-5-метилуридин-3’-фосфоротиоат
Ts	5-метилуридин-3’-фосфоротиоат
U	уридин-3’-фосфат, уридин-5’-фосфат или уридин
Ub	бета-L-уридин-3`-фосфат, бета-L-уридин-5`-фосфат или бета-L-уридин
Ubs	бета-L-уридин-3`-фосфоротиоат
Uf	2’-дезокси-2’-фторуридин-3’-фосфат, 2’-дезокси-2’-фторуридин или 2’-дезокси-2’-фторуридин-3’-фосфат

Ufs	2’-дезокси-2’-фторуридин-3’-фосфоротиоат
(Uhd)	2'-O-гексадецил-уридин-3'-фосфат, 2'-O-гексадецил-уридин-6'-фосфат или 2'-O-гексадецил-уридин
(Uhds)	2'-O-гексадецил-уридин-3'-фосфоротиоат
Us	уридин-3’-фосфоротиоат
N	любой нуклеотид (G, A, C, T или U)
a	2’-O-метиладенозин-3’-фосфат, 2’-O-метиладенозин-5’-фосфат или 2’-O-метиладенозин
as	2'-O-метиладенозин-3’-фосфоротиоат
c	2’-O-метилцитидин-3’-фосфат, 2’-O-метилцитидин-5’-фосфат или 2’-O-метилцитидин
cs	2'-O-метилцитидин-3’-фосфоротиоат
g	2’-O-метилгуанозин-3’-фосфат, 2’-O-метилгуанозин-5’-фосфат или 2’-O-метилгуанозин
gs	2'-O-метилгуанозин-3’-фосфоротиоат
t	2’-O-метил-5-метилуридин-3’-фосфат, 2’-O-метил-5-метилуридин-5’-фосфат или 2’-O-метил-5-метилуридин
ts	2’-O-метил-5-метилуридин-3’-фосфоротиоат
u	2’-O-метилуридин-3’-фосфат, 2’-O-метилуридин-5’-фосфат или 2’-O-метилуридин
us	2'-O-метилуридин-3’-фосфоротиоат
dA	2`-дезоксиаденозин-3`-фосфат, 2`-дезоксиаденозин-5`-фосфат или 2`-дезоксиаденозин
dAs	2`-дезоксиаденозин-3`-фосфоротиоат
dC	2`-дезоксицитидин-3`-фосфат, 2`-дезоксицитидин-5`-фосфат или 2`-дезоксицитидин
dCs	2`-дезоксицитидин-3`-фосфоротиоат
dG	2`-дезоксигуанозин-3`-фосфат, 2`-дезоксигуанозин-5`-фосфат или 2`-дезоксигуанозин
dGs	2`-дезоксигуанозин-3`-фосфоротиоат или 2`-дезоксигуанозин
dT	2'-дезокситимидин-3’-фосфат, 2'-дезокситимидин-5’-фосфат или 2'-дезокситимидин
dTs	2`-дезокситимидин-3`-фосфоротиоат
dU	2`-дезоксиуридин-3`-фосфат, 2`-дезоксиуридин-5`-фосфат или 2`-дезоксиуридин
s	фосфоротиоатная связь
L96[1]	N-[трис(GalNAc-алкил)-амидодеканоил)]-4-гидроксипролинол-Hyp-(GalNAc-алкил)3

(Aeo)	2’-O-метоксиэтиладенозин-3’-фосфат, 2’-O-метоксиэтиладенозин-5’-фосфат или 2’-O-метоксиэтиладенозин
(Aeos)	2’-O-метоксиэтиладенозин-3’-фосфоротиоат
(Ceo)	2’-O-метоксиэтилцитидин-3’-фосфат, 2’-O-метоксиэтилцитидин-5’-фосфат или 2’-O-метоксиэтилцитидин
(Ceos)	2’-O-метоксиэтилцитидин-3’-фосфоротиоат
(Geo)	2’-O-метоксиэтилгуанозин-3’-фосфат, 2’-O-метоксиэтилгуанозин-5’-фосфат или 2’-O-метоксиэтилгуанозин
(Geos)	2’-O-метоксиэтилгуанозин-3’-фосфоротиоат
(Teo)	2’-O-метоксиэтил-5-метилуридин-3’-фосфат, 2’-O-метоксиэтил-5-метилуридин-5’-фосфат или 2’-O-метоксиэтил-5-метилуридин
(Teos)	2’-O-метоксиэтил-5-метилуридин-3’-фосфоротиоат
(m5Ceo)	2’-O-метоксиэтил-5-метилцитидин-3’-фосфат, 2’-O-метоксиэтил-5-метилцитидин-5’-фосфат или 2’-O-метоксиэтил-5-метилцитидин
(m5Ceos)	2’-O-метоксиэтил-5-метилцитидин-3’-фосфоротиоат
(Agn)	1-(2,3-дигидроксипропил)аденин-2-фосфат, 1-(2,3-дигидроксипропил)аденин-3-фосфат или 1-(2,3-дигидроксипропил)аденин
(Agns)	1-(2,3-дигидроксипропил)аденин-2-фосфоротиоат
(Cgn)	1-(2,3-дигидроксипропил)цитозин-2-фосфат, 1-(2,3-дигидроксипропил)цитозин-3-фосфат или 1-(2,3-дигидроксипропил)цитозин
(Cgns)	1-(2,3-дигидроксипропил)цитозин-2-фосфоротиоат
(Ggn)	1-(2,3-дигидроксипропил)гуанин-2-фосфат, 1-(2,3-дигидроксипропил)гуанин-3-фосфат или 1-(2,3-дигидроксипропил)гуанин
(Ggns)	1-(2,3-дигидроксипропил)гуанин-2-фосфоротиоат
(Tgn)	1-(2,3-дигидроксипропил)тимин-2-фосфат, 1-(2,3-дигидроксипропил)тимин-3-фосфат или 1-(2,3-дигидроксипропил)тимин
(Tgns)	1-(2,3-дигидроксипропил)тимин-2-фосфоротиоат
(Ugn)	1-(2,3-дигидроксипропил)урацил-2-фосфат, 1-(2,3-дигидроксипропил)урацил-3-фосфат или 1-(2,3-дигидроксипропил)тимин
(Ugns)	1-(2,3-дигидроксипропил)урацил-2-фосфоротиоат

[1]Химическая структура L96 представлена ниже,



Пример 2. Конструирование и синтез siRNA ALAS1

Экспериментальные способы

Биоинформатика

Транскрипты

Конструирование siRNA выполняли для выявления siRNA, нацеливающихся на транскрипты ALAS1 человека, макака-резуса (*Macaca mulatta*), мыши и крысы, аннотированные в базе данных генов NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/). При конструировании использовали следующие транскрипты из коллекции эталонных последовательностей в NCBI: человек - NM_000688.4 (см. ФИГ. 3), NM_199166.1; макак-резус - XM_001090440.2, XM_001090675.2; мышь - NM_020559.2; крыса - NM_024484.2. Вследствие высокого расхождения последовательностей примат/грызун дуплексы siRNA конструировали в нескольких отдельных партиях, в том числе без ограничения партиях, содержащих дуплексы, соответствующие только транскриптам человека и макака-резуса; только транскриптам человека, макака-резуса, мыши и крысы и только транскриптам мыши и крысы. Большинство дуплексов siRNA конструировали так, чтобы они были на 100% идентичны приведенному транскрипту человека и транскриптам других видов, рассмотренным в каждой партии конструирования (выше). В некоторых случаях (см. таблицу 8) ошибочные спаривания между дуплексом и целевой mRNA допускались в первом антисмысловом (последнем смысловом) положении, в тех случаях если комплементарной парой оснований антисмысловой нити:целевой mRNA была пара GC или CG. В этих случаях дуплексы конструировали с парами UA или AU в качестве первой

антисмысловой:последней смысловой пары. Таким образом, дуплексы сохраняли комплементарность, но являлись несовпадающими по отношению к мишени (U:C, U:G, A:C или A:G). Восемнадцать из этих дуплексов с “UA-заменами” конструировали как часть набора человек/макак-резус/мышь/крыса (см. дуплексы в таблице 8 с пометками “C19U”, “G19U”, “C19A” или “G19A” в столбце положения).

Прогнозирование конструирования, специфичности и эффективности siRNA

Прогнозируемую специфичность всех возможных олигомеров из 19 нуклеотидов прогнозировали исходя из каждой последовательности. Затем выбирали кандидатные олигомеры из 19 нуклеотидов, у которых отсутствовали повторы длиннее 7 нуклеотидов. Эти siRNA, 1510 кандидатных человека/макака-резуса, 114 человека/макака-резуса/мыши/крысы и 717 мыши/крысы, использовали при обширных поисках в отношении соответствующих транскриптом (определенные как набор из записей NM_ и XM_ в пределах наборов эталонных последовательностей человека, макака-резуса, собаки, мыши или крысы в NCBI) с применением исчерпывающего алгоритма “грубой силы”, включенного в скрипт питон ‘BruteForce.py’. Скрипт затем разбирал выравнивания транскрипт-олигомер с получением балла, основанного на положении и количестве ошибочных спариваний между siRNA и любым потенциальным 'нецелевым' транскриптом. "Нецелевой" балл взвешивали для усиления различий в 'затравочном' участке siRNA в положениях 2-9 с 5'-конца молекулы. Каждой паре олигомер-транскрипт из поиска "грубой силы" присваивали балл для ошибочного спаривания путем суммирования отдельных баллов для ошибочного спаривания; ошибочные спаривания в положениях 2-9 определяли как 2,8, ошибочные спаривания в положениях сайта расщепления 10-11 определяли как 1,2 и ошибочные спаривания в участке 12-19 определяли как 1,0. Дополнительное нецелевое прогнозирование выполняли путем сравнения встречаемости гептамеров и октамеров, полученных из 3 отличных полученных из затравки гексамеров каждого олигомера. Гексамеры из положений 2-7 по отношению к 5’-началу использовали для создания 2 гептамеров и одного октамера. ‘Гептамер1’ создавали путем добавления A на 3’-конец гексамера; гептамер2 создавали путем добавления A на 5’-конец гексамера; октамер создавали путем добавления A как на 5’-конец, так и на 3’-конец гексамера. Заранее вычисляли встречаемость октамеров и гептамеров в 3’UTRome человека, макака-резуса, мыши или крысы (определенные как

подпоследовательности транскриптом из базы данных эталонных последовательностей в NCBI, где конец кодирующего участка, ‘CDS’, является четко определенным). Встречаемость октамеров нормализовали по отношению к встречаемости гептамеров с использованием медианного значения из диапазона встречаемостей октамеров. Затем вычисляли ‘mirSeedScore’ путем вычисления суммы ((3 X нормализованное подсчитанное число для октамеров) + (2 X подсчитанное число для гептамера2) + (1 X подсчитанное число для гептамера1)).

Обоим нитям siRNA присваивали категорию специфичности согласно рассчитанным баллам: балл выше 3 оценивали как высоко специфичная, равный 3 как специфичная и от 2,2 до 2,8 оценивали как умеренно специфичная**.** Упорядочивание проводили по специфичности антисмысловой нити. Затем отбирали дуплексы, у антисмысловых олигонуклеотидов которых отсутствовала GC в первом положении, отсутствовал G в обоих положениях 13 и 14 и присутствовали 3 или более Us или As в затравочном участке (характеристики дуплексов с высокой прогнозированной эффективностью).

Кандидатные коньюгированные с GalNAc дуплексы, 21 и 23 нуклеотида в длину для смысловой и антисмысловой нитей соответственно, конструировали путем удлинения антисмысловых олигомеров из 19 нуклеотидов 4 дополнительными нуклеотидами в 3’-направлении (сохраняя полную комплиментарность с целевым транскриптом). Смысловую нить описывали как обратную комплементарную последовательность первых 21 нуклеотида антисмыслового олигомера из 23 нуклеотидов. Выбирали такие дуплексы, которые сохраняли полные соответствия ко всем выбранным транскриптам видов на протяжении всех 23 нуклеотидов.

Отбор последовательностей siRNA

Синтезировали олигонуклеотиды siRNA из 19 нуклеотидов, являющиеся дуплексами человека/макака-резуса, полученными в общей сложности из 90 смысловых и 90 антисмысловых, человека/макака-резуса/мыши/крысы полученными в общей сложности из 40 смысловых и 40 антисмысловых, и мыши/крысы, полученными в общей сложности из 40 смысловых и 40 антисмысловых, и составляли в дуплексы. Синтезировали олигонуклеотиды из 21/23 нуклеотидов, являющиеся дуплексами

человека/макака-резус, полученными в общей сложности из 45 смысловых и 45 антисмысловых, с получением 45 конъюгированных с GalNAc дуплексов.

Последовательности смысловой и антисмысловой нитей модифицированных дуплексов показаны в таблице 2, а последовательности смысловой и антисмысловой нитей немодифицированных дуплексов показаны в таблице 3.

Синтез последовательностей ALAS1

Последовательности ALAS1 синтезировали на синтезаторе MerMade 192 с масштабом либо 1, либо 0,2 мкмоль. Одиночные нити получали с модификациями 2'O-метила для *in vitro* скрининга с использованием реагентов для трансфекции. 3'-Конъюгаты GalNAc получали с последовательностями, содержащими модификации 2'F и 2'-O-метила смысловой нити в конструкциях из 21-23 нуклеотидов для свободного захвата в клетках. Для всех последовательностей в перечне из 21 нуклеотида использовали химию 'endolight', подробно описанную ниже.

- Все пиримидины (цитозин и уридин) в смысловой нити содержали 2'-O-метиловые основания (2'-O-метил-C и 2'-O-метил-U).
- В антисмысловой нити пиримидины, расположенные рядом с (по направлению к 5'-положению) рибунуклеозидом A, замещали их соответствующими 2-O-метил-нуклеозидами.
- Вводили удлинение из двух оснований dTsdT на 3'-конце как смысловой, так и антисмысловой последовательностей.
- Файл последовательности конвертировали в текстовый файл, чтобы сделать его совместимым для загрузки в компьютерную программу синтеза MerMade 192.

Для конъюгированных с GalNAc смысловых нитей и комплементарных антисмысловых последовательностей 2'F и другие модифицированные нуклеозиды вводили в комбинации с 2'O-метилрибонуклеозидами. Синтез осуществляли на модифицированной GalNAc CPG-подложке для смысловой нити, а для антисмысловой последовательности на CPG, модифицированной универсальной подложке.

Синтез, расщепление и снятие защиты

В синтезе последовательностей ALAS1 применяли синтез нуклеотидов на твердой подложке с использованием химии фосфорамидитов. Для последовательностей, отвечающих химии "endolight", из 21 нуклеотида в качестве твердой подложки использовали дезокситимидин-CPG, в то время как для конъюгатов GalNAc для смысловой нити использовали твердую подложку GalNAc, а для антисмысловой нити - универсальную CPG.

Синтез упомянутых выше последовательностей выполняли с масштабом либо 1, либо 0,2 мкм в 96-луночных планшетах. Растворы амидитов получали при концентрации 0,1 М, а этилтиотетразол (0,6 М в ацетонитриле) использовали в качестве активатора.

Синтезированные последовательности расщепляли и снимали защиту в 96-луночных планшетах, используя метиламин на первой стадии и фторидный реагент на второй стадии. Для последовательностей, содержащих GalNAc и 2'F-нуклеозид, условия снятия защиты модифицировали. После расщепления и снятия защиты последовательности осаждали с использованием смеси ацетон:этанол (80:20) и осадок ресуспендировали в 0,2 М натрий-ацетатном буфере. Образцы из каждой последовательности анализировали при помощи LC-MS для подтверждения идентичности, УФ - для количественного определения, а выбранный набор образцов анализировали при помощи IEX-хроматографии для определения чистоты.

Очистка и обессоливание

Последовательности ALAS1 осаждали и очищали на системе очистки AKTA с использованием колонки с Sephadex. ALAS1 исследовали при температуре окружающей среды. Введение и сбор образца выполняли в 96-луночных (лунка с глубиной 1,8 мл) планшетах. В элюенте собирали один пик, соответствующий последовательности полной длины. Обессоленные последовательности ALAS1 анализировали в отношении концентрации (УФ-измерением при A260) и чистоты (ионообменной хроматографией HPLC). Комплементарные одиночные нити затем объединяли в стехиометрическом соотношении 1:1 с образованием дуплексов siRNA.

Таблица 2. Модифицированные последовательности одиночных нитей и дуплексов ALAS1 человека

SEQ ID NO: (смысло-вая)	SEQ ID NO: (анти-смысло-вая)	Положение на транскрипте NM_ 000688.4	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая последовательность (5'-3')
2	3	522-540	AD-55078.2	cuccGGccAGuGAGAAAGAdTsdT	UCUUUCUcACUGGCCGGAGdTsdT
4	5	669-687	AD-55084.2	uGGcAGcAcAGAuGAAucAdTsdT	UGAUUcAUCUGUGCUGCcAdTsdT
6	7	790-808	AD-55090.2	cAGuGuGGuuAGuGuGAAAdTsdT	UUUcAcACuAACcAcACUGdTsdT
8	9	853-871	AD-55096.2	cAucAuGcAAAAGcAAAGAdTsdT	UCUUUGCUUUUGcAUGAUGdTsdT
10	11	876-894	AD-55102.2	AAAGAGuGucucAucuucudTsdT	AGAAGAUGAGAcACUCUUUdTsdT
12	13	877-895	AD-55106.2	AAGAGuGucucAucuucuudTsdT	AAGAAGAUGAGAcACUCUUdTsdT
14	15	914-932	AD-55111.2	ucuGuuuccAcuuuucAGudTsdT	ACUGAAAAGUGGAAAcAGAdTsdT
16	17	923-941	AD-55073.2	AcuuuucAGuAuGAucGuudTsdT	AACGAUcAuACUGAAAAGUdTsdT
18	19	926-944	AD-55079.2	uuucAGuAuGAucGuuucudTsdT	AGAAACGAUcAuACUGAAAdTsdT
20	21	927-945	AD-55085.2	uucAGuAuGAucGuuucuudTsdT	AAGAAACGAUcAuACUGAAdTsdT
22	23	928-946	AD-55091.2	ucAGuAuGAucGuuucuuudTsdT	AAAGAAACGAUcAuACUGAdTsdT
24	25	932-950	AD-55097.2	uAuGAucGuuucuuuGAGAdTsdT	UCUcAAAGAAACGAUcAuAdTsdT
26	27	973-991	AD-55103.2	uGAccAcAccuAucGAGuudTsdT	AACUCGAuAGGUGUGGUcAdTsdT
28	29	975-993	AD-55107.2	AccAcAccuAucGAGuuuudTsdT	AAAACUCGAuAGGUGUGGUdTsdT
30	31	1029-1047	AD-55112.2	uGGcAGAuGAcuAuucAGAdTsdT	UCUGAAuAGUcAUCUGCcAdTsdT
32	33	1077-1095	AD-55074.2	ucuGGuGcAGuAAuGAcuAdTsdT	uAGUcAUuACUGcACcAGAdTsdT
34	35	1124-1142	AD-55080.2	uGuGGGGcAGuuAuGGAcAdTsdT	UGUCcAuAACUGCCCcAcAdTsdT
36	37	1137-1155	AD-55086.2	uGGAcAcuuuGAAAcAAcAdTsdT	UGUUGUUUcAAAGUGUCcAdTsdT
38	39	1182-1200	AD-55098.2	AuAuuucuGGAAcuAGuAAdTsdT	UuACuAGUUCcAGAAAuAUdTsdT
40	41	1184-1202	AD-55104.2	AuuucuGGAAcuAGuAAAudTsdT	AUUuACuAGUUCcAGAAAUdTsdT

42	43	1185-1203	AD-55108.2	uuucuGGAAcuAGuAAAuudTsdT	AAUUuACuAGUUCcAGAAAdTsdT
44	45	1188-1206	AD-55113.2	cuGGAAcuAGuAAAuuccAdTsdT	UGGAAUUuACuAGUUCcAGdTsdT
46	47	1325-1343	AD-55075.2	uGuGAGAuuuAcucuGAuudTsdT	AAUcAGAGuAAAUCUcAcAdTsdT
48	49	1364-1382	AD-55081.2	AuccAAGGGAuucGAAAcAdTsdT	UGUUUCGAAUCCCUUGGAUdTsdT
50	51	1382-1400	AD-55087.2	AGccGAGuGccAAAGuAcAdTsdT	UGuACUUUGGcACUCGGCUdTsdT
52	53	1478-1496	AD-55093.2	uuuGAAAcuGuccAuucAAdTsdT	UUGAAUGGAcAGUUUcAAAdTsdT
54	55	1531-1549	AD-55099.2	uGAuGuGGcccAuGAGuuudTsdT	AAACUcAUGGGCcAcAUcAdTsdT
56	57	1631-1649	AD-53573.3	GucAuGccAAAAAuGGAcAdTsdT	UGUCcAUUUUUGGcAUGACdTsdT
58	59	1637-1655	AD-55109.2	ccAAAAAuGGAcAucAuuudTsdT	AAAUGAUGUCcAUUUUUGGdTsdT
60	61	1706-1724	AD-55114.2	AcGAGuucucuGAuuGAcAdTsdT	UGUcAAUcAGAGAACUCGUdTsdT
62	63	1962-1980	AD-55076.2	AAGucuGuGAuGAAcuAAudTsdT	AUuAGUUcAUcAcAGACUUdTsdT
64	65	1967-1985	AD-55082.2	uGuGAuGAAcuAAuGAGcAdTsdT	UGCUcAUuAGUUcAUcAcAdTsdT
66	67	1977-1995	AD-55088.2	uAAuGAGcAGAcAuAAcAudTsdT	AUGUuAUGUCUGCUcAUuAdTsdT
68	69	2189-2207	AD-55094.2	uuuGAAGuGAuGAGuGAAAdTsdT	UUUcACUcAUcACUUcAAAdTsdT
70	71	2227-2245	AD-55100.2	AGGcuuGAGcAAGuuGGuAdTsdT	uACcAACUUGCUcAAGCCUdTsdT
72	73	2313-2331	AD-55105.2	ucuucAGAGuuGucuuuAudTsdT	AuAAAGAcAACUCUGAAGAdTsdT
74	75	2317-2335	AD-55110.2	cAGAGuuGucuuuAuAuGudTsdT	AcAuAuAAAGAcAACUCUGdTsdT
76	77	2319-2337	AD-55115.2	GAGuuGucuuuAuAuGuGAdTsdT	UcAcAuAuAAAGAcAACUCdTsdT
78	79	2320-2338	AD-55077.2	AGuuGucuuuAuAuGuGAAdTsdT	UUcAcAuAuAAAGAcAACUdTsdT
80	81	2344-2362	AD-55083.2	uuAuAuuAAAuuuuAAucudTsdT	AGAUuAAAAUUuAAuAuAAdTsdT
82	83	2352-2370	AD-55089.2	AAuuuuAAucuAuAGuAAAdTsdT	UUuACuAuAGAUuAAAAUUdTsdT
84	85	2353-2371	AD-55095.2	AuuuuAAucuAuAGuAAAAdTsdT	UUUuACuAuAGAUuAAAAUdTsdT
86	87	2376-2394	AD-55101.2	AGuccuGGAAAuAAAuucudTsdT	AGAAUUuAUUUCcAGGACUdTsdT
88	89	358-376	AD-53511.1	cuGcccAuucuuAucccGAdTsdT	UCGGGAuAAGAAUGGGcAGdTsdT
90	91	789-807	AD-53512.1	ccAGuGuGGuuAGuGuGAAdTsdT	UUcAcACuAACcAcACUGGdTsdT
92	93	1076-1094	AD-53513.1	GucuGGuGcAGuAAuGAcudTsdT	AGUcAUuACUGcACcAGACdTsdT
94	95	1253-1271	AD-53514.1	GcAcucuuGuuuuccucGudTsdT	ACGAGGAAAAcAAGAGUGCdTsdT
96	97	1544-1562	AD-53515.1	GAGuuuGGAGcAAucAccudTsdT	AGGUGAUUGCUCcAAACUCdTsdT

98	99	2228-2246	AD-53516.1	GGcuuGAGcAAGuuGGuAudTsdT	AuACcAACUUGCUcAAGCCdTsdT
100	101	404-422	AD-53517.1	GGcAAAucucuGuuGuucudTsdT	AGAAcAAcAGAGAUUUGCCdTsdT
102	103	404-422	AD-53517.1	GGcAAAucucuGuuGuucudTsdT	AGAAcAAcAGAGAUUUGCCdTsdT
104	105	866-884	AD-53518.1	cAAAGAccAGAAAGAGuGudTsdT	AcACUCUUUCUGGUCUUUGdTsdT
106	107	1080-1098	AD-53519.1	GGuGcAGuAAuGAcuAccudTsdT	AGGuAGUcAUuACUGcACCdTsdT
108	109	1258-1276	AD-53520.1	cuuGuuuuccucGuGcuuudTsdT	AAAGcACGAGGAAAAcAAGdTsdT
110	111	1616-1634	AD-53521.1	GGGGAucGGGAuGGAGucAdTsdT	UGACUCcAUCCCGAUCCCCdTsdT
112	113	2230-2248	AD-53522.1	cuuGAGcAAGuuGGuAucudTsdT	AGAuACcAACUUGCUcAAGdTsdT
114	115	436-454	AD-53523.1	ccccAAGAuGAuGGAAGuudTsdT	AACUUCcAUcAUCUUGGGGdTsdT
116	117	436-454	AD-53523.1	ccccAAGAuGAuGGAAGuudTsdT	AACUUCcAUcAUCUUGGGGdTsdT
118	119	885-903	AD-53524.1	cucAucuucuucAAGAuAAdTsdT	UuAUCUUGAAGAAGAUGAGdTsdT
120	121	1127-1145	AD-53525.1	GGGGcAGuuAuGGAcAcuudTsdT	AAGUGUCcAuAACUGCCCCdTsdT
122	123	1315-1333	AD-53526.1	GAuGccAGGcuGuGAGAuudTsdT	AAUCUcAcAGCCUGGcAUCdTsdT
124	125	1870-1888	AD-53527.1	GAGAcAGAuGcuAAuGGAudTsdT	AUCcAUuAGcAUCUGUCUCdTsdT
126	127	2286-2304	AD-53528.1	ccccAGGccAuuAucAuAudTsdT	AuAUGAuAAUGGCCUGGGGdTsdT
128	129	489-507	AD-53529.1	cAGcAGuAcAcuAccAAcAdTsdT	UGUUGGuAGUGuACUGCUGdTsdT
130	131	489-507	AD-53529.1	cAGcAGuAcAcuAccAAcAdTsdT	UGUUGGuAGUGuACUGCUGdTsdT
132	133	915-933	AD-53530.1	cuGuuuccAcuuuucAGuAdTsdT	uACUGAAAAGUGGAAAcAGdTsdT
134	135	1138-1156	AD-53531.1	GGAcAcuuuGAAAcAAcAudTsdT	AUGUUGUUUcAAAGUGUCCdTsdT
136	137	1324-1342	AD-53532.1	cuGuGAGAuuuAcucuGAudTsdT	AUcAGAGuAAAUCUcAcAGdTsdT
138	139	1927-1945	AD-53533.1	cccuGuGcGGGuuGcAGAudTsdT	AUCUGcAACCCGcAcAGGGdTsdT
140	141	2312-2330	AD-53534.1	GucuucAGAGuuGucuuuAdTsdT	uAAAGAcAACUCUGAAGACdTsdT
142	143	646-664	AD-53535.1	cAcuGcAAGcAAAuGcccudTsdT	AGGGcAUUUGCUUGcAGUGdTsdT
144	145	922-940	AD-53536.1	cAcuuuucAGuAuGAucGudTsdT	ACGAUcAuACUGAAAAGUGdTsdT
146	147	1163-1181	AD-53537.1	GGGGcAGGuGGuAcuAGAAdTsdT	UUCuAGuACcACCUGCCCCdTsdT
148	149	1347-1365	AD-53538.1	GGAAccAuGccuccAuGAudTsdT	AUcAUGGAGGcAUGGUUCCdTsdT
150	151	1964-1982	AD-53539.1	GucuGuGAuGAAcuAAuGAdTsdT	UcAUuAGUUcAUcAcAGACdTsdT
152	153	2321-2339	AD-53540.1	GuuGucuuuAuAuGuGAAudTsdT	AUUcAcAuAuAAAGAcAACdTsdT

154	155	671-689	AD-53541.1	GcAGcAcAGAuGAAucAGAdTsdT	UCUGAUUcAUCUGUGCUGCdTsdT
156	157	924-942	AD-53542.1	cuuuucAGuAuGAucGuuudTsdT	AAACGAUcAuACUGAAAAGdTsdT
158	159	1164-1182	AD-53543.1	GGGcAGGuGGuAcuAGAAAdTsdT	UUUCuAGuACcACCUGCCCdTsdT
160	161	1460-1478	AD-53544.1	GuccccAAGAuuGuGGcAudTsdT	AUGCcAcAAUCUUGGGGACdTsdT
162	163	1976-1994	AD-53545.1	cuAAuGAGcAGAcAuAAcAdTsdT	UGUuAUGUCUGCUcAUuAGdTsdT
164	165	786-804	AD-53546.1	GccccAGuGuGGuuAGuGudTsdT	AcACuAACcAcACUGGGGCdTsdT
166	167	935-953	AD-53547.1	GAucGuuucuuuGAGAAAAdTsdT	UUUUCUcAAAGAAACGAUCdTsdT
168	169	1165-1183	AD-53548.1	GGcAGGuGGuAcuAGAAAudTsdT	AUUUCuAGuACcACCUGCCdTsdT
170	171	1530-1548	AD-53549.1	GuGAuGuGGcccAuGAGuudTsdT	AACUcAUGGGCcAcAUcACdTsdT
172	173	2003-2021	AD-53550.1	cAAGcAAucAAuuAcccuAdTsdT	uAGGGuAAUUGAUUGCUUGdTsdT
174	175	788-806	AD-53551.1	cccAGuGuGGuuAGuGuGAdTsdT	UcAcACuAACcAcACUGGGdTsdT
176	177	974-992	AD-53552.1	GAccAcAccuAucGAGuuudTsdT	AAACUCGAuAGGUGUGGUCdTsdT
178	179	1191-1209	AD-53553.1	GAAcuAGuAAAuuccAuGudTsdT	AcAUGGAAUUuACuAGUUCdTsdT
180	181	1541-1559	AD-53554.1	cAuGAGuuuGGAGcAAucAdTsdT	UGAUUGCUCcAAACUcAUGdTsdT
182	183	2075-2093	AD-53555.1	ccccAGAuGAuGAAcuAcudTsdT	AGuAGUUcAUcAUCUGGGGdTsdT
184	185	360-378	AD-53561.1	GcccAuucuuAucccGAGudTsdT	ACUCGGGAuAAGAAUGGGCdTsdT
186	187	1356-1374	AD-53567.1	ccuccAuGAuccAAGGGAudTsdT	AUCCCUUGGAUcAUGGAGGdTsdT
188	189	1631-1649	AD-53573.1	GucAuGccAAAAAuGGAcAdTsdT	UGUCcAUUUUUGGcAUGACdTsdT
190	191	1634-1652	AD-53579.1	AuGccAAAAAuGGAcAucAdTsdT	UGAUGUCcAUUUUUGGcAUdTsdT

Таблица 3. Немодифицированные последовательности одиночных нитей и дуплексов ALAS1 человека

SEQ ID NO: (смысло-вая)	SEQ ID NO: (анти-смысловая)	Положение на транс-крипте NM_ 000688.4	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5’-3’)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)
192	193	522-540	AD-55078.2	CUCCGGCCAGUGAGAAAGA	UCUUUCUCACUGGCCGGAG
194	195	669-687	AD-55084.2	UGGCAGCACAGAUGAAUCA	UGAUUCAUCUGUGCUGCCA
196	197	790-808	AD-55090.2	CAGUGUGGUUAGUGUGAAA	UUUCACACUAACCACACUG

198	199	853-871	AD-55096.2	CAUCAUGCAAAAGCAAAGA	UCUUUGCUUUUGCAUGAUG
200	201	876-894	AD-55102.2	AAAGAGUGUCUCAUCUUCU	AGAAGAUGAGACACUCUUU
202	203	877-895	AD-55106.2	AAGAGUGUCUCAUCUUCUU	AAGAAGAUGAGACACUCUU
204	205	914-932	AD-55111.2	UCUGUUUCCACUUUUCAGU	ACUGAAAAGUGGAAACAGA
206	207	923-941	AD-55073.2	ACUUUUCAGUAUGAUCGUU	AACGAUCAUACUGAAAAGU
208	209	926-944	AD-55079.2	UUUCAGUAUGAUCGUUUCU	AGAAACGAUCAUACUGAAA
210	211	927-945	AD-55085.2	UUCAGUAUGAUCGUUUCUU	AAGAAACGAUCAUACUGAA
212	213	928-946	AD-55091.2	UCAGUAUGAUCGUUUCUUU	AAAGAAACGAUCAUACUGA
214	215	932-950	AD-55097.2	UAUGAUCGUUUCUUUGAGA	UCUCAAAGAAACGAUCAUA
216	217	973-991	AD-55103.2	UGACCACACCUAUCGAGUU	AACUCGAUAGGUGUGGUCA
218	219	975-993	AD-55107.2	ACCACACCUAUCGAGUUUU	AAAACUCGAUAGGUGUGGU
220	221	1029-1047	AD-55112.2	UGGCAGAUGACUAUUCAGA	UCUGAAUAGUCAUCUGCCA
222	223	1077-1095	AD-55074.2	UCUGGUGCAGUAAUGACUA	UAGUCAUUACUGCACCAGA
224	225	1124-1142	AD-55080.2	UGUGGGGCAGUUAUGGACA	UGUCCAUAACUGCCCCACA
226	227	1137-1155	AD-55086.2	UGGACACUUUGAAACAACA	UGUUGUUUCAAAGUGUCCA
228	229	1182-1200	AD-55098.2	AUAUUUCUGGAACUAGUAA	UUACUAGUUCCAGAAAUAU
230	231	1184-1202	AD-55104.2	AUUUCUGGAACUAGUAAAU	AUUUACUAGUUCCAGAAAU
232	233	1185-1203	AD-55108.2	UUUCUGGAACUAGUAAAUU	AAUUUACUAGUUCCAGAAA
234	235	1188-1206	AD-55113.2	CUGGAACUAGUAAAUUCCA	UGGAAUUUACUAGUUCCAG
236	237	1325-1343	AD-55075.2	UGUGAGAUUUACUCUGAUU	AAUCAGAGUAAAUCUCACA
238	239	1364-1382	AD-55081.2	AUCCAAGGGAUUCGAAACA	UGUUUCGAAUCCCUUGGAU
240	241	1382-1400	AD-55087.2	AGCCGAGUGCCAAAGUACA	UGUACUUUGGCACUCGGCU
242	243	1478-1496	AD-55093.2	UUUGAAACUGUCCAUUCAA	UUGAAUGGACAGUUUCAAA
244	245	1531-1549	AD-55099.2	UGAUGUGGCCCAUGAGUUU	AAACUCAUGGGCCACAUCA
246	247	1631-1649	AD-53573.3	GUCAUGCCAAAAAUGGACA	UGUCCAUUUUUGGCAUGAC
248	249	1637-1655	AD-55109.2	CCAAAAAUGGACAUCAUUU	AAAUGAUGUCCAUUUUUGG
250	251	1706-1724	AD-55114.2	ACGAGUUCUCUGAUUGACA	UGUCAAUCAGAGAACUCGU
252	253	1962-1980	AD-55076.2	AAGUCUGUGAUGAACUAAU	AUUAGUUCAUCACAGACUU
254	255	1967-1985	AD-55082.2	UGUGAUGAACUAAUGAGCA	UGCUCAUUAGUUCAUCACA
256	257	1977-1995	AD-55088.2	UAAUGAGCAGACAUAACAU	AUGUUAUGUCUGCUCAUUA
258	259	2189-2207	AD-55094.2	UUUGAAGUGAUGAGUGAAA	UUUCACUCAUCACUUCAAA
260	261	2227-2245	AD-55100.2	AGGCUUGAGCAAGUUGGUA	UACCAACUUGCUCAAGCCU
262	263	2313-2331	AD-55105.2	UCUUCAGAGUUGUCUUUAU	AUAAAGACAACUCUGAAGA
264	265	2317-2335	AD-55110.2	CAGAGUUGUCUUUAUAUGU	ACAUAUAAAGACAACUCUG
266	267	2319-2337	AD-55115.2	GAGUUGUCUUUAUAUGUGA	UCACAUAUAAAGACAACUC
268	269	2320-2338	AD-55077.2	AGUUGUCUUUAUAUGUGAA	UUCACAUAUAAAGACAACU
270	271	2344-2362	AD-55083.2	UUAUAUUAAAUUUUAAUCU	AGAUUAAAAUUUAAUAUAA
272	273	2352-2370	AD-55089.2	AAUUUUAAUCUAUAGUAAA	UUUACUAUAGAUUAAAAUU
274	275	2353-2371	AD-55095.2	AUUUUAAUCUAUAGUAAAA	UUUUACUAUAGAUUAAAAU

276	277	2376-2394	AD-55101.2	AGUCCUGGAAAUAAAUUCU	AGAAUUUAUUUCCAGGACU
278	279	358-376	AD-53511.1	CUGCCCAUUCUUAUCCCGA	UCGGGAUAAGAAUGGGCAG
280	281	789-807	AD-53512.1	CCAGUGUGGUUAGUGUGAA	UUCACACUAACCACACUGG
282	283	1076-1094	AD-53513.1	GUCUGGUGCAGUAAUGACU	AGUCAUUACUGCACCAGAC
284	285	1253-1271	AD-53514.1	GCACUCUUGUUUUCCUCGU	ACGAGGAAAACAAGAGUGC
286	287	1544-1562	AD-53515.1	GAGUUUGGAGCAAUCACCU	AGGUGAUUGCUCCAAACUC
288	289	2228-2246	AD-53516.1	GGCUUGAGCAAGUUGGUAU	AUACCAACUUGCUCAAGCC
290	291	404-422	AD-53517.1	GGCAAAUCUCUGUUGUUCU	AGAACAACAGAGAUUUGCC
292	293	404-422	AD-53517.1	GGCAAAUCUCUGUUGUUCU	AGAACAACAGAGAUUUGCC
294	295	866-884	AD-53518.1	CAAAGACCAGAAAGAGUGU	ACACUCUUUCUGGUCUUUG
296	297	1080-1098	AD-53519.1	GGUGCAGUAAUGACUACCU	AGGUAGUCAUUACUGCACC
298	299	1258-1276	AD-53520.1	CUUGUUUUCCUCGUGCUUU	AAAGCACGAGGAAAACAAG
300	301	1616-1634	AD-53521.1	GGGGAUCGGGAUGGAGUCA	UGACUCCAUCCCGAUCCCC
302	303	2230-2248	AD-53522.1	CUUGAGCAAGUUGGUAUCU	AGAUACCAACUUGCUCAAG
304	305	436-454	AD-53523.1	CCCCAAGAUGAUGGAAGUU	AACUUCCAUCAUCUUGGGG
306	307	436-454	AD-53523.1	CCCCAAGAUGAUGGAAGUU	AACUUCCAUCAUCUUGGGG
308	309	885-903	AD-53524.1	CUCAUCUUCUUCAAGAUAA	UUAUCUUGAAGAAGAUGAG
310	311	1127-1145	AD-53525.1	GGGGCAGUUAUGGACACUU	AAGUGUCCAUAACUGCCCC
312	313	1315-1333	AD-53526.1	GAUGCCAGGCUGUGAGAUU	AAUCUCACAGCCUGGCAUC
314	315	1870-1888	AD-53527.1	GAGACAGAUGCUAAUGGAU	AUCCAUUAGCAUCUGUCUC
316	317	2286-2304	AD-53528.1	CCCCAGGCCAUUAUCAUAU	AUAUGAUAAUGGCCUGGGG
318	319	489-507	AD-53529.1	CAGCAGUACACUACCAACA	UGUUGGUAGUGUACUGCU G
320	321	489-507	AD-53529.1	CAGCAGUACACUACCAACA	UGUUGGUAGUGUACUGCU G
322	323	915-933	AD-53530.1	CUGUUUCCACUUUUCAGUA	UACUGAAAAGUGGAAACAG
324	325	1138-1156	AD-53531.1	GGACACUUUGAAACAACAU	AUGUUGUUUCAAAGUGUCC
326	327	1324-1342	AD-53532.1	CUGUGAGAUUUACUCUGAU	AUCAGAGUAAAUCUCACAG
328	329	1927-1945	AD-53533.1	CCCUGUGCGGGUUGCAGAU	AUCUGCAACCCGCACAGGG
330	331	2312-2330	AD-53534.1	GUCUUCAGAGUUGUCUUUA	UAAAGACAACUCUGAAGAC
332	333	646-664	AD-53535.1	CACUGCAAGCAAAUGCCCU	AGGGCAUUUGCUUGCAGUG
334	335	922-940	AD-53536.1	CACUUUUCAGUAUGAUCGU	ACGAUCAUACUGAAAAGUG
336	337	1163-1181	AD-53537.1	GGGGCAGGUGGUACUAGAA	UUCUAGUACCACCUGCCCC
338	339	1347-1365	AD-53538.1	GGAACCAUGCCUCCAUGAU	AUCAUGGAGGCAUGGUUCC
340	341	1964-1982	AD-53539.1	GUCUGUGAUGAACUAAUGA	UCAUUAGUUCAUCACAGAC
342	343	2321-2339	AD-53540.1	GUUGUCUUUAUAUGUGAA U	AUUCACAUAUAAAGACAAC
344	345	671-689	AD-53541.1	GCAGCACAGAUGAAUCAGA	UCUGAUUCAUCUGUGCUGC
346	347	924-942	AD-53542.1	CUUUUCAGUAUGAUCGUUU	AAACGAUCAUACUGAAAAG
348	349	1164-1182	AD-53543.1	GGGCAGGUGGUACUAGAAA	UUUCUAGUACCACCUGCCC
350	351	1460-1478	AD-53544.1	GUCCCCAAGAUUGUGGCAU	AUGCCACAAUCUUGGGGAC
352	353	1976-1994	AD-53545.1	CUAAUGAGCAGACAUAACA	UGUUAUGUCUGCUCAUUAG

354	355	786-804	AD-53546.1	GCCCCAGUGUGGUUAGUGU	ACACUAACCACACUGGGGC
356	357	935-953	AD-53547.1	GAUCGUUUCUUUGAGAAAA	UUUUCUCAAAGAAACGAUC
358	359	1165-1183	AD-53548.1	GGCAGGUGGUACUAGAAAU	AUUUCUAGUACCACCUGCC
360	361	1530-1548	AD-53549.1	GUGAUGUGGCCCAUGAGUU	AACUCAUGGGCCACAUCAC
362	363	2003-2021	AD-53550.1	CAAGCAAUCAAUUACCCUA	UAGGGUAAUUGAUUGCUUG
364	365	788-806	AD-53551.1	CCCAGUGUGGUUAGUGUGA	UCACACUAACCACACUGGG
366	367	974-992	AD-53552.1	GACCACACCUAUCGAGUUU	AAACUCGAUAGGUGUGGUC
368	369	1191-1209	AD-53553.1	GAACUAGUAAAUUCCAUGU	ACAUGGAAUUUACUAGUUC
370	371	1541-1559	AD-53554.1	CAUGAGUUUGGAGCAAUCA	UGAUUGCUCCAAACUCAUG
372	373	2075-2093	AD-53555.1	CCCCAGAUGAUGAACUACU	AGUAGUUCAUCAUCUGGGG
374	375	360-378	AD-53561.1	GCCCAUUCUUAUCCCGAGU	ACUCGGGAUAAGAAUGGGC
376	377	1356-1374	AD-53567.1	CCUCCAUGAUCCAAGGGAU	AUCCCUUGGAUCAUGGAGG
378	379	1631-1649	AD-53573.1	GUCAUGCCAAAAAUGGACA	UGUCCAUUUUUGGCAUGAC
380	381	1634-1652	AD-53579.1	AUGCCAAAAAUGGACAUCA	UGAUGUCCAUUUUUGGCAU

Пример 3. *In vitro* скрининг дуплексов siRNA ALAS1 в отношении нокдауна активности ALAS1.

Дуплексы siRNA ALAS1 подвергали скринингу в отношении способности снижать экспрессию ALAS1 *in vitro*.

***In vitro* скрининг**

Клеточная культура и трансфекции

Клетки Hep3B (ATCC, Манассас, Вирджиния) выращивали практически до слияния при 37°C в атмосфере 5% CO_2 в MEM (ATCC), дополненной 10% FBS, до отделения от чашки Петри путем обработки трипсином. Трансфекцию выполняли путем добавления 14,8 мкл Opti-MEM с 0,2 мкл Lipofectamine RNAiMax на лунку (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния, № по кат. 13778-150) к 5 мкл дуплексов siRNA на лунку в 96-луночном планшете и инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут. 80 мкл полных питательных сред, содержащих ~2 x10^4 клеток Hep3B, затем добавляли к смеси siRNA. Клетки инкубировали в течение либо 24 часов либо 120 часов перед очисткой РНК. Эксперименты с использованием разовой дозы выполняли при конечной концентрации дуплекса 10 нМ и 0,1 нМ, а эксперименты в отношении зависимости эффекта от дозы

выполняли при конечной концентрации дуплекса 10, 1,67, 0,27, 0,046, 0,0077, 0,0013, 0,00021, 0,00004 нМ.

Выделение общей РНК с использованием набора "DYNABEADS mRNA Isolation Kit" (Invitrogen, № по кат. 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 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 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 удаляли. Гранулам давали возможность высохнуть в течение 2 минут. После высыхания добавляли 50 мкл элюирующего буфера и смешивали в течение 5 минут при 70°С. Гранулы фиксировали на магните на 5 минут. Удаляли 40 мкл супернатанта и добавляли в другой 96-луночный планшет.

Синтез cDNA с использованием набора "ABI High capacity cDNA reverse transcription kit" (Applied Biosystems, Форстер-Сити, 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 H_2O на реакцию добавляли в 10 мкл общей РНК. cDNA получали с использованием термоциклера Bio-Rad C-1000 или S-1000 (Hercules, Калифорния) посредством следующих стадий: 25°С 10 мин., 37°С 120 мин., 85°С 5 с, хранение при 4°С.

PCR в режиме реального времени

2 мкл cDNA добавляли к мастер-миксу, содержащему 0,5 мкл зонда TaqMan для GAPDH (Applied Biosystems, № по кат. 4326317E), 0,5 мкл зонда TaqMan для ALAS1 (Applied Biosystems, № по кат. Hs00167441_m1) и 5 мкл мастер-микса с зондом Lightcycler 480 (Roche, № по кат. 04887301001) на лунку в 384-луночные планшеты (Roche, № по кат. 04887301001). PCR в режиме реального времени выполняли в системе "Roche LC480 Real Time PCR system" (Roche) с применением ΔΔCt(RQ)-анализа. Каждый дуплекс исследовали при двух независимых трансфекциях с двумя биологическими повторами каждый и каждую трансфекцию оценивали в двух параллельных испытаниях, если не указано иное в итоговых таблицах.

Для вычисления относительного кратного изменения данные в реальном времени анализировали с применением ΔΔCt-способа и нормализовали в соответствии с таковыми анализов, выполненных с клетками, трансфицированными 10 нМ AD-1955, или имитационными трансфицированными клетками. IC_{50} вычисляли с применением модели согласования по 4 параметрам с использованием XLFit и нормализовали в соответствии с данными для клеток, трансфицированных AD-1955, или наивных клеток в таком же диапазоне доз или в отношении его наиболее низкой дозы.

In vitro нокдаун эндогенной экспрессии ALAS1 дуплексами siRNA ALAS1

В таблице 4 показан нокдаун ALAS1 в клетках Hep3B с помощью модифицированных ALAS1 дуплексов siRNA (см. таблицу 2). Сайленсинг выражали в виде доли оставшегося транскрипта РНК относительно отрицательного контроля (с люциферазой) siRNA AD-1955. Данные получали, как описано выше, после трансфекции 10 нМ или 0,1 нМ каждой siRNA. qPCR проводили с использованием зонда TaqMan ALAS1 Hs00167441_m1.

Таблица 4. Экспрессия ALAS1 в клетках Hep3B после трансфекции siRNA ALAS1

ID дуплекса	10 нМ,	0,1 нМ,	10 нМ, STDEV	0,1 нМ, STDEV

	средн.	средн.		
AD-55078.2	0,7	0,87	0,001	0,089
AD-55084.2	0,08	0,3	0	0,04
AD-55090.2	0,06	0,08	0,002	0,003
AD-55096.2	0,61	0,92	0,171	0,34
AD-55102.2	0,63	0,62	0,005	0,069
AD-55106.2	0,07	0,08	0,004	0,027
AD-55111.2	0,06	0,23	0,013	0,062
AD-55073.2	0,21	0,4	0,018	0,061
AD-55079.2	0,17	0,43	0,033	0,089
AD-55085.2	0,13	0,21	0,011	0,019
AD-55091.2	0,27	0,55	0,033	0,009
AD-55097.2	0,31	0,38	0,051	0,059
AD-55103.2	0,05	0,11	0,017	0,006
AD-55107.2	0,12	0,24	0,007	0,008
AD-55112.2	0,15	0,2	0,036	0,025
AD-55074.2	0,16	0,45	0,008	0,002
AD-55080.2	0,79	0,99	0,095	0,304
AD-55086.2	0,09	0,22	0,005	0,035
AD-55098.2	0,25	0,51	0,03	0,07
AD-55104.2	0,06	0,1	0,017	0,001
AD-55108.2	0,47	0,65	0,03	0,015
AD-55113.2	0,38	0,62	0,068	0,039
AD-55075.2	0,12	0,28	0,007	0,051
AD-55081.2	0,21	0,51	0,036	0,066
AD-55087.2	0,1	0,19	0,017	0,02
AD-55093.2	0,24	0,56	0,029	0,053
AD-55099.2	0,05	0,18	0,001	0,038
AD-53573.3	0,67	1,07	0,16	0,153
AD-55109.2	0,07	0,23	0,006	0,052
AD-55114.2	0,08	0,16	0,004	0,017
AD-55076.2	0,05	0,14	0,007	0,035
AD-55082.2	0,08	0,3	0,019	0,016
AD-55088.2	0,06	0,12	0,008	0,02
AD-55094.2	0,06	0,18	0,005	0,023
AD-55100.2	0,45	0,83	0,02	0,05
AD-55105.2	0,02	0,05	0,005	0,004
AD-55110.2	0,15	0,19	0,031	0,016
AD-55115.2	0,35	0,58	0,045	0,052

AD-55077.2	0,14	0,14	0,006	0,019
AD-55083.2	0,56	0,98	0,24	0,188
AD-55089.2	0,62	0,79	0,036	0,094
AD-55095.2	0,59	0,92	0,12	0,079
AD-55101.2	0,71	0,97	0,074	0,097
AD-1955	1,00	1,01	0,03	0,04
AD-53511.1	0,84	1,08	0,028	0,0515
AD-53512.1	0,15	0,65	0,062	0,023
AD-53513.1	0,34	0,86	0,055	0,011
AD-53514.1	0,12	0,61	0,003	0,008
AD-53515.1	0,25	0,66	0,005	0,004
AD-53516.1	1,05	1,02	0,032	0,011
AD-53517.1	0,145	0,725	0,025	0,0155
AD-53518.1	0,72	0,85	0,045	0,028
AD-53519.1	0,18	0,66	0,061	0,004
AD-53520.1	0,18	0,9	0,041	0,001
AD-53521.1	0,97	1,07	0,01	0,003
AD-53522.1	0,87	1,1	0,065	0,112
AD-53523.1	0,48	0,96	0,0305	0,0255
AD-53524.1	0,11	0,66	0,02	0,006
AD-53525.1	0,71	1,03	0,016	0,01
AD-53526.1	0,23	0,85	0,075	0,01
AD-53527.1	0,25	0,83	0,015	0,017
AD-53528.1	0,44	0,93	0,037	0,006
AD-53529.1	0,185	0,73	0,015	0,014
AD-53530.1	0,1	0,62	0,02	0,003
AD-53531.1	0,48	0,93	0,019	0,045
AD-53532.1	0,06	0,17	0	0,003
AD-53533.1	0,36	0,93	0,025	0,034
AD-53534.1	0,1	0,36	0,014	0,012
AD-53535.1	0,58	1,05	0,036	0,071
AD-53536.1	0,12	0,45	0,009	0,026
AD-53537.1	0,73	0,96	0,101	0,015
AD-53538.1	0,74	1,07	0	0,046
AD-53539.1	0,52	0,97	0,057	0,032
AD-53540.1	0,1	0,47	0,017	0,012
AD-53541.1	0,11	0,29	0,026	0,015
AD-53542.1	0,08	0,23	0,008	0,006
AD-53543.1	0,62	1,01	0,027	0,014

AD-53544.1	0,8	1,04	0,002	0,001
AD-53545.1	0,17	0,73	0,007	0,007
AD-53546.1	0,27	0,93	0,058	0,019
AD-53547.1	0,12	0,28	0,008	0,01
AD-53548.1	0,1	0,34	0,022	0,002
AD-53549.1	0,8	1,04	0,011	0,026
AD-53550.1	0,05	0,54	0,02	0,003
AD-53551.1	0,96	1,16	0,029	0,044
AD-53552.1	0,13	0,5	0,002	0,009
AD-53553.1	0,92	1,1	0,027	0,02
AD-53554.1	0,76	0,67	0,005	0,004
AD-53555.1	0,11	0,53	0,009	0,007
AD-53561.1	0,72	0,94	0,014	0,001
AD-53567.1	0,16	0,66	0,019	0,003
AD-53573.1	1,06	1,10	0,019	0,037
AD-53579.1	0,19	0,76	0,036	0,019

IC_{50} отдельных дуплексов siRNA ALAS1 в *in vitro* скрининге

В таблице 5 показаны IC_{50} отдельных дуплексов siRNA ALAS1, определенные в результате нокдауна эндогенно экспрессируемой ALAS1 в клеточной линии Hep3B с помощью модифицированных ALAS1 дуплексов siRNA (см. таблицу 2). Данные были получены, как описано выше, через 24 или 120 часов после трансфекции каждого дуплекса siRNA. В этом примере сайленсинг ALAS1 выражают в виде доли оставшегося транскрипта mRNA относительно siRNA AD-1955, нецелевой siRNA, которую использовали в качестве отрицательного контроля. Данные из повторных экспериментов по трансфекции использовали для приведения в соответствие одиночной линии для определения IC_{50}. Несколько из дуплексов (например, AD-53541.1, AD-53542.1 и AD-53547.1) характеризовались IC_{50} до приблизительно 0,03 нМ через 24 часа. Многие дуплексы характеризовались IC_{50} до 0,1 нМ (например, AD-53534.1, AD-53536.1, AD-53540.1, AD-53541.1, AD-53542.1, AD-53547.1, AD-53548.1, AD-53550.1, AD-53552.1) через 24 часа, и некоторые из них также характеризовались IC_{50} до 0,1 нМ (например, AD-53534.1, AD-53540.1, AD-53541.1, AD-53542.1, AD-53547.1, AD-53552.1) через 120 часов.

Таблица 5. IC_{50} выбранных дуплексов siRNA ALAS1, нормализованных относительно AD-1955

	IC_{50} (нМ)	
ID дуплекса	24 часа	120 часов
AD-53534.1	0,045	0,076
AD-53536.1	0,049	0,105
AD-53540.1	0,054	0,077
AD-53541.1	0,032	0,062
AD-53542.1	0,028	0,093
AD-53547.1	0,03	0,062
AD-53548.1	0,044	0,101
AD-53550.1	0,085	0,152
AD-53552.1	0,077	0,063
AD-53567.1	0,219	0,357
AD-53579.1	0,217	0,566

Пример 4. *In vivo* сайленсинг с применением siRNA ALAS1 мыши/крысы, находящейся в составе в виде LNP

Последовательности модифицированных дуплексов AD-53558 показаны ниже в таблице 6.

Таблица 6. Последовательности дуплекса siRNA ALAS1 AD-53558.4

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (анти-смысловая)	Исходное положение на транскрипте NM_ 020559.2	Название дуплекса	Смысловая последова-тельность (5'-3')	Антисмысловая последова-тельность (5'-3')
383	384	1184	AD-53558	cuGuGAAAuuu AcucuGAudTsdT	AUcAGAGuAAA UUUcAcAGdTsdT

Данный дуплекс помещали в состав в виде состава LNP11 (см. таблицу 10 выше). siRNA AD-53558, находящуюся в составе LNP, исследовали *in vivo* у мышей (N=25 животных; 5 животных на группу) и крыс (N=20 животных; 4 животных на группу) и было

доказано, что она *in vivo* подвергает сайленсингу mRNA ALAS1. Результаты показаны на ФИГ. 5 и ФИГ. 6.

На ФИГ. 5 показано, что у мышей siRNA характеризовалась эффектом доза-ответ. Экспрессия mRNA ALAS1 (mALAS1) мыши снижалась приблизительно на 78%, когда siRNA вводили в количестве 1 мг/кг; mRNA ALAS1 мыши снижалась приблизительно на 60%, когда siRNA вводили в количестве 0,3 мг/кг, и mRNA ALAS1 мыши снижалась приблизительно на 49%, когда siRNA вводили в количестве 0,1 мг/кг. Эти снижения выражали относительно контроля PBS. Также использовали контроль AD-1955 LUC, как показано на ФИГ. 5.

Аналогично, на ФИГ. 6 показано, что у крыс siRNA характеризовалась эффектом доза-ответ. Экспрессия mRNA ALAS1 крысы снижалась приблизительно на 70%, когда siRNA вводили в количестве 1 мг/кг; mRNA ALAS1 снижалась приблизительно на 62%, когда siRNA вводили в количестве 0,3 мг/кг, и mRNA ALAS1 снижалась приблизительно на 34%, когда siRNA вводили в количестве 0,1 мг/кг.

Также исследовали длительность сайленсинга у мышей (N=15; 3 животных на временную точку). Результаты показаны на ФИГ. 7, на которой показано, что AD-53558 подавлял mRNA mALAS1 приблизительно на 80% в течение по меньшей мере 9 дней. Подавление по меньшей мере на 50% сохранялось по меньшей мере в течение 14 дней.

Пример 5. Эффективность siRNA ALAS1 на мышиной модели AIP

Эффекты состава LNP11 с AD-53558 (siRNA ALAS1 мыши/крысы, описанная в предыдущем примере) исследовали на мышиной модели AIP. PBGD нокаут является нежизнеспособным (-/-, 0% активности). Гетерозиготные PBGD нокаутированные мыши (+/-, ~50% активности) способны иметь, но не имеют полный биохимический фенотип и, таким образом, не повторяют фенотип заболевания человека. В связи с этим была разработана мышиная модель AIP, которая представляет собой сложную гетерозиготу с аллелями T1/T2, включая нарушение промотора T1 (+/-) и изменение сайта сплайсинга T2 (-/-). Было показано, что эти мыши характеризуются остаточной активностью PBGD в печени, которая составляет приблизительно ~30% от уровня дикого типа и нормальными или незначительно повышенными исходными уровнями ALA и PBG в плазме. Было обнаружено, что мыши имеют нормальный вид в ранний период жизни, а с возрастом

становятся несколько более вялыми и атаксичными. При медико-патологическом исследовании было отмечено, что к возрасту шести месяцев у мышей развивались нарушенная координация движений и мышечная работа, а также дегенерация аксонов. Исследование патологии мышиной модели показало дегенерацию аксонов, нарушенную координацию движений и мышечную работу у более старых мышей. Было обнаружено, что уровни ALA и PBG в моче и плазме заметно повышаются при последовательном интраперитонеальном введении фенобарбитала (см. Lindberg et al., (1996), Nature Genetics, 12:195-219 и Lindberg et al., (1999), Journal of Clinical Investigation, 103:1127-34). Мышей восстанавливали при помощи AAV-опосредованной экспрессии PBGD в печени (Yasuda et al. (2010), Molecular Medicine, 1:17-22 и Unzu et al. (2011), Molecular Medicine, 2:243-50).

На 1 день мышам вводили 1 мг/кг siRNA ALAS1 (n=5) или контрольного LUC AD-1955 (n=3) путем внутривенной инъекции. Вводили три инъекции фенобарбитала (1 инъекция в сутки на 2, 3 и 4 дни) для индукции ALAS1 в печени и предшественников порфирина, ALA и PBG. Образцы плазмы и ночной мочи собирали на 5 день, а уровни метаболитов измеряли при помощи LC-MS. Уровни метаболитов измеряли в плазме при помощи LC-MS и также измеряли в моче. Исходные уровни метаболитов измеряли перед первой обработкой на 1 день. Результаты показаны на ФИГ. 8-12 и в таблицах 12 и 13.

На ФИГ. 8 и ФИГ. 9 показаны уровни ALA в плазме в мкМ. Исходные уровни ALA были низкими (n=4), а обработка фенобарбиталом индуцировала значимые повышения уровней ALA в плазме у контрольных животных, обработанных siRNA LUC (n=3). Обработка siRNA ALAS1 ингибировала индукцию ALA в плазме (n=5), как показано на ФИГ. 8. siRNA ALAS1 была неизменно эффективной при блокировании индукции ALA в плазме у каждого из отдельных изученных животных (см. ФИГ. 9). Данные результаты указывают на то, что обработка siRNA ALAS1 была эффективной в предупреждении повышений уровня ALA в плазме, связанных с индуцированными фенобарбиталом острыми приступами в этой животной модели AIP.

На ФИГ. 10 и ФИГ. 11 показаны уровни PBG в плазме в мкМ. Исходные уровни PBG были низкими (n=4), а обработка фенобарбиталом индуцировала значимые повышения уровней PBG у контрольных животных, обработанных siRNA LUC (n=3). Обработка siRNA ALAS1 ингибировала индукцию PBG в плазме (n=5), как показано на ФИГ. 10. siRNA ALAS1 была неизменно эффективной при блокировании индукции PBG в

плазме у каждого из отдельных изученных животных (см. ФИГ. 11). Данные результаты указывают на то, что обработка siRNA ALAS1 была эффективной в предупреждении повышений уровня PBG в плазме, связанных с индуцированными фенобарбиталом острыми приступами в этой животной модели AIP.

В таблицах 12 и 13 показаны уровни ALA и PBG в моче на исходном уровне и после обработки фенобарбиталом у контрольных животных, обработанных siRNA LUC (n=2) (CTR, которая относится к животному, обработанному PBS буфером, n=1), и животных, обработанных siRNA ALAS1 (n=5).

Таблица 12. Данные по образцам мочи от отдельных животных, показывающие предупреждение индуцированного острого приступа

ID мыши	ALA (микроМ/л)	PBG (микроМ/л)	Креатинин (мг/дл)	ALA (микроМ/мг креатинина)	PBG (микроМ/мг креатинина)	siRNA	PB
Ha-17-4-6				29,7	7,9	Исходный уровень	-
Ha-19-5-4/2				15,7	5,1	Исходный уровень	-
Ha-20-39-4/3				28,6	6,7	Исходный уровень	-
Ha-20-38-4				21,4	4,7	Исходный уровень	-
Ha-21-33-4	934,92	483,71	0,4205	222,33	115,03	Luc	+
Ha-21-36-9	944,08	563,53	0,5055	186,76	111,48	Luc	+
Ha-21-18-8	32,88	8,69	0,133	24,72	6,53	ALAS1; 1 мг/кг	+
Ha-21-33-7	83,07	23,28	0,426	19,50	5,46	ALAS1; 1 мг/кг	+
Ha-21-34-5	59,15	18,41	0,263	22,49	7,00	ALAS1; 1 мг/кг	+

PB означает фенобарбитал. А “+” указывает, что вводили фенобарбитал.

Таблица 13. Средние данные по образцам мочи

Состояние	Среднее значение ALA (микроМ/мг креатинина)	Среднее значение PBG (микроМ/мг креатинина)
Исходный уровень AIP	23,8	6,1
Luc-siRNA	204,55	113,26
ALAS1-siRNA	22,24	6,33

Обработка фенобарбиталом индуцировала сильные повышения (~25-30-кратные повышения) ALA (~9-кратное по сравнению с исходными уровнями) и PBG (~19-кратное по сравнению с исходными уровнями) в моче у мышей, обработанных siRNA LUC, т.е. контроле, в то время как такие повышения не наблюдались у животных, обработанных siRNA ALAS1. Таким образом, siRNA ALAS1 блокировала индуцированные фенобарбиталом повышения уровней ALA и PBG в моче. Данные результаты согласуются с измерениями в плазме и показывают, что обработка siRNA ALAS1 была эффективной в предупреждении повышений уровней метаболитов в моче (ALA и PBG), связанных с индуцированными фенобарбиталом острыми приступами в этой животной модели AIP.

В дополнительных экспериментах (ФИГ. 12) было обнаружено, что обработка фенобарбиталом индуцировала большие повышения (~25-кратные) экспрессии mRNA ALAS1 в печени в мышиной модели. Введение siRNA ALAS1 полностью блокировало эту индукцию mRNA ALAS1. Данные результаты представляют дополнительное доказательство того, что siRNA ALAS1 является эффективной в животной модели AIP.

В обобщенном смысле из результатов, представленных в этом примере, видно, что siRNA ALAS1 является эффективной в лечении острых приступов в животной модели острой печеночной порфирии, AIP. Измерения нескольких результатов подтверждают это заключение, в том числе уровни ALA в плазме, уровни PBG в плазме, уровни ALA в моче, уровни PBG в моче и уровни экспрессии mRNA ALAS1 в печени.

Пример 6. *In vivo* сайленсинг при помощи конъюгированных с GalNAc siRNA ALAS1 мыши

В экспериментах, описанных в этом примере, исследовали *in vivo* эффективность трех конъюгированных с GalNAc siRNA (см. таблицу 7). Эти siRNA конструировали и получали при помощи способов, таких как описанные в примере 2.

Таблица 7. Последовательности AD-57929

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Положение смысловой последователь	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая последовательность (5'-3')	Положение антисмысловой последователь-ности на транскрипте

		ности на транскрипте NM_ 020559.2				NM_ 020559.2
385	386	775-795	AD-56211	AfaGfuCfuGfuUfUfCfc AfcUfuUfuCfaAfL96	uUfgAfaAfaGfuGfgaa AfcAfgAfcUfusUfsg	773-795
387	388	2168-2188	AD-56173	AfcAfuAfgUfaGfCfCfa GfaAfuUfgUfcUfL96	aGfaCfaAfuUfcUfggc UfaCfuAfuGfusGfsg	2166-2188
389	390	775-795	AD-57929	AfsasGfuCfuGfuUfUfC fcAfcUfuUfuCfaAfL96	usUfsgAfaAfaGfuGfga aAfcAfgAfcUfususg	773-795

Мышей (n=40; n=4 на экспериментальное условие) разделяли на группы, которые получали PBS или дозы по 3 мг/кг, 10 мг/кг или 30 мг/кг siRNA, вводимые подкожно. Уровень mRNA mALAS1/mGAPDH относительно контроля PBS определяли в клетках печени через 72 часа после введения. Результаты показаны на ФИГ. 13. Наблюдался нечеткий эффект доза-ответ для siRNA AD-56211 и AD-56173. В отличие от этого, siRNA ALAS1 AD-57929 проявил эффект доза-ответ при ингибировании экспрессии mALAS1. По данным результатам видно, что конъюгат GalNAc с ALAS1 был эффективным при ингибировании экспрессии mRNA ALAS1 *in vivo* и проявлял эффект доза-ответ.

Пример 7. siRNA человека

Дополнительные siRNA человека конструировали и получали, как описано в примере 2. Лучшие 45 siRNA отбирали на основании их прогнозируемой эффективности. Последовательности из этих 45 siRNA представлены в таблице 8 и при этом прилагается перечень последовательностей (например, смысловая последовательность, соответствующая одной из последовательностей с нечетным номером, идентифицированных под SEQ ID NO: 391-551, и антисмысловая последовательность, соответствующая одной из последовательностей с четным номером, идентифицированных под SEQ ID NO: 392-552 соответственно). Таблица 8 раскрыта в международной публикации № WO2013/155204A2. Содержимое WO 2013/155204 и перечень последовательностей, в том числе таблица 8, явным образом включены при помощи ссылки.

Пример 8. siRNA человека

Получали дополнительные siRNA человека из 19 нуклеотидов. Последовательности из этих siRNA представлены в таблице 9 и при этом прилагается перечень последовательностей (например, смысловая последовательность, соответствующая одной из последовательностей с нечетным номером, идентифицированных под SEQ ID NO: 553-3365, и антисмысловая последовательность, соответствующая одной из последовательностей с четным номером, идентифицированных под SEQ ID NO: 554-3366 соответственно). Таблица 9 раскрыта в международной публикации № WO2013/155204A2. Содержимое WO 2013/155204 и перечень последовательностей, в том числе таблица 9, явным образом включены при помощи ссылки. Эти siRNA можно исследовать в отношении эффективности с помощью способов, описанных в данном документе, и/или способов, известных из уровня техники.

Пример 9. Подавление предшественников порфиринов при помощи siRNA ALAS1 при парадигме неотложного лечения

Мышиную модель AIP (см. пример 5) использовали для исследования того, будет ли siRNA ALAS1 функционировать в качестве парадигмы неотложного лечения для снижения уже повышенных уровней ALA и PBG, которые бы присутствовали, например, когда пациент-человек с порфирией испытывает острый приступ. Введение siRNA состава LNP11 с AD-53558 в количестве 1 мг/кг через 12 часов после последней дозы фенобарбитала быстро снижало уровни как ALA, так и PBG в плазме мышей, в то время как у контрольных животных, обработанных Luc, уровни продолжали расти (ФИГ. 14). Эти результаты указывали на то, что siRNA ALAS является эффективной для лечения острого приступа. siRNA ALAS1 была эффективной для снижения и предупреждения дальнейших повышений уровней ALA и PBG.

Как можно видеть на ФИГ. 14, siRNA ALAS характеризовалась быстрым началом действия в снижении уровней ALA и PBG. Начало действия происходило в течение нескольких часов после введения siRNA. Эффект на уровень ALA в плазме мог наблюдаться в течение 4 часов после введения siRNA (см. ФИГ. 14; siRNA вводили через 12 часов после последней дозы фенобарбитала, а снижение уровня ALA в плазме относительно контроля можно было наблюдать через 16 часов после последней дозы

фенобарбитала). Эффект на уровень PBG в плазме мог наблюдаться в течение 8 часов после введения siRNA (см. ФИГ. 14; siRNA вводили через 12 часов после последней дозы фенобарбитала, а снижение уровня ALA в плазме относительно контроля можно было наблюдать через 20 часов после последней дозы фенобарбитала).

Пример 10. siRNA, которые нацелены на ALAS1

Конструировали дополнительные немодифицированные и модифицированные последовательности siRNA, которые нацеливают siRNA ALAS1, и получали их, как описано в примере 2. Активность *in vitro* модифицированных дуплексов исследовали, как описано ниже.

Способы

Опосредованная липидами трансфекция

Для Hep3B, PMH и первичных гепатоцитов *Cynomolgus* трансфекцию выполняли путем добавления 14,8 мкл Opti-MEM с 0,2 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 20 минут. Восемьдесят мкл полных питательных сред без антибиотика, содержащих соответствующее число клеток, затем добавляли к смеси siRNA. Клетки инкубировали в течение 24 часов перед очисткой РНК.

Эксперименты в отношении разовой дозы выполняли при конечной концентрации дуплекса, модифицированного GalNAc, 1 мкМ, 500 нМ, 20 нМ, 10 нМ и 0,2 нМ.

Трансфекция посредством свободного поглощения

Криоконсервированные первичные гепатоциты *Cynomolgus* (Celsis In Vitro Technologies, M003055-P) размораживали на водяной бане при 37°C непосредственно перед использованием и ресуспендировали в количестве $0{,}26x10^6$ клеток/мл в среде InVitroGRO CP (с покрытием) (Celsis In Vitro Technologies, № по кат. Z99029). Во время трансфекций клетки помещали в 96-луночный планшет с коллагеном BD BioCoat (BD, 356407) по 25000 клеток на лунку и инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO_2. Эксперименты по свободному поглощению выполняли путем добавления 10 мкл дуплексов siRNA в PBS на лунку в 96-луночном (96w) планшете. Девяносто мкл полных питательных сред, содержащих соответствующее число клеток для типа клеток, затем

добавляли к siRNA. Клетки инкубировали в течение 24 часов перед очисткой РНК. Эксперименты в отношении разовой дозы выполняли при конечной концентрации дуплекса 1 мкМ, 500 нМ, 20 нМ и 10 нМ.

Выделение общей РНК с использованием набора "DYNABEADS mRNA Isolation Kit" (Invitrogen, № по кат. 610-12)

Клетки собирали и лизировали в 150 мкл лизирующего/связывающего буфера, затем перемешивали в течение 5 минут при 850 об./мин. с помощью Eppendorf Thermomixer (скорость перемешивания была одинаковой на протяжении процесса). Десять микролитров магнитных гранул и 80 мкл смеси лизирующего/связывающего буфера добавляли в круглодонный планшет и перемешивали в течение 1 минуты. Магнитные гранулы фиксировали при помощи магнитного стенда и супернатант удаляли без смещения гранул. После удаления супернатанта лизированные клетки добавляли к оставшимся гранулам и перемешивали в течение 5 минут. После удаления супернатанта магнитные гранулы промывали 2 раза 150 мкл промывочного буфера А и перемешивали в течение 1 минуты. Гранулы снова фиксировали, а супернатант удаляли. Гранулы затем промывали 150 мкл промывочного буфера В, фиксировали и супернатант удаляли. Гранулы затем промывали 150 мкл элюирующего буфера, фиксировали и супернатант удаляли. В конце гранулы оставляли высыхать в течение 2 минут. После высыхания добавляли 50 мкл элюирующего буфера и смешивали в течение 5 минут при 70°С. Гранулы фиксировали на магните на 5 минут. Удаляли сорок пять мкл супернатанта и добавляли в другой 96-луночный планшет.

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

Получали 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 H_2O на реакцию. Равные объемы мастер-микса и РНК смешивали для конечного объема в 12 мкл для *in vitro* отслеживаемых образцов или 20 мкл для *in vivo* отслеживаемых образцов. cDNA получали с использованием термоциклера Bio-Rad C-1000 или S-1000 (Hercules, Калифорния) посредством следующих стадий: 25°С 10 мин., 37°С 120 мин., 85°С 5 с и хранение при 4°С.

PCR в режиме реального времени

Два мкл cDNA добавляли к мастер-миксу, содержащему 2 мкл H_2O, 0,5 мкл зонда TaqMan GAPDH (Life Technologies, № по кат. 4326317E для клеток Hep3B, № по кат. 352339E для первичных гепатоцитов мыши или сделанный по индивидуальному заказу зонд для первичных гепатоцитов макак-крабоедов), 0,5 мкл зонда TaqMan C5 (Life Technologies, № по кат. Hs00167441_m1 для клеток Hep3B или Mm00457879_m1 для первичных гепатоцитов мыши или сделанный по индивидуальному заказу зонд для первичных гепатоцитов макак-крабоедов) и 5 мкл мастер-микса с зондом Lightcycler 480 (Roche, № по кат. 04887301001) на лунку в 384-луночных (384 w) планшетах (Roche, № по кат. 04887301001). PCR в режиме реального времени выполняли в системе "Roche LC480 Real Time PCR system" (Roche) с применением ΔΔCt(RQ)-анализа. Для *in vitro* скрининга каждый дуплекс исследовали с двумя биологическими повторами, если не указано иное, и каждую PCR в реальном времени выполняли с двойными техническими повторами. Для *in vivo* скрининга каждый дуплекс исследовали в одном или нескольких экспериментах (3 мыши на группу) и каждую PCR в реальном времени выполняли с двойными техническими повторами.

Для вычисления относительного кратного изменения уровней mRNA ALAS1 данные в реальном времени анализировали с применением ΔΔCt-способа и нормализовали в соответствии с таковыми анализов, выполненных с клетками, трансфицированными 10 нМ AD-1955, или имитационными трансфицированными клетками. IC_{50} рассчитывали с применением модели согласования по 4 параметрам с использованием XLFit и нормализовали в соответствии с данными для клеток, трансфицированных AD-1955, в таком же диапазоне доз или в отношении его наиболее низкой дозы.

Смысловая и антисмысловая последовательности AD-1955 являются такими, которые приведены ниже.

СМЫСЛОВАЯ: cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT (SEQ ID NO:3682);

АНТИСМЫСЛОВАЯ: UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT (SEQ ID NO:3683).

Последовательности одиночных нитей и дуплексов модифицированных и немодифицированных siRNA представлены в таблице 14 и таблице 15 соответственно.

Таблица 14. Модифицированные последовательности одиночных нитей и дуплексов ALAS1 человека

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая последовательность (5'-3')	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_000688.4
3371	3372	AD-58848	CfsasUfgCfcAfaAfAfAfuGfgAfcAfuCfaUfL96	asUfsgAfuGfuCfcAfuuuUfuGfgCfaUfgsAfsc	1635-1657
3373	3374	AD-58849	AfsusUfuUfgAfaGfUfGfaUfgAfgUfgAfaAfL96	usUfsuCfaCfuCfaUfcacUfuCfaAfaAfusGfsc	2189-2211
3375	3376	AD-58850	AfsgsUfuAfuAfuUfAfAfaUfuUfuAfaUfcUfL96	asGfsaUfuAfaAfaUfuuaAfuAfuAfaCfusUfsa	2344-2366
3377	3378	AD-58851	GfscsAfuUfuUfgAfAfGfuGfaUfgAfgUfgAfL96	usCfsaCfuCfaUfcAfcuuCfaAfaAfuGfcsAfsg	2187-2209
3379	3380	AD-58852	GfsasAfcUfaAfuGfAfGfcAfgAfcAfuAfaCfL96	gsUfsuAfuGfuCfuGfcucAfuUfaGfuUfcsAfsu	1975-1997
3381	3382	AD-58853	AfsasUfgAfcCfaCfAfCfcUfaUfcGfaGfuUfL96	asAfscUfcGfaUfaGfgugUfgGfuCfaUfusCfsu	973-995
3383	3384	AD-58854	UfsasAfaUfuUfuAfAfUfcUfaUfaGfuAfaAfL96	usUfsuAfcUfaUfaGfauuAfaAfaUfuUfasAfsu	2352-2374
3385	3386	AD-58855	UfsusCfaGfuAfuGfAfUfcGfuUfuCfuUfuGfL96	csAfsaAfgAfaAfcGfaucAfuAfcUfgAfasAfsa	929-951
3387	3388	AD-58856	CfsasCfuUfuUfcAfGfUfaUfgAfuCfgUfuUfL96	asAfsaCfgAfuCfaUfacuGfaAfaAfgUfgsGfsa	924-946
3389	3390	AD-58857	AfsasAfuCfuGfuUfUfCfcAfcUfuUfuCfaGfL96	csUfsgAfaAfaGfuGfgaaAfcAfgAfuUfusUfsg	913-935
3391	3392	AD-58858	CfsasUfuUfgAfaAfCfUfgUfcCfaUfuCfaAfL96	usUfsgAfaUfgGfaCfaguUfuCfaAfaUfgsCfsc	1478-1500
3393	3394	AD-58859	CfscsUfaUfcGfaGfUfUfuUfuAfaAfaCfuGfL96	csAfsgUfuUfuAfaAfaacUfcGfaUfaGfgsUfsg	983-1005
3395	3396	AD-58861	GfsasCfcAfgAfaAfGfAfgUfgUfcUfcAfuCfL96	gsAfsuGfaGfaCfaCfucuUfuCfuGfgUfcsUfsu	872-894
3397	3398	AD-58862	AfscsCfaGfaAfaGfAfGfuGfuCfuCfaUfcUfL96	asGfsaUfgAfgAfcAfcucUfuUfcUfgGfusCfsu	873-895
3399	3400	AD-58863	AfscsUfaAfuGfaGfCfAfgAfcAfuAfaCfaUfL96	asUfsgUfuAfuGfuCfugcUfcAfuUfaGfusUfsc	1977-1999
3401	3402	AD-58864	UfsasGfuAfaAfaAfCfAfuAfgUfcCfuGfgAfL96	usCfscAfgGfaCfuAfuguUfuUfuAfcUfasUfsa	2366-2388
3403	3404	AD-58865	UfsasUfuUfcUfgGfAfAfcUfaGfuAfaAfuUfL96	asAfsuUfuAfcUfaGfuucCfaGfaAfaUfasUfsu	1185-1207
3405	3406	AD-58867	UfsusCfuGfcAfaAfGfCfcAfgUfcUfuGfaGfL96	csUfscAfaGfaCfuGfgcuUfuGfcAfgAfasGfsa	706-728
3407	3408	AD-58868	GfsasGfgAfaAfgAfGfGfuUfgCfuGfaAfaCfL96	gsUfsuUfcAfgCfaAfccuCfuUfuCfcUfcsAfsc	759-781

3409	3410	AD-58869	GfsgsUfaCfuAfgAfAfAfuAfuUfuCfuGfgAfL96	usCfscAfgAfaAfuAfuuuCfuAfgUfaCfcsAfsc	1174-1196
3411	3412	AD-58870	GfsasCfaUfcAfuGfCfAfaAfaGfcAfaAfgAfL96	usCfsuUfuGfcUfuUfugcAfuGfaUfgUfcsCfsu	853-875
3413	3414	AD-58871	AfsasAfuUfuUfaAfUfCfuAfuAfgUfaAfaAfL96	usUfsuUfaCfuAfuAfgauUfaAfaAfuUfusAfsa	2353-2375
3415	3416	AD-58873	CfsasUfgAfuCfcAfAfGfgGfaUfuCfgAfaAfL96	usUfsuCfgAfaUfcCfcuuGfgAfuCfaUfgsGfsa	1362-1384
3417	3418	AD-58874	AfsgsAfcCfaGfaAfAfGfaGfuGfuCfuCfaUfL96	asUfsgAfgAfcAfcUfcuuUfcUfgGfuCfusUfsu	871-893
3419	3420	AD-58875	AfsusCfcUfgAfaGfAfGfcGfcUfgAfgGfgAfL96	usCfscCfuCfaGfcGfcucUfuCfaGfgAfusCfsc	1810-1832
3421	3422	AD-58876	GfsusCfuGfuGfaUfGfAfaCfuAfaUfgAfgCfL96	gsCfsuCfaUfuAfgUfucaUfcAfcAfgAfcsUfsu	1966-1988
3423	3424	AD-58877	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuCfL96	gsAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsGfsu	875-897
3425	3426	AD-58878	AfscsUfuUfuCfaGfUfAfuGfaUfcGfuUfuCfL96	gsAfsaAfcGfaUfcAfuacUfgAfaAfaGfusGfsg	925-947
3427	3428	AD-58879	UfscsAfuGfcCfaAfAfAfaUfgGfaCfaUfcAfL96	usGfsaUfgUfcCfaUfuuuUfgGfcAfuGfasCfsu	1634-1656
3429	3430	AD-58880	AfsasUfaUfuUfcUfGfGfaAfcUfaGfuAfaAfL96	usUfsuAfcUfaGfuUfccaGfaAfaUfaUfusUfsc	1183-1205
3431	3432	AD-58881	CfsusUfcUfuCfaAfGfAfuAfaCfuUfgCfcAfL96	usGfsgCfaAfgUfuAfucuUfgAfaGfaAfgsAfsu	892-914
3433	3434	AD-58882	UfsusUfcAfgUfaUfGfAfuCfgUfuUfcUfuUfL96	asAfsaGfaAfaCfgAfucaUfaCfuGfaAfasAfsg	928-950
3435	3436	AD-58883	CfscsCfaGfuGfuGfGfUfuAfgUfgUfgAfaAfL96	usUfsuCfaCfaCfuAfaccAfcAfcUfgGfgsGfsc	790-812
3437	3438	AD-58884	GfscsUfgUfgAfgAfUfUfuAfcUfcUfgAfuUfL96	asAfsuCfaGfaGfuAfaauCfuCfaCfaGfcsCfsu	1325-1347
3439	3440	AD-58885	AfsgsGfcUfuGfaGfCfAfaGfuUfgGfuAfuCfL96	gsAfsuAfcCfaAfcUfugcUfcAfaGfcCfusGfsa	2229-2251
3441	3442	AD-58886	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsUfsg	877-899
3443	3444	AD-58887	AfsusUfuCfuGfgAfAfCfuAfgUfaAfaUfuCfL96	gsAfsaUfuUfaCfuAfguuCfcAfgAfaAfusAfsu	1186-1208
3445	3446	AD-58888	UfsgsUfgAfuGfuGfGfCfcCfaUfgAfgUfuUfL96	asAfsaCfuCfaUfgGfgccAfcAfuCfaCfasCfsa	1531-1553
3447	3448	AD-58889	AfsasGfaGfaGfaAfGfUfcCfuAfuUfuCfuCfL96	gsAfsgAfaAfuAfgGfacuUfcUfcUfcUfusUfsc	2208-2230
3449	3450	AD-58890	UfsgsGfcAfgCfaCfAfGfaUfgAfaUfcAfgAfL96	usCfsuGfaUfuCfaUfcugUfgCfuGfcCfasGfsg	671-693
3451	3452	AD-58891	AfsusGfaUfcGfuUfUfCfuUfuGfaGfaAfaAfL96	usUfsuUfcUfcAfaAfgaaAfcGfaUfcAfusAfsc	935-957
3453	3454	AD-58892	UfscsUfgGfaAfcUfAfGfuAfaAfuUfcCfaUfL96	asUfsgGfaAfuUfuAfcuaGfuUfcCfaGfasAfsa	1189-1211
3455	3456	AD-59095	GfscsCfcAfuUfcUfUfAfuCfcCfgAfgUfL96	asCfsuCfgGfgAfuAfagaAfuGfgsgsc	360-382
3457	3458	AD-59096	GfsgsAfaCfcAfuGfCfCfuCfcAfuGfaUfL96	asUfscAfuGfgAfgGfcauGfgUfuscsc	1347-1369
3459	3460	AD-59097	UfsgsGfaGfuCfuGfUfGfcGfgAfuCfcUfL96	asGfsgAfuCfcGfcAfcagAfcUfcscsa	1794-1816
3461	3462	AD-59098	CfsasCfcCfaCfgGfGfUfgUfgUfgGfgAfL96	usCfscCfaCfaCfaCfccgUfgGfgsusg	1112-1134
3463	3464	AD-59099	GfsgsAfgUfcUfgUfGfCfgGfaUfcCfuAfL96	usAfsgGfaUfcCfgCfacaGfaCfuscsc	1795-1817

3465	3466	AD-59100	CfsasAfaAfcUfgCfCfCfcAfaGfaUfg AfL96	usCfsaUfcUfuGfgGfgcaGfuUfususg	428-450
3467	3468	AD-59101	GfscsCfuCfcAfuGfAfUfcCfaAfgGfg AfL96	usCfscCfuUfgGfaUfcauGfgAfgsgsc	1355-1377
3469	3470	AD-59102	CfsasUfcAfuCfcCfUfGfuGfcGfgGfu UfL96	asAfscCfcGfcAfcAfgggAfuGfasusg	1921-1943
3471	3472	AD-59103	AfscsCfcAfcGfgGfUfGfuGfuGfgGf gAfL96	usCfscCfcAfcAfcAfcccGfuGfgsgsu	1113-1135
3473	3474	AD-59104	CfsasCfaUfcAfuCfCfCfuGfuGfcGfg AfL96	usCfscGfcAfcAfgGfgauGfaUfgsusg	1919-1941
3475	3476	AD-59105	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUf cUfL96	asGfsaUfgAfgAfcAfcucUfuUfcsusg	873-895
3477	3478	AD-59106	CfscsUfcCfaUfgAfUfCfcAfaGfgGfa UfL96	asUfscCfcUfuGfgAfucaUfgGfasgsg	1356-1378
3479	3480	AD-59107	UfsgsCfcCfaUfuCfUfUfaUfcCfcGfa AfL96	usUfscGfgGfaUfaAfgaaUfgGfgscsa	359-381
3481	3482	AD-59108	CfsusUfcAfcCfcUfGfGfcUfaAfgAfu AfL96	usAfsuCfuUfaGfcCfaggGfuGfasasg	1297-1319
3483	3484	AD-59109	AfsusCfaUfcCfcUfGfUfgCfgGfgUfu AfL96	usAfsaCfcCfgCfaCfaggGfaUfgsasu	1922-1944
3485	3486	AD-59110	AfsgsAfaAfgAfgUfGfUfcUfcAfuCfu UfL96	asAfsgAfuGfaGfaCfacuCfuUfuscsu	874-896
3487	3488	AD-59111	CfsusCfcAfuGfaUfCfCfaAfgGfgAfu UfL96	asAfsuCfcCfuUfgGfaucAfuGfgsasg	1357-1379
3489	3490	AD-59112	CfscsAfuUfcUfuAfUfCfcCfgAfgUfc AfL96	usGfsaCfuCfgGfgAfuaaGfaAfusgsg	362-384
3491	3492	AD-59113	CfsasCfcCfuGfgCfUfAfaGfaUfgAfu AfL96	usAfsuCfaUfcUfuAfgccAfgGfgsusg	1300-1322
3493	3494	AD-59114	UfscsAfuCfcCfuGfUfGfcGfgGfuUf gAfL96	usCfsaAfcCfcGfcAfcagGfgAfusgsa	1923-1945
3495	3496	AD-59115	AfsasGfaGfuGfuCfUfCfaUfcUfuCf uUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcsusu	877-899
3497	3498	AD-59116	GfsusCfaUfgCfcAfAfAfaAfuGfgAfc AfL96	usGfsuCfcAfuUfuUfuggCfaUfgsasc	1631-1653
3499	3500	AD-59117	CfsasUfuCfuUfaUfCfCfcGfaGfuCfc AfL96	usGfsgAfcUfcGfgGfauaAfgAfasusg	363-385
3501	3502	AD-59118	AfscsCfcUfgGfcUfAfAfgAfuGfaUfg AfL96	usCfsaUfcAfuCfuUfagcCfaGfgsgsu	1301-1323
3503	3504	AD-59119	CfsusCfuUfcAfcCfCfUfgGfcUfaAfg AfL96	usCfsuUfaGfcCfaGfgguGfaAfgsasg	1295-1317
3505	3506	AD-59120	AfsusGfcCfaAfaAfAfUfgGfaCfaUfc AfL96	usGfsaUfgUfcCfaUfuuuUfgGfcsasu	1634-1656
3507	3508	AD-59121	UfsgsCfcCfcAfaGfAfUfgAfuGfgAfa UfL96	asUfsuCfcAfuCfaUfcuuGfgGfgscsa	434-456
3509	3510	AD-59122	GfsasAfcCfaUfgCfCfUfcCfaUfgAfu AfL96	usAfsuCfaUfgGfaGfgcaUfgGfususc	1348-1370
3511	3512	AD-59123	UfscsUfuCfaCfcCfUfGfgCfuAfaGfa UfL96	asUfscUfuAfgCfcAfgggUfgAfasgsa	1296-1318
3513	3514	AD-59124	UfsgsCfcAfaAfaAfUfGfgAfcAfuCfa UfL96	asUfsgAfuGfuCfcAfuuuUfuGfgscsa	1635-1657
3515	3516	AD-59125	CfscsAfgAfaAfgAfGfUfgUfcUfcAfu AfL96	usAfsuGfaGfaCfaCfucuUfuCfusgsg	872-894
3517	3518	AD-59126	GfsasAfaCfuGfuCfCfAfuUfcAfaUfg AfL96	usCfsaUfuGfaAfuGfgacAfgUfususc	1481-1503
3519	3520	AD-59127	UfscsAfcCfcUfgGfCfUfaAfgAfuGfa UfL96	asUfscAfuCfuUfaGfccaGfgGfusgsa	1299-1321

3521	3522	AD-59128	CfscsCfuGfgAfgUfCfUfgUfgCfgGfaUfL96	asUfscCfgCfaCfaGfacuCfcAfgsgsg	1791-1813
3523	3524	AD-59129	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfususc	875-897
3525	3526	AD-59130	UfsgsGfaGfcCfcUfGfGfaGfuCfuGfuAfL96	usAfscAfgAfcUfcCfaggGfcUfcscsa	1786-1808

Таблица 15. Немодифицированные последовательности одиночных нитей и дуплексов ALAS1 человека

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (анти-смысловая)	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая последовательность (5'-3')	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_000688.4
3684	3527	AD-58848	CAUGCCAAAAAUGGACAUCAU	AUGAUGUCCAUUUUUGGCAUGAC	1635-1657
3528	3529	AD-58849	AUUUUGAAGUGAUGAGUGAAA	UUUCACUCAUCACUUCAAAAUGC	2189-2211
3530	3531	AD-58850	AGUUAUAUUAAAUUUUAAUCU	AGAUUAAAAUUUAAUAUAACUUA	2344-2366
3532	3533	AD-58851	GCAUUUUGAAGUGAUGAGUGA	UCACUCAUCACUUCAAAAUGCAG	2187-2209
3534	3535	AD-58852	GAACUAAUGAGCAGACAUAAC	GUUAUGUCUGCUCAUUAGUUCAU	1975-1997
3536	3537	AD-58853	AAUGACCACACCUAUCGAGUU	AACUCGAUAGGUGUGGUCAUUCU	973-995
3538	3539	AD-58854	UAAAUUUUAAUCUAUAGUAAA	UUUACUAUAGAUUAAAAUUUAAU	2352-2374
3540	3541	AD-58855	UUCAGUAUGAUCGUUUCUUUG	CAAAGAAACGAUCAUACUGAAAA	929-951
3542	3543	AD-58856	CACUUUUCAGUAUGAUCGUUU	AAACGAUCAUACUGAAAAGUGGA	924-946
3544	3545	AD-58857	AAAUCUGUUUCCACUUUUCAG	CUGAAAAGUGGAAACAGAUUUUG	913-935
3546	3547	AD-58858	CAUUUGAAACUGUCCAUUCAA	UUGAAUGGACAGUUUCAAAUGCC	1478-1500
3548	3549	AD-58859	CCUAUCGAGUUUUUAAAACUG	CAGUUUUAAAAACUCGAUAGGUG	983-1005
3550	3551	AD-58861	GACCAGAAAGAGUGUCUCAUC	GAUGAGACACUCUUUCUGGUCUU	872-894
3552	3553	AD-58862	ACCAGAAAGAGUGUCUCAUCU	AGAUGAGACACUCUUUCUGGUCU	873-895
3554	3555	AD-58863	ACUAAUGAGCAGACAUAACAU	AUGUUAUGUCUGCUCAUUAGUUC	1977-1999
3556	3557	AD-58864	UAGUAAAAACAUAGUCCUGGA	UCCAGGACUAUGUUUUUACUAUA	2366-2388
3558	3559	AD-58865	UAUUUCUGGAACUAGUAAAUU	AAUUUACUAGUUCCAGAAAUAUU	1185-1207
3560	3561	AD-58867	UUCUGCAAAGCCAGUCUUGAG	CUCAAGACUGGCUUUGCAGAAGA	706-728
3562	3563	AD-58868	GAGGAAAGAGGUUGCUGAAAC	GUUUCAGCAACCUCUUUCCUCAC	759-781
3564	3565	AD-58869	GGUACUAGAAAUAUUUCUGGA	UCCAGAAAUAUUUCUAGUACCAC	1174-1196
3566	3567	AD-58870	GACAUCAUGCAAAAGCAAAGA	UCUUUGCUUUUGCAUGAUGUCCU	853-875
3568	3569	AD-58871	AAAUUUUAAUCUAUAGUAAAA	UUUUACUAUAGAUUAAAAUUUAA	2353-2375
3570	3571	AD-58873	CAUGAUCCAAGGGAUUCGAAA	UUUCGAAUCCCUUGGAUCAUGGA	1362-1384
3572	3573	AD-58874	AGACCAGAAAGAGUGUCUCAU	AUGAGACACUCUUUCUGGUCUUU	871-893
3574	3575	AD-58875	AUCCUGAAGAGCGCUGAGGGA	UCCCUCAGCGCUCUUCAGGAUCC	1810-1832
3576	3577	AD-58876	GUCUGUGAUGAACUAAUGAGC	GCUCAUUAGUUCAUCACAGACUU	1966-1988
3578	3579	AD-58877	CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUC	GAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU	875-897

3580	3581	AD-58878	ACUUUUCAGUAUGAUCGUUUC	GAAACGAUCAUACUGAAAAGUGG	925-947
3582	3583	AD-58879	UCAUGCCAAAAAUGGACAUCA	UGAUGUCCAUUUUUGGCAUGACU	1634-1656
3584	3585	AD-58880	AAUAUUUCUGGAACUAGUAAA	UUUACUAGUUCCAGAAAUAUUUC	1183-1205
3586	3587	AD-58881	CUUCUUCAAGAUAACUUGCCA	UGGCAAGUUAUCUUGAAGAAGAU	892-914
3588	3589	AD-58882	UUUCAGUAUGAUCGUUUCUUU	AAAGAAACGAUCAUACUGAAAAG	928-950
3590	3591	AD-58883	CCCAGUGUGGUUAGUGUGAAA	UUUCACACUAACCACACUGGGGC	790-812
3592	3593	AD-58884	GCUGUGAGAUUUACUCUGAUU	AAUCAGAGUAAAUCUCACAGCCU	1325-1347
3594	3595	AD-58885	AGGCUUGAGCAAGUUGGUAUC	GAUACCAACUUGCUCAAGCCUGA	2229-2251
3596	3597	AD-58886	GAAAGAGUGUCUCAUCUUCUU	AAGAAGAUGAGACACUCUUUCUG	877-899
3598	3599	AD-58887	AUUUCUGGAACUAGUAAAUUC	GAAUUUACUAGUUCCAGAAAUAU	1186-1208
3600	3601	AD-58888	UGUGAUGUGGCCCAUGAGUUU	AAACUCAUGGGCCACAUCACACA	1531-1553
3602	3603	AD-58889	AAGAGAGAAGUCCUAUUUCUC	GAGAAAUAGGACUUCUCUCUUUC	2208-2230
3604	3605	AD-58890	UGGCAGCACAGAUGAAUCAGA	UCUGAUUCAUCUGUGCUGCCAGG	671-693
3606	3607	AD-58891	AUGAUCGUUUCUUUGAGAAAA	UUUUCUCAAAGAAACGAUCAUAC	935-957
3608	3609	AD-58892	UCUGGAACUAGUAAAUUCCAU	AUGGAAUUUACUAGUUCCAGAAA	1189-1211
3610	3611	AD-59095	GCCCAUUCUUAUCCCGAGU	ACUCGGGAUAAGAAUGGGC	360-382
3612	3613	AD-59096	GGAACCAUGCCUCCAUGAU	AUCAUGGAGGCAUGGUUCC	1347-1369
3614	3615	AD-59097	UGGAGUCUGUGCGGAUCCU	AGGAUCCGCACAGACUCCA	1794-1816
3616	3617	AD-59098	CACCCACGGGUGUGUGGGA	UCCCACACACCCGUGGGUG	1112-1134
3618	3619	AD-59099	GGAGUCUGUGCGGAUCCUA	UAGGAUCCGCACAGACUCC	1795-1817
3620	3621	AD-59100	CAAAACUGCCCCAAGAUGA	UCAUCUUGGGGCAGUUUUG	428-450
3622	3623	AD-59101	GCCUCCAUGAUCCAAGGGA	UCCCUUGGAUCAUGGAGGC	1355-1377
3624	3625	AD-59102	CAUCAUCCCUGUGCGGGUU	AACCCGCACAGGGAUGAUG	1921-1943
3626	3627	AD-59103	ACCCACGGGUGUGUGGGGA	UCCCCACACACCCGUGGGU	1113-1135
3628	3629	AD-59104	CACAUCAUCCCUGUGCGGA	UCCGCACAGGGAUGAUGUG	1919-1941
3630	3631	AD-59105	CAGAAAGAGUGUCUCAUCU	AGAUGAGACACUCUUUCUG	873-895
3632	3633	AD-59106	CCUCCAUGAUCCAAGGGAU	AUCCCUUGGAUCAUGGAGG	1356-1378
3634	3635	AD-59107	UGCCCAUUCUUAUCCCGAA	UUCGGGAUAAGAAUGGGCA	359-381
3636	3637	AD-59108	CUUCACCCUGGCUAAGAUA	UAUCUUAGCCAGGGUGAAG	1297-1319
3638	3639	AD-59109	AUCAUCCCUGUGCGGGUUA	UAACCCGCACAGGGAUGAU	1922-1944
3640	3641	AD-59110	AGAAAGAGUGUCUCAUCUU	AAGAUGAGACACUCUUUCU	874-896
3642	3643	AD-59111	CUCCAUGAUCCAAGGGAUU	AAUCCCUUGGAUCAUGGAG	1357-1379
3644	3645	AD-59112	CCAUUCUUAUCCCGAGUCA	UGACUCGGGAUAAGAAUGG	362-384
3646	3647	AD-59113	CACCCUGGCUAAGAUGAUA	UAUCAUCUUAGCCAGGGUG	1300-1322
3648	3649	AD-59114	UCAUCCCUGUGCGGGUUGA	UCAACCCGCACAGGGAUGA	1923-1945
3650	3651	AD-59115	AAGAGUGUCUCAUCUUCUU	AAGAAGAUGAGACACUCUU	877-899
3652	3653	AD-59116	GUCAUGCCAAAAAUGGACA	UGUCCAUUUUUGGCAUGAC	1631-1653
3654	3655	AD-59117	CAUUCUUAUCCCGAGUCCA	UGGACUCGGGAUAAGAAUG	363-385
3656	3657	AD-59118	ACCCUGGCUAAGAUGAUGA	UCAUCAUCUUAGCCAGGGU	1301-1323
3658	3659	AD-59119	CUCUUCACCCUGGCUAAGA	UCUUAGCCAGGGUGAAGAG	1295-1317
3660	3661	AD-59120	AUGCCAAAAAUGGACAUCA	UGAUGUCCAUUUUUGGCAU	1634-1656
3662	3663	AD-59121	UGCCCCAAGAUGAUGGAAU	AUUCCAUCAUCUUGGGGCA	434-456
3664	3665	AD-59122	GAACCAUGCCUCCAUGAUA	UAUCAUGGAGGCAUGGUUC	1348-1370
3666	3667	AD-59123	UCUUCACCCUGGCUAAGAU	AUCUUAGCCAGGGUGAAGA	1296-1318
3668	3669	AD-59124	UGCCAAAAAUGGACAUCAU	AUGAUGUCCAUUUUUGGCA	1635-1657
3670	3671	AD-59125	CCAGAAAGAGUGUCUCAUA	UAUGAGACACUCUUUCUGG	872-894
3672	3673	AD-59126	GAAACUGUCCAUUCAAUGA	UCAUUGAAUGGACAGUUUC	1481-1503
3674	3675	AD-59127	UCACCCUGGCUAAGAUGAU	AUCAUCUUAGCCAGGGUGA	1299-1321
3676	3677	AD-59128	CCCUGGAGUCUGUGCGGAU	AUCCGCACAGACUCCAGGG	1791-1813
3678	3679	AD-59129	GAAAGAGUGUCUCAUCUUA	UAAGAUGAGACACUCUUUC	875-897
3680	3681	AD-59130	UGGAGCCCUGGAGUCUGUA	UACAGACUCCAGGGCUCCA	1786-1808

Результаты этих анализов *in vitro* представлены в таблице 16. В таблице 16 также указаны целевые виды каждой из siRNA.

Таблица 16. Результаты функциональных анализов

			Свободное поглощения для макак-крабоедов				Трансфекция для макак-крабоедов		Трансфекция Hep3b	
ID дуплекса	Целевые виды	Тип	1 мкМ, средн.	500 нМ	20 нМ, средн.	10 нМ	20 нМ, средн.	0,2 нМ, средн.	10 нМ, средн.	0,1 нМ, средн.
AD-58848	M/R/Rh/H	21/23	131,6	176,0	104,4	128,0	43,5	44,8	25,3	76,8
AD-58849	H/Rh	21/23	91,9	88,1	92,2	105,0	29,4	35,4	11,5	47,1
AD-58850	H/Rh	21/23	79,4	103,4	80,0	111,2	н.д.	62,2	31,3	72,0
AD-58851	H/Rh	21/23	99,7	74,7	94,8	104,7	н.д.	40,7	8,6	81,3
AD-58852	H/Rh	21/23	108,1	91,8	103,3	111,9	101,1	128,8	43,4	129,0
AD-58853	H/Rh	21/23	74,8	67,7	84,2	93,5	24,7	52,9	14,1	61,2
AD-58854	H/Rh	21/23	145,9	124,1	106,6	115,3	119,0	83,9	85,0	84,0
AD-58855	H/Rh	21/23	81,5	97,9	92,7	101,8	39,5	40,3	15,3	67,6
AD-58856	H/Rh	21/23	74,1	90,6	84,6	82,6	22,4	30,7	8,7	33,3
AD-58857	H/Rh	21/23	64,7	91,4	62,3	87,1	22,0	31,6	9,8	106,3
AD-58858	H/Rh	21/23	67,4	91,7	68,6	98,3	27,9	40,3	17,4	44,8
AD-58859	H/Rh	21/23	71,2	77,2	92,4	90,1	19,1	34,3	13,1	39,7
AD-58861	H/Rh	21/23	104,6	107,2	102,0	100,6	25,9	35,1	18,0	69,8
AD-58862	H/Rh	21/23	66,8	77,0	68,7	88,5	20,3	31,1	24,2	49,9
AD-58863	H/Rh	21/23	70,8	66,8	76,8	98,5	21,5	29,7	8,7	54,9
AD-58864	H/Rh	21/23	76,2	85,6	83,7	100,8	60,4	61,0	56,4	87,3
AD-58865	H/Rh	21/23	67,9	77,9	95,9	98,4	21,3	38,6	15,5	81,4
AD-58867	H/Rh	21/23	95,9	93,3	107,0	97,5	32,3	42,7	16,6	79,8
AD-58868	H/Rh	21/23	95,2	92,1	116,2	94,7	54,6	69,2	61,5	105,9
AD-58869	H/Rh	21/23	65,0	78,2	75,8	88,2	17,4	25,0	13,0	63,9
AD-58870	H/Rh	21/23	69,4	92,3	81,0	88,1	29,2	43,8	33,7	79,1
AD-58871	H/Rh	21/23	61,2	77,3	88,2	77,0	71,2	73,2	36,7	110,3
AD-58873	H/Rh	21/23	95,2	100,9	83,3	94,6	54,2	52,8	36,6	73,3
AD-58874	H/Rh	21/23	75,8	76,8	63,8	85,3	22,3	31,2	15,0	38,2
AD-58875	H/Rh	21/23	80,7	88,7	78,6	97,9	48,6	73,6	61,2	90,6
AD-58876	H/Rh	21/23	90,8	93,1	82,5	100,2	41,1	56,9	21,2	58,7
AD-58877	H/Rh	21/23	68,3	85,1	51,2	78,7	18,5	46,6	11,9	27,4
AD-58878	H/Rh	21/23	78,3	68,3	81,2	91,2	24,1	23,4	6,2	37,1
AD-58879	H/Rh	21/23	87,9	94,1	79,7	95,4	32,0	47,8	15,7	82,5
AD-58880	H/Rh	21/23	74,9	72,2	88,9	88,1	20,1	27,5	14,0	60,7
AD-58881	H/Rh	21/23	85,9	76,8	78,8	118,0	22,2	36,7	27,6	71,6
AD-58882	H/Rh	21/23	54,1	53,4	60,3	85,8	14,6	27,2	8,2	23,8
AD-58883	H/Rh	21/23	80,4	69,9	75,7	80,3	31,8	25,8	12,3	63,0
AD-58884	H/Rh	21/23	57,7	55,3	64,8	78,2	20,0	30,0	11,8	68,9
AD-58885	H/Rh	21/23	101,8	91,8	104,1	101,5	85,9	71,9	61,8	71,2
AD-58886	M/R/Rh/H	21/23	47,1	58,0	36,3	93,3	16,0	26,6	9,2	32,0
AD-58887	H/Rh	21/23	73,6	98,7	82,6	95,2	28,5	33,5	12,8	65,2
AD-58888	H/Rh	21/23	90,2	69,9	69,4	85,6	46,9	45,0	16,6	72,0
AD-58889	H/Rh	21/23	83,6	98,6	82,4	92,2	36,5	40,3	31,6	99,4
AD-58890	H/Rh	21/23	69,5	95,4	84,2	88,2	50,8	45,6	21,7	92,9

AD-58891	H/Rh	21/23	62,8	75,7	75,4	109,2	23,6	34,3	15,6	55,8
AD-58892	H/Rh	21/23	60,2	92,9	89,8	92,9	22,8	43,3	20,2	75,6
AD-59095	M/R/Rh/H	19mer	88,9	н.д.	132,8	н.д.	48,3	97,4	54,3	99,0
AD-59096	M/R/Rh/H	19mer	95,5	н.д.	90,5	н.д.	105,7	138,6	131,4	120,7
AD-59097	M/R/Rh/H	19mer	92,5	н.д.	84,2	н.д.	75,0	н.д.	94,7	108,5
AD-59098	M/R/Rh/H	19mer	84,0	н.д.	87,7	н.д.	109,3	н.д.	130,0	87,3
AD-59099	M/R/Rh/H	19mer	89,7	н.д.	90,0	н.д.	77,8	85,4	46,8	74,9
AD-59100	M/R/Rh/H	19mer	84,8	н.д.	144,3	н.д.	70,6	108,1	91,5	117,6
AD-59101	M/R/Rh/H	19mer	79,0	н.д.	103,8	н.д.	89,8	102,9	124,2	107,0
AD-59102	M/R/Rh/H	19mer	85,9	н.д.	100,6	н.д.	72,2	68,5	87,9	95,1
AD-59103	M/R/Rh/H	19mer	86,0	н.д.	91,1	н.д.	93,0	81,3	130,0	96,0
AD-59104	M/R/Rh/H	19mer	92,6	н.д.	96,9	н.д.	94,9	91,4	124,4	83,1
AD-59105	M/R/Rh/H	19mer	48,9	н.д.	101,7	н.д.	18,4	48,9	17,0	34,7
AD-59106	M/R/Rh/H	19mer	63,2	н.д.	76,7	н.д.	28,5	40,7	28,6	46,4
AD-59107	M/R/Rh/H	19mer	71,4	н.д.	68,7	н.д.	37,1	45,3	26,8	63,6
AD-59108	M/R/Rh/H	19mer	70,7	н.д.	85,1	н.д.	89,9	84,8	139,2	101,7
AD-59109	M/R/Rh/H	19mer	86,1	н.д.	83,4	н.д.	84,9	96,2	131,7	86,7
AD-59110	M/R/Rh/H	19mer	70,8	н.д.	119,7	н.д.	38,5	60,4	67,4	80,3
AD-59111	M/R/Rh/H	19mer	66,1	н.д.	76,5	н.д.	52,2	61,0	69,7	87,6
AD-59112	M/R/Rh/H	19mer	71,2	н.д.	80,2	н.д.	91,2	83,4	127,4	89,0
AD-59113	M/R/Rh/H	19mer	67,0	н.д.	77,8	н.д.	49,1	59,0	66,8	91,4
AD-59114	M/R/Rh/H	19mer	81,7	н.д.	79,3	н.д.	96,3	88,0	129,6	72,4
AD-59115	M/R/Rh/H	19mer	40,4	н.д.	69,6	н.д.	19,6	35,7	9,3	16,9
AD-59116	M/R/Rh/H	19mer	72,2	н.д.	78,3	н.д.	53,5	77,8	70,1	107,8
AD-59117	M/R/Rh/H	19mer	70,7	н.д.	75,6	н.д.	75,8	74,9	129,0	103,5
AD-59118	M/R/Rh/H	19mer	68,8	н.д.	75,9	н.д.	81,4	82,1	114,1	89,7
AD-59119	M/R/Rh/H	19mer	64,9	н.д.	86,5	н.д.	85,1	125,1	122,8	124,8
AD-59120	M/R/Rh/H	19mer	63,5	н.д.	75,1	н.д.	29,9	52,0	16,1	54,1
AD-59121	M/R/Rh/H	19mer	67,6	н.д.	72,0	н.д.	88,8	77,4	108,0	103,1

AD-59122	M/R/Rh/H	19mer	60,2	н.д.	62,3	н.д.	25,1	45,3	16,2	54,8
AD-59123	M/R/Rh/H	19mer	68,6	н.д.	108,2	н.д.	59,2	84,6	80,0	97,7
AD-59124	M/R/Rh/H	19mer	47,5	н.д.	56,5	н.д.	23,9	40,0	9,8	18,9
AD-59125	M/R/Rh/H	19mer	45,4	н.д.	47,2	н.д.	15,2	40,7	14,7	15,1
AD-59126	M/R/Rh/H	19mer	64,3	н.д.	74,6	н.д.	51,6	57,1	35,5	54,4
AD-59127	M/R/Rh/H	19mer	103,4	н.д.	105,8	н.д.	94,0	156,4	135,9	113,7
AD-59128	M/R/Rh/H	19mer	102,4	н.д.	81,4	н.д.	66,3	89,3	60,2	74,9
AD-59129	M/R/Rh/H	19mer	41,3	н.д.	38,8	н.д.	17,9	41,4	8,6	12,6
AD-59130	M/R/Rh/H	19mer	58,3	н.д.	80,8	н.д.	94,9	78,3	106,7	88,0

В таблице 17 показаны IC_{50} отдельных дуплексов siRNA ALAS1. IC_{50} определяли в результате нокдауна эндогенно экспрессируемой ALAS1 в клеточной линии Hep3B через 24 часа после трансфекции каждого модифицированного ALAS1 дуплекса siRNA (см. таблицу 14). По меньшей мере семь дуплексов, в том числе AD-58882, AD-58878, AD-58886, AD-58877, AD-59115, AD-58856 и AD-59129, неизменно проявляли IC_{50} менее 0,1 нм, указывая на то, что эти дуплексы были особенно эффективными в подавлении экспрессии ALAS1.

Таблица 17. IC_{50} отдельных дуплексов siRNA ALAS1

ID дуплекса	384w IC_{50} (нМ)	96w IC_{50} (нМ)
AD-58882	0,008	0,014
AD-58878	0,040	0,031
AD-58886	0,037	0,033
AD-58877	0,031	0,034
AD-59115	0,093	0,052
AD-58856	0,061	0,066
AD-59129	0,085	0,071
AD-59124	0,572	0,078

AD-58874	0,140	0,102
AD-59125	0,118	0,115
AD-59105	0,511	0,144
AD-59120	180,592	0,498
AD-59122	36,646	0,646
AD-59106	7,906	0,847
AD-59126	н.д.	1,014
AD-59107	н.д.	1,971

Пример 11. Активность ALAS1-GalNAc в мышиной модели при индукции AIP фенобарбиталом

Мышиную модель AIP использовали для исследования эффекта siRNA, которая представляла собой конъюгат ALAS1-GalNAc. siRNA характеризовалась последовательностью дуплекса AD-58632 (см. таблицу 20).

Таблица 20. Последовательности дуплекса AD-58632 с siRNA ALAS1

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (анти-смысловая)	Целевые сайты антисмысловой последовательности	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5′-3′)	Антисмысловая последовательность (5′-3′)
4149	4150	873-895	AD-58632	GfsasAfaGfaGfuGfUf CfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgac AfcUfcUfuUfcsusg

Мышей с AIP не обрабатывали (исходный уровень) или им вводили подкожно на 1 день солевой раствор или конъюгат ALAS1-GalNAc в количестве 20 мг/кг. На 2, 3 и 4 дни их оставляли необработанными (исходный уровень) или им вводили интраперитонеально инъекции фенобарбитала. На 5 день забирали плазму и измеряли уровни ALA и PBG с использованием анализа LC-MS. Как показано на ФИГ. 15, конъюгат ALAS1-GalNAc снижал образование ALA и PBG в плазме приблизительно на 84 и 80% соответственно. По данным результатам видно, что обработка конъюгатом ALAS1-GalNAc была эффективной

в предупреждении повышений уровней как ALA, так и PBG в плазме, связанных с индуцированными фенобарбиталом острыми приступами в этой животной модели AIP.

Пример 12. Дополнительные siRNA, которые нацелены на ALAS1 и ингибируют экспрессию ALAS1

Конструировали модифицированные последовательности siRNA, которые нацеливают siRNA ALAS1, и получали их, как описано в примере 2. Последовательности представлены в таблице 18. Активность *in vitro* модифицированных дуплексов исследовали, как описано ниже.

Таблица 18. Модифицированные последовательности одиночных нитей и дуплексов ALAS1 человека

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (анти-смысловая)	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая последовательность (5'-3')	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_ 000688.4
3685	3686	AD-59453	CAGGCAAAUCUCUGUUGUUdTdT	AACAACAGAGAUUUGCCUGdTdT	402-420
3687	3688	AD-59395	GAAAAAAAUUGAUGAGAAAdTdT	UUUCUCAUCAAUUUUUUUCdTdT	949-967
3689	3690	AD-59477	GGAAAGAUGCCGCACUCUUdTdT	AAGAGUGCGGCAUCUUUCCdTdT	1242-1260
3691	3692	AD-59492	UGUCUCAUCUUCUUCAAGAdTdT	UCUUGAAGAAGAUGAGACAdTdT	882-900
3693	3694	AD-59361	ACAUCUACGUGCAAGCAAUdTdT	AUUGCUUGCACGUAGAUGUdTdT	1992-2010
3695	3696	AD-59462	UUCUCUGAUUGACACCGUAdTdT	UACGGUGUCAAUCAGAGAAdTdT	1711-1729
3697	3698	AD-59433	GCUGCUGGCUUCAUCUUCAdTdT	UGAAGAUGAAGCCAGCAGCdTdT	1739-1757
3699	3700	AD-59424	AGCGCAACGUCAAACUCAUdTdT	AUGAGUUUGACGUUGCGCUdTdT	1851-1869
3701	3702	AD-59414	UAUUUCUGGAACUAGUAAAdTdT	UUUACUAGUUCCAGAAAUAdTdT	1183-1201
3703	3704	AD-59539	GGUUGUGUUGGAGGGUACAdTdT	UGUACCCUCCAACACAACCdTdT	1679-1697
3705	3706	AD-59400	GUGUCAGUCUGGUGCAGUAdTdT	UACUGCACCAGACUGACACdTdT	1070-1088
3707	3708	AD-59551	CUUUGUGGCCAAUGACUCAdTdT	UGAGUCAUUGGCCACAAAGdTdT	1273-1291
3709	3710	AD-59482	AGAUGCUGCUAAAAACACAdTdT	UGUGUUUUUAGCAGCAUCUdTdT	1942-1960

3711	3712	AD-59448	GAGUCAUGCCAAAAAUGGAdTdT	UCCAUUUUUGGCAUGACUCdTdT	1629-1647
3713	3714	AD-59392	CUGUGCGGAUCCUGAAGAGdTdT	CUCUUCAGGAUCCGCACAGdTdT	1800-1818
3715	3716	AD-59469	CACUUUGAAACAACAUGGUdTdT	ACCAUGUUGUUUCAAAGUGdTdT	1141-1159
3717	3718	AD-59431	AAGUGAUGAGUGAAAGAGAdTdT	UCUCUUUCACUCAUCACUUdTdT	2193-2211
3719	3720	AD-59423	AUCUGCUAGUCACAUGGAAdTdT	UUCCAUGUGACUAGCAGAUdTdT	2103-2121
3721	3722	AD-59517	UGGGGCAGGUGGUACUAGAdTdT	UCUAGUACCACCUGCCCCAdTdT	1162-1180
3723	3724	AD-59578	GCAGAUGACUAUUCAGACUdTdT	AGUCUGAAUAGUCAUCUGCdTdT	1031-1049
3725	3726	AD-59495	GCCUCAUUCCUCAGCUGAGdTdT	CUCAGCUGAGGAAUGAGGCdTdT	2143-2161
3727	3728	AD-59432	GUAUGAUCGUUUCUUUGAGdTdT	CUCAAAGAAACGAUCAUACdTdT	931-949
3729	3730	AD-59382	UAUCCAGAUGGUCUUCAGAdTdT	UCUGAAGACCAUCUGGAUAdTdT	2302-2320
3731	3732	AD-59472	UAGUGUGAAAACCGAUGGAdTdT	UCCAUCGGUUUUCACACUAdTdT	799-817
3733	3734	AD-59459	UCCCCAUGGCAGAUGACUAdTdT	UAGUCAUCUGCCAUGGGGAdTdT	1023-1041
3735	3736	AD-59413	CCACUGCAGCAGUACACUAdTdT	UAGUGUACUGCUGCAGUGGdTdT	483-501
3737	3738	AD-59478	CUGUGAACCGGCGAGCACAdTdT	UGUGCUCGCCGGUUCACAGdTdT	999-1017
3739	3740	AD-59376	GGUCCUAUGCUGCUGGCUUdTdT	AAGCCAGCAGCAUAGGACCdTdT	1731-1749
3741	3742	AD-59556	AGCCUUUGGUUGUGUUGGAdTdT	UCCAACACAACCAAAGGCUdTdT	1672-1690
3743	3744	AD-59399	AAUUCCAUGUGGACUUAGAdTdT	UCUAAGUCCACAUGGAAUUdTdT	1200-1218
3745	3746	AD-59474	CCAGGGCACUGCAAGCAAAdTdT	UUUGCUUGCAGUGCCCUGGdTdT	640-658
3747	3748	AD-53542	cuuuucAGuAuGAucGuuudTsdT	AAACGAUcAuACUGAAAAGdTsdT	924-942
3749	3750	AD-59480	GAAUCAGAGAGGCAGCAGUdTdT	ACUGCUGCCUCUCUGAUUCdTdT	682-700
3751	3752	AD-59549	GCAAAGAUCUGACCCCUCAdTdT	UGAGGGGUCAGAUCUUUGCdTdT	1441-1459
3753	3754	AD-59515	GGAGAAGAGCUCCUACGGAdTdT	UCCGUAGGAGCUCUUCUCCdTdT	2033-2051
3755	3756	AD-59427	CCAUGAGUUUGGAGCAAUCdTdT	GAUUGCUCCAAACUCAUGGdTdT	1540-1558
3757	3758	AD-59390	CUUUGAGAAAAAAAUUGAUdTdT	AUCAAUUUUUUUCUCAAAGdTdT	943-961
3759	3760	AD-59511	UGAGCAGACAUAACAUCUAdTdT	UAGAUGUUAUGUCUGCUCAdTdT	1980-1998
3761	3762	AD-59532	CGUGCAAGCAAUCAAUUACdTdT	GUAAUUGAUUGCUUGCACGdTdT	1999-2017
3763	3764	AD-59562	AAAGCAAAGACCAGAAAGAdTdT	UCUUUCUGGUCUUUGCUUUdTdT	862-880
3765	3766	AD-59513	GGAUGUGCAGGAAAUGAAUdTdT	AUUCAUUUCCUGCACAUCCdTdT	733-751

3767	3768	AD-59362	CAGCAUACUUCCUGAACAUdTdT	AUGUUCAGGAAGUAUGCUGdTdT	321-339
3769	3770	AD-53541	GcAGcAcAGAuGAAucAGAdTsdT	UCUGAUUcAUCUGUGCUGCdTsdT	671-689
3771	3772	AD-59490	UCUGUUGUUCUAUGCCCAAdTdT	UUGGGCAUAGAACAACAGAdTdT	412-430
3773	3774	AD-59422	UGAGACAGAUGCUAAUGGAdTdT	UCCAUUAGCAUCUGUCUCAdTdT	1869-1887
3775	3776	AD-59467	GCCAAUGACUCAACCCUCUdTdT	AGAGGGUUGAGUCAUUGGCdTdT	1280-1298
3777	3778	AD-59579	GAGUGCAACUUCUGCAGGAdTdT	UCCUGCAGAAGUUGCACUCdTdT	2159-2177
3779	3780	AD-59426	GUGAAAGAGAGAAGUCCUAdTdT	UAGGACUUCUCUCUUUCACdTdT	2202-2220
3781	3782	AD-59363	UAACUUGCCAAAAUCUGUUdTdT	AACAGAUUUUGGCAAGUUAdTdT	901-919
3783	3784	AD-59436	AAGCCAGUCUUGAGCUUCAdTdT	UGAAGCUCAAGACUGGCUUdTdT	711-729
3785	3786	AD-53536	cAcuuuucAGuAuGAucGudTsdT	ACGAUcAuACUGAAAAGUGdTsdT	922-940
3787	3788	AD-59491	GCAGCAGUGUCUUCUGCAAdTdT	UUGCAGAAGACACUGCUGCdTdT	693-711
3789	3790	AD-59500	UCCUGAACAUGGAGAGUGUdTdT	ACACUCUCCAUGUUCAGGAdTdT	330-348
3791	3792	AD-59394	AUUUCUGGAACACUUGGCAdTdT	UGCCAAGUGUUCCAGAAAUdTdT	1652-1670
3793	3794	AD-59441	CAGUACACUACCAACAGAUdTdT	AUCUGUUGGUAGUGUACUGdTdT	492-510
3795	3796	AD-59365	GCAUGACCUCAAUUAUUUCdTdT	GAAAUAAUUGAGGUCAUGCdTdT	2261-2279
3797	3798	AD-59411	AGAACUGCUGCAAAGAUCUdTdT	AGAUCUUUGCAGCAGUUCUdTdT	1432-1450
3799	3800	AD-59544	CACCCCAGAUGAUGAACUAdTdT	UAGUUCAUCAUCUGGGGUGdTdT	2073-2091
3801	3802	AD-59428	GAUCCAAGGGAUUCGAAACdTdT	GUUUCGAAUCCCUUGGAUCdTdT	1363-1381
3803	3804	AD-59471	CUCAUCACCAAAAAGCAAGdTdT	CUUGCUUUUUGGUGAUGAGdTdT	1052-1070
3805	3806	AD-59518	ACAACAUGGUGCUGGGGCAdTdT	UGCCCCAGCACCAUGUUGUdTdT	1150-1168
3807	3808	AD-53547	GAucGuuucuuuGAGAAAAdTsdT	UUUUCUcAAAGAAACGAUCdTsdT	935-953
3809	3810	AD-59573	CAGCACGAGUUCUCUGAUUdTdT	AAUCAGAGAACUCGUGCUGdTdT	1702-1720
3811	3812	AD-59473	AAUGAUGUCAGCCACCUCAdTdT	UGAGGUGGCUGACAUCAUUdTdT	1412-1430
3813	3814	AD-59412	AGUUAUGGACACUUUGAAAdTdT	UUUCAAAGUGUCCAUAACUdTdT	1132-1150
3815	3816	AD-59522	GAUGAUGAACUACUUCCUUdTdT	AAGGAAGUAGUUCAUCAUCdTdT	2080-2098
3817	3818	AD-59502	GCAGGAAAUGAAUGCCGUGdTdT	CACGGCAUUCAUUUCCUGCdTdT	739-757
3819	3820	AD-59499	UCUUCAAGAUAACUUGCCAdTdT	UGGCAAGUUAUCUUGAAGAdTdT	892-910
3821	3822	AD-59520	CGAUGGAGGGGAUCCCAGUdTdT	ACUGGGAUCCCCUCCAUCGdTdT	811-829

3823	3824	AD-59581	CCAAAAAGCAAGUGUCAGUdTdT	ACUGACACUUGCUUUUUGGdTdT	1059-1077
3825	3826	AD-59461	GAUUGGGGAUCGGGAUGGAdTdT	UCCAUCCCGAUCCCCAAUCdTdT	1612-1630
3827	3828	AD-59370	CCCUGGAGUCUGUGCGGAUdTdT	AUCCGCACAGACUCCAGGGdTdT	1791-1809
3829	3830	AD-53540	GuuGucuuuAuAuGuGAAudTsdT	AUUcAcAuAuAAAGAcAACdTsdT	2321-2339
3831	3832	AD-59574	CGGGCAUUGUCCACUGCAGdTdT	CUGCAGUGGACAAUGCCCGdTdT	473-491
3833	3834	AD-59375	UAUUCAGACUCCCUCAUCAdTdT	UGAUGAGGGAGUCUGAAUAdTdT	1040-1058
3835	3836	AD-59387	CACUGCAUUUUGAAGUGAUdTdT	AUCACUUCAAAAUGCAGUGdTdT	2181-2199
3837	3838	AD-59397	CCAGAAAGAGUGUCUCAUCdTdT	GAUGAGACACUCUUUCUGGdTdT	872-890
3839	3840	AD-59396	AGGCGGAGGGAUUGGGGAUdTdT	AUCCCCAAUCCCUCCGCCUdTdT	1603-1621
3841	3842	AD-59393	AGACCUCCAUGGGAAAGAUdTdT	AUCUUUCCCAUGGAGGUCUdTdT	1231-1249
3843	3844	AD-59483	GCAGGAGGCCACUGCAUUUdTdT	AAAUGCAGUGGCCUCCUGCdTdT	2172-2190
3845	3846	AD-59430	AUCUGUUUCCACUUUUCAGdTdT	CUGAAAAGUGGAAACAGAUdTdT	913-931
3847	3848	AD-59463	AGAGAAGUCCUAUUUCUCAdTdT	UGAGAAAUAGGACUUCUCUdTdT	2209-2227
3849	3850	AD-53534	GucuucAGAGuuGucuuuAdTsdT	uAAAGAcAACUCUGAAGACdTsdT	2312-2330
3851	3852	AD-59514	GGCUGGAACUGAAGCCUCAdTdT	UGAGGCUUCAGUUCCAGCCdTdT	2130-2148
3853	3854	AD-59575	GCCAUUAUCAUAUCCAGAUdTdT	AUCUGGAUAUGAUAAUGGCdTdT	2292-2310
3855	3856	AD-59364	AGCAGGCCCCAGUGUGGUUdTdT	AACCACACUGGGGCCUGCUdTdT	781-799
3857	3858	AD-59402	UCAGCUGAGUGCAACUUCUdTdT	AGAAGUUGCACUCAGCUGAdTdT	2153-2171
3859	3860	AD-59479	GAGCACACAUCUUCCCCAUdTdT	AUGGGGAAGAUGUGUGCUCdTdT	1011-1029
3861	3862	AD-59481	ACUUCCAGGACAUCAUGCAdTdT	UGCAUGAUGUCCUGGAAGUdTdT	843-861
3863	3864	AD-59530	CCUAUCGAGUUUUUAAAACdTdT	GUUUUAAAAACUCGAUAGGdTdT	981-999
3865	3866	AD-59582	CUUCCUUGAGAAUCUGCUAdTdT	UAGCAGAUUCUCAAGGAAGdTdT	2092-2110
3867	3868	AD-59506	ACCAACAGAUCAAAGAAACdTdT	GUUUCUUUGAUCUGUUGGUdTdT	501-519
3869	3870	AD-59567	UAACCCCAGGCCAUUAUCAdTdT	UGAUAAUGGCCUGGGGUUAdTdT	2283-2301
3871	3872	AD-59485	CCAUGCCUCCAUGAUCCAAdTdT	UUGGAUCAUGGAGGCAUGGdTdT	1351-1369
3873	3874	AD-59525	UGAUGAACUAAUGAGCAGAdTdT	UCUGCUCAUUAGUUCAUCAdTdT	1969-1987
3875	3876	AD-59566	CCUGAAGAGCGCUGAGGGAdTdT	UCCCUCAGCGCUCUUCAGGdTdT	1810-1828
3877	3878	AD-59580	AACACUUGGCAAAGCCUUUdTdT	AAAGGCUUUGCCAAGUGUUdTdT	1660-1678

3879	3880	AD-59512	UCUGCAGAAAGCAGGCAAAdTdT	UUUGCCUGCUUUCUGCAGAdTdT	391-409
3881	3882	AD-59475	CCGGCCUCCCUGUUGUCCAdTdT	UGGACAACAGGGAGGCCGGdTdT	1890-1908
3883	3884	AD-59438	CAUCAUCCCUGUGCGGGUUdTdT	AACCCGCACAGGGAUGAUGdTdT	1921-1939
3885	3886	AD-59442	UGUGCGGGUUGCAGAUGCUdTdT	AGCAUCUGCAACCCGCACAdTdT	1930-1948
3887	3888	AD-59516	GGAAAGAGGUUGCUGAAACdTdT	GUUUCAGCAACCUCUUUCCdTdT	759-777
3889	3890	AD-59429	AGGUCCACGCAGUGGGGCUdTdT	AGCCCCACUGCGUGGACCUdTdT	1572-1590
3891	3892	AD-59510	UGCCGUGAGGAAAGAGGUUdTdT	AACCUCUUUCCUCACGGCAdTdT	751-769
3893	3894	AD-59457	GCUAAUGGAUGCCGGCCUCdTdT	GAGGCCGGCAUCCAUUAGCdTdT	1879-1897
3895	3896	AD-59434	GAAGCAAGUGGGGCUGGAAdTdT	UUCCAGCCCCACUUGCUUCdTdT	2119-2137
3897	3898	AD-59454	CAUCUUCCGCCACAAUGAUdTdT	AUCAUUGUGGCGGAAGAUGdTdT	1399-1417
3899	3900	AD-59468	AUUUCUCAGGCUUGAGCAAdTdT	UUGCUCAAGCCUGAGAAAUdTdT	2220-2238
3901	3902	AD-59565	CCCGAGUCCCCCAGGCCUUdTdT	AAGGCCUGGGGGACUCGGGdTdT	372-390
3903	3904	AD-59416	CAAGCAAAUGCCCUUUCCUdTdT	AGGAAAGGGCAUUUGCUUGdTdT	651-669
3905	3906	AD-59420	CCCCUCAGUCCCCAAGAUUdTdT	AAUCUUGGGGACUGAGGGGdTdT	1453-1471
3907	3908	AD-59552	CUACGGUGCCCCGGGGAGAdTdT	UCUCCCCGGGGCACCGUAGdTdT	2019-2037
3909	3910	AD-59558	AAAACUGCCCCAAGAUGAUdTdT	AUCAUCUUGGGGCAGUUUUdTdT	429-447
3911	3912	AD-59404	ACAAAACUGCUAAGGCCAAdTdT	UUGGCCUUAGCAGUUUUGUdTdT	540-558
3913	3914	AD-59455	GAUUCUGGGAACCAUGCCUdTdT	AGGCAUGGUUCCCAGAAUCdTdT	1340-1358
3915	3916	AD-59496	CCAGAUGGCACACAGCUUCdTdT	GAAGCUGUGUGCCAUCUGGdTdT	593-611
3917	3918	AD-59446	AGGGAUUCGAAACAGCCGAdTdT	UCGGCUGUUUCGAAUCCCUdTdT	1369-1387
3919	3920	AD-59435	CUCUGCAGUCCUCAGCGCAdTdT	UGCGCUGAGGACUGCAGAGdTdT	109-127
3921	3922	AD-59419	CCGCCGCCUCUGCAGUCCUdTdT	AGGACUGCAGAGGCGGCGGdTdT	102-120
3923	3924	AD-59533	CUGGCUGGAGCCCUGGAGUdTdT	ACUCCAGGGCUCCAGCCAGdTdT	1781-1799
3925	3926	AD-59366	GACAUCAUGCAAAAGCAAAdTdT	UUUGCUUUUGCAUGAUGUCdTdT	851-869
3927	3928	AD-59521	GCUUGAGCAAGUUGGUAUCdTdT	GAUACCAACUUGCUCAAGCdTdT	2229-2247
3929	3930	AD-59563	CAGGCUGUGAGAUUUACUCdTdT	GAGUAAAUCUCACAGCCUGdTdT	1320-1338
3931	3932	AD-59534	AGAGCUGUGUGAUGUGGCCdTdT	GGCCACAUCACACAGCUCUdTdT	1522-1540
3933	3934	AD-59407	GGAGCUGGCAGACCUCCAUdTdT	AUGGAGGUCUGCCAGCUCCdTdT	1222-1240

3935	3936	AD-59445	AUCCCAGUGGACUGCUGAAdTdT	UUCAGCAGUCCACUGGGAUdTdT	822-840
3937	3938	AD-59546	GUCAAACUCAUGAGACAGAdTdT	UCUGUCUCAUGAGUUUGACdTdT	1859-1877
3939	3940	AD-59456	CUUUCCUGGCAGCACAGAUdTdT	AUCUGUGCUGCCAGGAAAGdTdT	663-681
3941	3942	AD-59503	CCCUCCGGCCAGUGAGAAAdTdT	UUUCUCACUGGCCGGAGGGdTdT	520-538
3943	3944	AD-59536	CUACCUAGGAAUGAGUCGCdTdT	GCGACUCAUUCCUAGGUAGdTdT	1093-1111
3945	3946	AD-59385	CCCAAGAUUGUGGCAUUUGdTdT	CAAAUGCCACAAUCUUGGGdTdT	1463-1481
3947	3948	AD-59367	GAGCAAUCACCUUCGUGGAdTdT	UCCACGAAGGUGAUUGCUCdTdT	1551-1569
3949	3950	AD-59458	UGCCCAUUCUUAUCCCGAGdTdT	CUCGGGAUAAGAAUGGGCAdTdT	359-377
3951	3952	AD-59381	AAGGCCAAGGUCCAACAGAdTdT	UCUGUUGGACCUUGGCCUUdTdT	551-569
3953	3954	AD-59538	CACACAGCUUCCGUCUGGAdTdT	UCCAGACGGAAGCUGUGUGdTdT	601-619
3955	3956	AD-59421	UUAUGGGGCUCGAGGCGGAdTdT	UCCGCCUCGAGCCCCAUAAdTdT	1591-1609
3957	3958	AD-59388	UGUCUUCUGCAAAGCCAGUdTdT	ACUGGCUUUGCAGAAGACAdTdT	700-718
3959	3960	AD-59444	AGGCCUGAGCAUGACCUCAdTdT	UGAGGUCAUGCUCAGGCCUdTdT	2253-2271
3961	3962	AD-59528	AUGUGAAUUAAGUUAUAUUdTdT	AAUAUAACUUAAUUCACAUdTdT	2332-2350
3963	3964	AD-59498	ACUGCUGAAGAACUUCCAGdTdT	CUGGAAGUUCUUCAGCAGUdTdT	832-850
3965	3966	AD-59497	UGAGAAAGACAAAACUGCUdTdT	AGCAGUUUUGUCUUUCUCAdTdT	532-550
3967	3968	AD-59384	UCAGCCACCUCAGAGAACUdTdT	AGUUCUCUGAGGUGGCUGAdTdT	1419-1437
3969	3970	AD-59452	GGCAACGAGCGUUUCGUUUdTdT	AAACGAAACGCUCGUUGCCdTdT	51-69
3971	3972	AD-59379	CCUGAUGGAUCCCAGCAGAdTdT	UCUGCUGGGAUCCAUCAGGdTdT	572-590
3973	3974	AD-59529	UGUGCCCACUGGAAGAGCUdTdT	AGCUCUUCCAGUGGGCACAdTdT	1509-1527
3975	3976	AD-59389	CCACAGGAGCCAGCAUACUdTdT	AGUAUGCUGGCUCCUGUGGdTdT	311-329
3977	3978	AD-59585	GUGGUACUAGAAAUAUUUCdTdT	GAAAUAUUUCUAGUACCACdTdT	1170-1188
3979	3980	AD-59570	UUCGCCGCUGCCCAUUCUUdTdT	AAGAAUGGGCAGCGGCGAAdTdT	351-369
3981	3982	AD-59415	CCGCCAGCACCAGCGCAACdTdT	GUUGCGCUGGUGCUGGCGGdTdT	1840-1858
3983	3984	AD-59505	CGCUGAGGGACGGGUGCUUdTdT	AAGCACCCGUCCCUCAGCGdTdT	1819-1837
3985	3986	AD-59557	UGGACUUCUCGACUUGAGUdTdT	ACUCAAGUCGAGAAGUCCAdTdT	69-87
3987	3988	AD-59548	AAAGAAACCCCUCCGGCCAdTdT	UGGCCGGAGGGGUUUCUUUdTdT	512-530
3989	3990	AD-59487	UUGACACCGUACGGUCCUAdTdT	UAGGACCGUACGGUGUCAAdTdT	1719-1737

3991	3992	AD-59550	CCCUCUUCACCCUGGCUAAdTdT	UUAGCCAGGGUGAAGAGGGdTdT	1293-1311
3993	3994	AD-59572	CCCCCAGGCCUUUCUGCAGdTdT	CUGCAGAAAGGCCUGGGGGdTdT	379-397
3995	3996	AD-59554	AUGCCCAAAACUGCCCCAAdTdT	UUGGGGCAGUUUUGGGCAUdTdT	423-441
3997	3998	AD-59437	CUUGAGUGCCCGCCUCCUUdTdT	AAGGAGGCGGGCACUCAAGdTdT	81-99
3999	4000	AD-59584	GGGUACAUCGCCAGCACGAdTdT	UCGUGCUGGCGAUGUACCCdTdT	1691-1709
4001	4002	AD-59373	GUGUGGGGCAGUUAUGGACdTdT	GUCCAUAACUGCCCCACACdTdT	1123-1141
4003	4004	AD-59545	ACAUAGUCCUGGAAAUAAAdTdT	UUUAUUUCCAGGACUAUGUdTdT	2372-2390
4005	4006	AD-59547	AUCCCAGCAGAGUCCAGAUdTdT	AUCUGGACUCUGCUGGGAUdTdT	580-598
4007	4008	AD-59470	CUAGAUUCUUUCCACAGGAdTdT	UCCUGUGGAAAGAAUCUAGdTdT	300-318
4009	4010	AD-59417	UUGUUUUCCUCGUGCUUUGdTdT	CAAAGCACGAGGAAAACAAdTdT	1259-1277
4011	4012	AD-59535	CCUCCUUCGCCGCCGCCUCdTdT	GAGGCGGCGGCGAAGGAGGdTdT	93-111
4013	4014	AD-59507	UGAGGCUGCUCCCGGACAAdTdT	UUGUCCGGGAGCAGCCUCAdTdT	31-49
4015	4016	AD-59519	CCAACAGACUCCUGAUGGAdTdT	UCCAUCAGGAGUCUGUUGGdTdT	562-580
4017	4018	AD-59391	UCACAUGGAAGCAAGUGGGdTdT	CCCACUUGCUUCCAUGUGAdTdT	2112-2130
4019	4020	AD-59537	CAUUCAAUGGAUGGGGCGGdTdT	CCGCCCCAUCCAUUGAAUGdTdT	1490-1508
4021	4022	AD-59450	AGGAAUGAGUCGCCACCCAdTdT	UGGGUGGCGACUCAUUCCUdTdT	1099-1117
4023	4024	AD-59449	UGGACUUAGAGCGGGAGCUdTdT	AGCUCCCGCUCUAAGUCCAdTdT	1209-1227
4025	4026	AD-59418	CUAAAAACACAGAAGUCUGdTdT	CAGACUUCUGUGUUUUUAGdTdT	1950-1968
4027	4028	AD-59561	CCCUCACCACACACCCCAGdTdT	CUGGGGUGUGUGGUGAGGGdTdT	2062-2080
4029	4030	AD-59460	AAUCCUUGCUUCAGGGACUdTdT	AGUCCCUGAAGCAAGGAUUdTdT	171-189
4031	4032	AD-59409	UUGUGGCAUUUGAAACUGUdTdT	ACAGUUUCAAAUGCCACAAdTdT	1470-1488
4033	4034	AD-59476	UCAAUUACCCUACGGUGCCdTdT	GGCACCGUAGGGUAAUUGAdTdT	2010-2028
4035	4036	AD-59406	CAAGCCAGCCCCUCGGGCAdTdT	UGCCCGAGGGGCUGGCUUGdTdT	460-478
4037	4038	AD-59569	GAGUCUUCCCUGCCUGGAUdTdT	AUCCAGGCAGGGAAGACUCdTdT	259-277
4039	4040	AD-59451	UGGAGAGUGUUGUUCGCCGdTdT	CGGCGAACAACACUCUCCAdTdT	339-357
4041	4042	AD-59553	ACCCCUUGCCUGCCACAAGdTdT	CUUGUGGCAGGCAAGGGGUdTdT	621-639
4043	4044	AD-59372	CUGGAUGGAUGAGUGGCUUdTdT	AAGCCACUCAUCCAUCCAGdTdT	272-290
4045	4046	AD-59377	CAAGAUGAUGGAAGUUGGGdTdT	CCCAACUUCCAUCAUCUUGdTdT	439-457

4047	4048	AD-59531	UUUCGUUUGGACUUCUCGAdTdT	UCGAGAAGUCCAAACGAAAdTdT	62-80
4049	4050	AD-59560	UCAUCUUCACCACCUCUCUdTdT	AGAGAGGUGGUGAAGAUGAdTdT	1749-1767
4051	4052	AD-59489	UGCCCAGUUCUUCCCGCUGdTdT	CAGCGGGAAGAACUGGGCAdTdT	132-150
4053	4054	AD-59540	AAAAAUGGACAUCAUUUCUdTdT	AGAAAUGAUGUCCAUUUUUdTdT	1639-1657
4055	4056	AD-59378	CUUGAGCUUCAGGAGGAUGdTdT	CAUCCUCCUGAAGCUCAAGdTdT	719-737
4057	4058	AD-59403	CCUCUCUGCCACCCAUGCUdTdT	AGCAUGGGUGGCAGAGAGGdTdT	1761-1779
4059	4060	AD-59493	AAAGUCAGGAUCCCUAAGAdTdT	UCUUAGGGAUCCUGACUUUdTdT	242-260
4061	4062	AD-59374	CGACCACGGAGGAAUCCUUdTdT	AAGGAUUCCUCCGUGGUCGdTdT	159-177
4063	4064	AD-59380	UUCCGUCUGGACACCCCUUdTdT	AAGGGGUGUCCAGACGGAAdTdT	609-627
4065	4066	AD-59576	CCACCCAUGCUGCUGGCUGdTdT	CAGCCAGCAGCAUGGGUGGdTdT	1769-1787
4067	4068	AD-59425	UGAGAAAAAGAAUGACCACdTdT	GUGGUCAUUCUUUUUCUCAdTdT	961-979
4069	4070	AD-59509	UAAGAUGAUGCCAGGCUGUdTdT	ACAGCCUGGCAUCAUCUUAdTdT	1309-1327
4071	4072	AD-59488	AGUUAUAUUAAAUUUUAAUdTdT	AUUAAAAUUUAAUAUAACUdTdT	2342-2360
4073	4074	AD-59486	UCUUCCCGCUGUGGGGACAdTdT	UGUCCCCACAGCGGGAAGAdTdT	140-158
4075	4076	AD-59465	UGCCACAAGCCAGGGCACUdTdT	AGUGCCCUGGCUUGUGGCAdTdT	631-649
4077	4078	AD-59484	AGCGCAGUUAUGCCCAGUUdTdT	AACUGGGCAUAACUGCGCUdTdT	122-140
4079	4080	AD-59368	GGACCAGGAGAAAGUCAGGdTdT	CCUGACUUUCUCCUGGUCCdTdT	232-250
4081	4082	AD-59464	UGUCCACUGCCCCAGCCACdTdT	GUGGCUGGGGCAGUGGACAdTdT	1903-1921
4083	4084	AD-59386	AUCGCGGCCUGAGGCUGCUdTdT	AGCAGCCUCAGGCCGCGAUdTdT	22-40
4085	4086	AD-59439	GGGGAUGUGGGGACCAGGAdTdT	UCCUGGUCCCCACAUCCCCdTdT	222-240
4087	4088	AD-59440	CUGGAAAUAAAUUCUUGCUdTdT	AGCAAGAAUUUAUUUCCAGdTdT	2380-2398
4089	4090	AD-59542	UUGAAACUGUCCAUUCAAUdTdT	AUUGAAUGGACAGUUUCAAdTdT	1479-1497
4091	4092	AD-59559	GUGGGGACACGACCACGGAdTdT	UCCGUGGUCGUGUCCCCACdTdT	150-168
4093	4094	AD-59586	CGCAGUGGGGCUUUAUGGGdTdT	CCCAUAAAGCCCCACUGCGdTdT	1579-1597
4095	4096	AD-59408	UUGUCUUUAUAUGUGAAUUdTdT	AAUUCACAUAUAAAGACAAdTdT	2322-2340
4097	4098	AD-59568	UCACCCUGGCUAAGAUGAUdTdT	AUCAUCUUAGCCAGGGUGAdTdT	1299-1317
4099	4100	AD-59398	GUAUCUGCUCAGGCCUGAGdTdT	CUCAGGCCUGAGCAGAUACdTdT	2243-2261
4101	4102	AD-59508	AUGAGUGGCUUCUUCUCCAdTdT	UGGAGAAGAAGCCACUCAUdTdT	280-298

4103	4104	AD-59523	GAAGUUGGGGCCAAGCCAGdTdT	CUGGCUUGGCCCCAACUUCdTdT	449-467
4105	4106	AD-59410	UCAGGGACUCGGGACCCUGdTdT	CAGGGUCCCGAGUCCCUGAdTdT	181-199
4107	4108	AD-59541	UCCUACGGAUUGCCCCCACdTdT	GUGGGGGCAAUCCGUAGGAdTdT	2043-2061
4109	4110	AD-59524	UUACUCUGAUUCUGGGAACdTdT	GUUCCCAGAAUCAGAGUAAdTdT	1333-1351
4111	4112	AD-59501	AUCCCUAAGAGUCUUCCCUdTdT	AGGGAAGACUCUUAGGGAUdTdT	251-269
4113	4114	AD-59383	UGCCAAAGUACAUCUUCCGdTdT	CGGAAGAUGUACUUUGGCAdTdT	1389-1407
4115	4116	AD-59577	UCCUCGGGUUUAGGGGAUGdTdT	CAUCCCCUAAACCCGAGGAdTdT	210-228
4117	4118	AD-59447	UGCUGAAACCUCAGCAGGCdTdT	GCCUGCUGAGGUUUCAGCAdTdT	769-787
4119	4120	AD-59555	CCACCCACGGGUGUGUGGGdTdT	CCCACACACCCGUGGGUGGdTdT	1111-1129
4121	4122	AD-59405	UGGUGCAGUAAUGACUACCdTdT	GGUAGUCAUUACUGCACCAdTdT	1079-1097
4123	4124	AD-59371	UUCUCCACCUAGAUUCUUUdTdT	AAAGAAUCUAGGUGGAGAAdTdT	292-310
4125	4126	AD-59443	UAAGGCGCCGGCGAUCGCGdTdT	CGCGAUCGCCGGCGCCUUAdTdT	9-27
4127	4128	AD-59401	UGGAACUAGUAAAUUCCAUdTdT	AUGGAAUUUACUAGUUCCAdTdT	1189-1207
4129	4130	AD-59494	GGACCCUGCUGGACCCCUUdTdT	AAGGGGUCCAGCAGGGUCCdTdT	192-210
4131	4132	AD-59504	UCAAUUAUUUCACUUAACCdTdT	GGUUAAGUGAAAUAAUUGAdTdT	2269-2287
4133	4134	AD-59369	CCCGGACAAGGGCAACGAGdTdT	CUCGUUGCCCUUGUCCGGGdTdT	41-59
4135	4136	AD-59571	UUUUAAAACUGUGAACCGGdTdT	CCGGUUCACAGUUUUAAAAdTdT	991-1009
4137	4138	AD-59527	GUGCUUCGCCGCCAGCACCdTdT	GGUGCUGGCGGCGAAGCACdTdT	1832-1850
4139	4140	AD-59466	UGGACCCCUUCCUCGGGUUdTdT	AACCCGAGGAAGGGGUCCAdTdT	201-219
4141	4142	AD-59526	CUGUAUAUUAAGGCGCCGGdTdT	CCGGCGCCUUAAUAUACAGdTdT	1-19
4143	4144	AD-59543	UUGCCCCCACCCCUCACCAdTdT	UGGUGAGGGGUGGGGGCAAdTdT	2052-2070
4145	4146	AD-59564	AUGGGGCGGUGUGCCCACUdTdT	AGUGGGCACACCGCCCCAUdTdT	1500-1518
4147	4148	AD-59583	CUAUAGUAAAAACAUAGUCdTdT	GACUAUGUUUUUACUAUAGdTdT	2361-2379

In vitro активность siRNA в подавлении mRNA ALAS1 исследовали в скрининге разовой дозы в клетках Hep3B, которые трансфицировали с использованием Lipofectamine2000 в качестве средства трансфекции. Эксперименты по разовой дозе выполняли при концентрации дуплекса 10 нМ и анализировали при помощи анализа с разветвленной ДНК (bDNA). Результаты показаны в таблице 19 и выражены в виде процента оставшейся mRNA.

Таблица 19. Подавление mRNA ALAS1, определенное при помощи анализа с bDNA

Дуплекс	% оставшейся mRNA	SD
AD-59453	11,2	1,5
AD-59395	12,7	1,1
AD-59477	14,5	2,0
AD-59492	14,8	2,1
AD-59361	15,1	4,9
AD-59462	15,4	2,6
AD-59433	15,8	2,7
AD-59424	16,0	1,7
AD-59414	16,1	1,3
AD-59539	16,2	2,6
AD-59400	16,2	1,8
AD-59551	16,3	2,3
AD-59482	16,6	2,1
AD-59448	16,6	3,7
AD-59392	16,9	3,5
AD-59469	16,9	2,2
AD-59431	17,0	2,0
AD-59423	17,1	3,8
AD-59517	17,2	1,5
AD-59578	17,3	3,1
AD-59495	17,7	3,7
AD-59432	17,7	2,8
AD-59382	17,9	3,2
AD-59472	18,6	3,5
AD-59459	18,7	3,8
AD-59413	18,8	2,4
AD-59478	18,9	3,0
AD-59376	18,9	3,2
AD-59556	18,9	2,4
AD-59399	19,0	4,1
AD-59474	19,4	1,6
AD-53542	19,4	1,7
AD-59480	19,6	1,6
AD-59549	19,7	2,1
AD-59515	19,8	4,4
AD-59427	19,9	3,2
AD-59390	19,9	3,4
AD-59511	19,9	2,2

AD-59532	20,0	2,4
AD-59562	20,2	2,6
AD-59513	20,3	3,9
AD-59362	20,6	2,5
AD-53541	20,6	2,2
AD-59490	20,7	2,3
AD-59422	20,8	4,5
AD-59467	21,2	2,3
AD-59579	21,2	3,3
AD-59426	21,7	2,3
AD-59363	21,7	2,7
AD-59436	21,7	2,7
AD-53536	21,9	1,5
AD-59491	21,9	2,6
AD-59500	22,2	2,8
AD-59394	22,3	10,1
AD-59441	22,3	2,6
AD-59365	22,4	4,2
AD-59411	22,5	2,9
AD-59544	22,5	2,1
AD-59428	22,7	4,7
AD-59471	22,9	5,0
AD-59518	22,9	2,3
AD-53547	22,9	1,5
AD-59573	23,0	4,2
AD-59473	23,2	1,8
AD-59412	23,4	2,5
AD-59522	23,4	3,3
AD-59502	23,6	2,7
AD-59499	23,6	1,6
AD-59520	23,8	3,8
AD-59581	23,9	6,0
AD-59461	24,3	4,2
AD-59370	24,3	5,6
AD-53540	24,4	2,1
AD-59574	24,5	2,0
AD-59375	24,6	2,3
AD-59387	24,8	7,2
AD-59397	24,9	9,6
AD-59396	25,0	10,2
AD-59393	25,3	11,6
AD-59483	25,4	3,8

AD-59430	25,5	1,8
AD-59463	25,6	4,8
AD-53534	25,9	3,1
AD-59514	26,2	5,7
AD-59575	26,2	3,2
AD-59364	26,2	4,5
AD-59402	26,3	3,1
AD-59479	26,3	2,5
AD-59481	26,4	2,2
AD-59530	26,4	4,4
AD-59582	26,6	3,9
AD-59506	27,0	4,1
AD-59567	27,3	1,1
AD-59485	27,7	4,7
AD-59525	28,3	3,1
AD-59566	28,5	0,6
AD-59580	28,7	7,1
AD-59512	29,5	2,5
AD-59475	29,6	4,2
AD-59438	29,6	3,3
AD-59442	29,9	2,8
AD-59516	30,4	3,8
AD-59429	30,8	4,3
AD-59510	31,3	1,9
AD-59457	31,4	1,2
AD-59434	31,6	3,5
AD-59454	32,0	1,9
AD-59468	32,2	3,2
AD-59565	32,4	1,5
AD-59416	32,7	1,7
AD-59420	33,2	3,1
AD-59552	33,2	2,2
AD-59558	33,8	3,8
AD-59404	34,0	5,4
AD-59455	34,8	1,3
AD-59496	34,9	5,2
AD-59446	35,5	1,7
AD-59435	35,9	1,2
AD-59419	36,0	1,4
AD-59533	36,7	3,7
AD-59366	36,7	6,0
AD-59521	36,9	4,3

AD-59563	36,9	4,1
AD-59534	36,9	3,3
AD-59407	37,1	4,7
AD-59445	37,2	3,2
AD-59546	37,9	4,9
AD-59456	38,3	4,0
AD-59503	38,8	5,0
AD-59536	39,8	4,2
AD-59385	39,9	13,7
AD-59367	40,0	3,6
AD-59458	40,0	3,4
AD-59381	40,3	9,9
AD-59538	40,8	4,9
AD-59421	40,9	6,4
AD-59388	41,0	9,1
AD-59444	41,1	2,7
AD-59528	41,9	3,3
AD-59498	42,2	3,3
AD-59497	42,4	4,9
AD-59384	42,7	17,6
AD-59452	42,7	3,1
AD-59379	43,6	2,6
AD-59529	43,8	4,8
AD-59389	44,1	6,4
AD-59585	44,3	3,2
AD-59570	45,1	4,0
AD-59415	46,6	2,3
AD-59505	47,5	6,2
AD-59557	48,1	4,4
AD-59548	49,9	4,0
AD-59487	50,7	3,2
AD-59550	50,8	5,8
AD-59572	51,1	4,0
AD-59554	51,3	6,0
AD-59437	52,2	4,8
AD-59584	54,9	2,7
AD-59373	55,3	20,1
AD-59545	55,4	3,4
AD-59547	55,9	4,7
AD-59470	56,0	2,7
AD-59417	56,4	7,7
AD-59535	57,6	5,1

AD-59507	58,8	4,7
AD-59519	59,1	5,6
AD-59391	60,1	12,5
AD-59537	60,6	9,1
AD-59450	60,7	7,2
AD-59449	61,6	6,8
AD-59418	61,8	8,4
AD-59561	62,2	7,2
AD-59460	62,8	4,7
AD-59409	64,4	9,0
AD-59476	65,2	5,6
AD-59406	65,6	3,5
AD-59569	66,7	7,6
AD-59451	66,9	2,9
AD-59553	67,2	8,8
AD-59372	67,3	25,6
AD-59377	68,7	5,1
AD-59531	68,7	9,0
AD-59560	68,7	12,7
AD-59489	69,6	8,9
AD-59540	70,1	10,1
AD-59378	70,6	14,1
AD-59403	71,4	3,3
AD-59493	72,3	3,5
AD-59374	75,9	5,1
AD-59380	76,4	11,1
AD-59576	77,5	16,2
AD-59425	77,9	10,6
AD-59509	78,0	3,2
AD-59488	78,6	7,1
AD-59486	79,4	5,0
AD-59465	79,5	5,1
AD-59484	79,8	3,2
AD-59368	80,0	11,9
AD-59464	80,2	9,3
AD-59386	80,6	33,2
AD-59439	80,9	4,0
AD-59440	82,2	1,9
AD-59542	83,3	10,6
AD-59559	83,7	9,1
AD-59586	83,8	11,5
AD-59408	86,3	2,8

AD-59568	86,8	4,2
AD-59398	87,4	24,9
AD-59508	87,5	2,5
AD-59523	87,6	11,8
AD-59410	88,8	8,3
AD-59541	88,9	10,8
AD-59524	89,5	12,1
AD-59501	89,9	5,1
AD-59383	90,8	27,4
AD-59577	91,1	2,3
AD-59447	91,3	12,9
AD-59555	91,7	3,4
AD-59405	92,5	5,7
AD-59371	93,5	31,7
AD-59443	93,8	9,0
AD-59401	94,5	7,1
AD-59494	95,1	9,1
AD-59504	96,8	11,7
AD-59369	96,8	4,8
AD-59571	97,4	7,0
AD-59527	98,6	7,8
AD-59466	99,7	14,0
AD-59526	102,9	4,6
AD-59543	103,7	3,0
AD-59564	103,7	12,1
AD-59583	112,4	13,2

Двести тридцать два дуплекса, которые были исследованы, подавляли mRNA ALAS1 в различной степени в этом анализе разовой дозы. Согласно этому анализу, по меньшей мере четыре из дуплексов (AD-59453, AD-59395, AD-59477 и AD-59492) подавляли mRNA ALAS1 на 85% или более, 39 из дуплексов подавляли mRNA ALAS1 на 80% или более, 101 из дуплексов подавляли mRNA ALAS1 на 70% или более, и 152 из дуплексов подавляли mRNA ALAS1 на 50% или более. В противоположность, некоторые дуплексы не характеризовались заметным подавлением в данном анализе.

Пример 13. Дозочувствительное ингибирование предшественников порфиринов ALA и PBG при помощи siRNA ALAS1

Дозочувствительные эффекты siRNA ALAS1 исследовали в мышиной модели AIP (см. пример 5). В этой модели показана ~30% остаточная активность PBGD, ~2-кратное повышение исходных уровней ALA и PBG, ~30-100-кратное повышение уровней ALA и PBG после индукции инъекциями фенобарбитала раз в день в течение 3-4 дней. У более старых животных наблюдалась дегенерация аксонов и нарушенная двигательная функция.

siRNA ALAS1, используемая в этом примере, представляла собой дуплекс AD-53558 в составе AF11. На 1 день мышам вводили 1 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,1 мг/кг или 0,05 мг/кг siRNA ALAS1 или контроль LUC AD-1955 путем внутривенной инъекции. Вводили три инъекции фенобарбитала (1 инъекция в сутки на 2, 3 и 4 дни) для индукции ALAS1 в печени и предшественников порфирина, ALA и PBG. Образцы плазмы и ночной мочи собирали на 5 день, а уровни метаболитов измеряли при помощи LC-MS. Исходные уровни ALA и PBG измеряли перед первой обработкой на 1 день. Результаты показаны на ФИГ. 16. siRNA ALAS1 ингибировала уровни ALA и PBG дозозависимым образом. Ингибиторный эффект на уровни ALA в плазме наблюдали в дозах siRNA ALAS1 до 0,05 мг/кг, а ингибиторный эффект на уровни PBG в плазме отмечали в дозах siRNA до 0,1 мг/кг.

Пример 14. Стойкое ингибирование предшественников порфиринов ALA и PBG при помощи siRNA ALAS1

Стойкость эффектов siRNA ALAS1 исследовали в мышиной модели AIP (см. пример 5). siRNA ALAS1, используемая в этом примере, представляла собой дуплекс AD-53558 в составе AF11. Схема эксперимента и результаты этого эксперимента показаны на ФИГ. 17. На 1 день мышам вводили 1 мг/кг siRNA ALAS1 или контроль LUC AD-1955 путем внутривенной инъекции. Три инъекции фенобарбитала вводили на 0 неделе (1 инъекция в день на 2, 3 и 4 дни), 2 неделе (1 инъекция в день на 15, 16 и 17 дни) и 4 неделе (1 инъекция в день на 29, 30 и 31 дни) для индукции ALAS1 в печени и предшественников порфиринов ALA и PBG. Образцы плазмы и ночной мочи собирали на 5, 18 и 32 дни, а уровни метаболитов измеряли при помощи LC-MS. Исходные уровни ALA и PBG измеряли перед первой обработкой на 1 день.

Как показано на ФИГ. 17, siRNA ALAS1 оказывала стойкий эффект в снижении уровней ALA и PBG в плазме. Введение siRNA ALAS1 подавляло уровни ALA и PBG в плазме по меньшей мере в течение 2 недель. Из этих результатов видно, что siRNA ALAS1 является эффективным лекарственным препаратом для снижения повышенных уровней ALA и PBG и, таким образом, может использоваться в профилактике, например, для снижения хронически повышенных уровней ALA и PBG и для предупреждения рецидивирующих приступов порфирии.

Пример 15. siRNA ALAS1 обеспечивает более быстрое наступление действия по сравнению с лечением гемином

Эффекты обработки siRNA ALAS1 сравнивали с эффектами обработки гемином в мышиной модели AIP (см. пример 5). siRNA ALAS1, используемая в этом примере, представляла собой дуплекс AD-53558 в составе AF11. Схема эксперимента и результаты этого эксперимента показаны на ФИГ. 18. Фенобарбитал (PB) и диэтилдитиокарбамат (DDC) вводили на 1, 2 и 3 дни. DDC представляет собой другой индуктор p450, который, как и фенобарбитал, повышает потребность в геме и способствует продлению индукции метаболитов ALA/PBG.

Гемин в дозе 4 мг/кг, siRNA ALAS1 в дозе 2 мг/кг или контрольный лекарственный препарат вводили внутривенно через 8 часов после последней дозы PB и DDC.

Как показано на ФИГ. 18, наступление действия лекарственного препарата было более быстрым при лечении siRNA ALAS1 по сравнению с лечением гемином. Быстрое снижение уровней ALA и PBG при лечении siRNA указывает на то, что siRNA является эффективным лекарственным препаратом для лечения острых приступов, поскольку ожидается, что быстрое улучшение клинических симптомов будет сопровождаться снижением уровней ALA и PBG.

Пример 16. Эффекты AD-58632 на основе конъюгата GalNAc с siRNA ALAS1

AD-58632 представляет собой дуплекс из 21/23 нуклеотидов, раскрытых в примере 11. AD-58632 нацелен на транскрипт человека NM_ 000688.4, а также является кросс-реактивным по отношению к mRNA-транскриптам мышей, крыс и макак-крабоедов. AD-58632 был единственным кросс-реактивным дуплексом из 21/23 нуклеотидов, идентифицированным в результате скрининга приблизительно 45 соединений. Дополнительные эксперименты с этим дуплексом описаны в данном примере.

Дозозависимые эффекты AD-58632 в подавлении mRNA ALAS1

У крыс исследовали дозозависимый эффект AD-58632 в подавлении mRNA ALAS1 относительно mRNA GAPDH. Исследовали дозы 30 мг/кг, 10 мг/кг и 3 мг/кг. Уровни mRNA ALAS1 измеряли в печени через 72 часа после последней дозы. AD-58632, по сравнению с контролем PBS, подавлял mRNA ALAS1 дозозависимым образом (см. ФИГ. 19). AD-58632 характеризовался разовой дозой ED50 приблизительно 10 мг/кг.

Эффекты AD-58632 в крысиной модели AIP

Дозозависимый эффект конъюгата AD-58632 на основе GalNAc с siRNA ALAS1 дополнительно исследовали в крысиной модели AIP. В этой модели siRNA в LNP использовали для нокдауна уровня PBGD исключительно в печени до индукции потребности в геме фенобарбиталом. Крысиная модель AIP характеризуется временным нокдауном siRNA PBGD в печени, характеризуется ~15% остаточной активностью mRNA PBGD и характеризуется приблизительно 10-50-кратным повышением уровней ALA и PBG при индукции суточной инъекцией фенобарбитала в течение трех дней.

Схема эксперимента показана на ФИГ. 20. Исследовали четыре группы крыс. Одну группу обрабатывали только фенобарбиталом (PB) в указанные временные точки. Вторую группу обрабатывали фенобарбиталом и siRNA порфобилиногендезаминазы (PBGD). Третья группа получала фенобарбитал, siRNA PBGD и дозу в 30 мг/кг siRNA ALAS1. Четвертая группа получала фенобарбитал, siRNA PBGD и дозу в 10 мг/кг siRNA ALAS1. Как показано на ФИГ. 20, siRNA PBGD вводили внутривенно на 1 день. siRNA ALAS1 с GalNAc вводили на 4 день. Инъекции фенобарбитала вводили на 4, 5, 6 и 7 дни. Мочу

собирали в течение 24-часового периода, начиная на 7 день и заканчивая на 8 день. Уровни mRNA PBGD, mRNA GAPDH и mRNA ALAS-1 оценивали на 8 день при помощи анализа с bDNA. Уровни PBG и ALA в моче определяли при помощи LC-MS.

Результаты по mRNA показаны на ФИГ. 21. siRNA PBGD снижала уровень mRNA PBGD, но не снижала уровень mRNA ALAS1. siRNA ALAS1 снижала уровни mRNA ALAS1 дозозависимым образом (см. ФИГ. 21). Результаты по уровням ALA и PBG показаны на ФИГ. 22. siRNA ALAS1 снижала уровни ALA и PBG дозозависимым образом (см. ФИГ. 22).

Пример 17. Введение дробных доз AD-58632

Эффективность конъюгата GalNAc с siRNA ALAS1 AD-58632 исследовали в двух отдельных парадигмах с введением дробных доз. Для каждого из этих исследований использовали самок крыс линии Sprague Dawley. Крыс содержали в SCLR (комната со световым циклом, в которой в течение 12 часов свет включен и в течение 12 часов свет выключен) и выводили из эксперимента через 72 часа после последней инъекции. Уровни mRNA ALAS1 и GAPDH в печени измеряли при помощи анализа с разветвленной ДНК (bDNA).

Парадигма пяти суточных доз против разовой болюсной дозы

В первой парадигме группам крыс вводили либо пять доз siRNA (по одной дозе каждый день), либо разовую болюсную дозу, которая содержала такую же общую концентрацию, как и сумма из пяти отдельных доз. В частности, крыс закрепляли за одним из следующих условий обработки: (1) подкожная инъекция по 6 мг/кг siRNA раз в день в течение пяти дней, (2) подкожная инъекция по 2 мг/кг siRNA раз в день в течение пяти дней, (3) подкожная инъекция по 1 мг/кг siRNA раз в день в течение пяти дней, (4) подкожная инъекция разовой болюсной дозы из 30 мг/кг siRNA, (5) подкожная инъекция разовой болюсной дозы из 10 мг/кг siRNA, (6) подкожная инъекция разовой болюсной дозы из 5 мг/кг siRNA или (7) контрольный лекарственный препарат, представляющий собой PBS.

Результаты показаны на ФИГ. 23. В этой парадигме разовая болюсная доза siRNA оказывала б*о*льшее подавление mRNA ALAS1, чем повторное введение доз той же концентрации siRNA в течение пяти дней. Это было справедливо для всех изученных доз.

Введение дозы раз в неделю в течение четырех недель

При второй парадигме крысам вводили подкожные инъекции siRNA в одной из трех доз (10 мг/кг, 5 мг/кг или 2,5 мг/кг) раз в неделю в течение четырех недель. Контрольная группа получала инъекции PBS.

Результаты показаны на ФИГ. 24. По сравнению с введением разовой дозы, введение четырех доз раз в неделю по 10 мг/кг повышало достигаемый максимальный нокдаун (ED50 составляет 10 мг/кг в разовой дозе). В отличие от этого введение нескольких доз по 5 и 2,5 мг/кг в неделю при этой парадигме не повышало сайленсинг.

Пример 18. Идентификация и исследование siRNA ALAS1 с более короткими смысловой и антисмысловой нитями

Дополнительные эксперименты проводили для исследования эффектов укорочения дуплексов siRNA до 19-19 нуклеотидов. Были выявлены пять дополнительных новых кросс-реактивных дуплексов из 19-19 нуклеотидов, которые связываются с mRNA-транскриптами ALAS1 человека (h) (NM_000688.4), макака-резус (rh) (XM_001090440.2), мыши (m) (NM_020559.2) и крысы (r) (NM_024484.2). Ни один из этих дуплексов не характеризовался такими же хорошими результатами, как AD-58632 из 21/23 нуклеотидов (см. ФИГ. 25).

Исследовали эффекты модификации длины и выступающих концов в отношении двух лучших дуплексов из 19-19 нуклеотидов (AD-59115 и AD-59125) (ФИГ. 26 и 27). Модифицированные последовательности показаны в таблице 21.

Таблица 21. Последовательности для оценки длины/выступающего конца лучших двух дуплексов из 19-19 нуклеотидов

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_ 000688.4	Кросс-реактивность	Выступающий конец	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая (AS) последовательность (5'-3')
4172	4173	877-895	h/rh/m/r	19/19	AD-59115	AfsasGfaGfuGfuCfUfCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcsusu
4174	4175	875-895	h/rh/m/r	19/21	AD-60090	AfsasGfaGfuGfuCfUfCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfususc
4176	4177	877-895	NC OH*	19/21	AD-60091	AfsasGfaGfuGfuCfUfCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfusasa
4178	4179	873-895	h/rh/m/r	21/23	AD-58632	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg
4180	4181	875-895	NC OH*	21/23	AD-60092	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsasa
4182	4183	875-893	h/rh/m/r	19/19	AD-59129	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfususc
4184	4185	873-893	h/rh/m/r	19/21	AD-60093	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcsusg
4186	4187	875-893	NC OH*	19/21	AD-60094	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcsasa
4188	4189	871-893	h/rh	21/23	AD-60095	CfsasGfaAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu
4190	4191	871-893	m/r	21/23	AD-60096	CfsasGfaAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsc

*Некомплементарный выступающий конец

Выступающие концы повышали эффективность. Они также представляли дополнительную производную последовательность (AD-60489, который был основан на AD-60095) для дополнительных исследований связи структура-активность (SAR) (1 ошибочно спаренное основание в положении 23 грызуна).

Пример 19. Эффекты AD-60489 и AD-58632 на основе конъюгатов GalNAc с siRNA ALAS1

Исследовали эффекты дополнительного дуплекса AD-60489 на основе конъюгата GalNAc с siRNA ALAS1 и сравнивали их с эффектами AD-58632. Последовательности таких дуплексов показаны в таблице 22A. AD-60489 содержит одно ошибочно спаренное основание по отношению к mRNA ALAS1 грызуна на 3'-конце антисмысловой нити. Таким образом, в случае если AD-58632 полностью комплементарен последовательностям человека, макака-крабоеда, мыши и крысы, то AD-60489 полностью комплементарен только последовательностям человека и макака-крабоеда.

Таблица 22A. Последовательности дуплексов AD-58632 и AD-60489 с siRNA ALAS1

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (анти-смысловая)	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_ 000688.4	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая последовательность (5'-3')
4149	4150	873-895	AD-58632	GfsasAfaGfaGfuGfUf CfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgac AfcUfcUfuUfcsusg
4151	4152	871-893	AD-60489	CfsasGfaAfaGfaGfUf GfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcac UfcUfuUfcUfgsgsu

Подавление mRNA ALAS1 показано на ФИГ. 28. По сравнению с AD-58632, AD-60489 обеспечивал более эффективное подавление при 3 мг/кг и 10 мг/кг и характеризовался приблизительно двукратным улучшением ED50. Разовая доза ED50 AD-60489 составляла приблизительно 5 мг/кг.

Пример 20. Эффекты AD-60489 и AD-58632 на основе конъюгатов GalNAc с siRNA ALAS1 в исследованиях на отличных от человека приматах

Эффективность AD-58632 и AD-60489 в подавлении mRNA в печени исследовали у отличных от человека приматов. Схема эксперимента показана на ФИГ. 29. Дозы siRNA (5 мг/кг, 2,5 мг/кг или 1,25 мг/кг) или контроля PBS в объеме 2 мл/кг вводили подкожно каждый день в течение 5 дней, затем каждые 2 дня в течение 3 недель. Сайленсинг mRNA

ALAS1 оценивали в ткани печени, полученной в результате биопсии печени на 15 день. Биопсию брали после забора сыворотки и до введения дозы 10 (см. ФИГ. 29). Образцы сыворотки для способа определения циркулирующей внеклеточной РНК (cERD) (см. пример 21) собирали на -10, -3, 7, 15, 23, 31 и 43 дни. Сыворотки собирали для биохимического анализа крови на -3, 6, 30 и 43 дни. Биохимический анализ включал оценку уровней аланинтрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST) и щелочной фосфатазы (ALP).

AD-58632 и AD-60489 подавляли уровни mRNA ALAS1 в печени дозозависимым образом (см. ФИГ. 30). AD-60489 характеризовался более высокой эффективностью, чем AD-58632. Например, в наименьшей изученной дозе (1,25 мг/кг) AD-60489 подавлял относительный транскрипт ALAS1 на приблизительно 42% от контрольного уровня, в то время как AD-58632 характеризовался незначительным подавлением в этой дозе. При 2,5 мг/кг AD-60489 подавлял относительный транскрипт ALAS1 на приблизительно 26% от контрольного уровня, в то время как AD-58632 подавлял относительный транскрипт ALAS1 на приблизительно 64% от контрольного уровня. При 5 мг/кг AD-60489 подавлял относительный транскрипт ALAS1 на приблизительно 21% от контрольного уровня, а AD-58632 подавлял относительный транскрипт ALAS1 на приблизительно 55% от контрольного уровня.

Результаты клинической биохимии указывали, что длительный нокдаун ALAS1 при помощи siRNA ALAS1 был безопасным и хорошо переносился. Повышений уровней ALT, AST или ALP отмечено не было.

Пример 21. Эффекты AD-60489 и AD-58632 на основе конъюгатов GalNAc с siRNA ALAS1 в исследованиях на отличных от человека приматах, которые оценивали при помощи анализа cERD

Эффекты AD-60489 и AD-58632 на основе конъюгатов GalNAc с siRNA ALAS1 оценивали у отличных от человека приматов при помощи способа определения циркулирующей внеклеточной РНК (cERD). Этот способ описан, например, в Sehgal, A. et al. Quantitation of tissue-specific target gene modulation using circulating RNA (постер, представленный 9 февраля 2012 г. на симпозиуме Keystone Gene Silencing by small RNAs

(Ванкувер, 7-12 февраля, 2012 г.) и Sehgal, A. et al. Tissue-specific gene silencing monitored in circulating RNA, *RNA*, 20: 1-7, опубликованном во всемирной сети Интернет 19 декабря 2013 г. Как показано на ФИГ. 29, образцы сыворотки для способа определения циркулирующей внеклеточной РНК (cERD) собирали на -10, -3, 7, 15, 23, 31 и 43 дни.

Для анализа cERD образцы сыворотки размораживали на льду. 375-400 мкл 8 M LiCl добавляли к 3-3,5 мл сыворотки в ультрацентрифужные (UC) пробирки и инкубировали при температуре 4°C в течение по меньшей мере 1 часа. PBS добавляли сверху каждой UC пробирки, оставляя приблизительно 1 см сухого пространства сверху, чтобы предупредить сжатие стенок пробирок во время вращения. Пробирки сушили с удалением любого конденсата вследствие инкубации на льду. Образцы загружали в MC 55 Rotor под крышку и образцы центрифугировали при 150000-200000 g в течение 100-120 минут. Супернатант удаляли из осадка. 1 мл тризола добавляли к осадку в UC пробирке, пробирку перемешивали на вортексе и содержимое переносили в 1,5 мл микроцентрифужную пробирку. В каждую пробирку добавляли 200 мкл хлороформа и пробирку несколько раз опрокидывали верх дном для перемешивания. За один раз получали один образец. Образцы центрифугировали при 13000 об./мин. в течение 10-20 минут при 4°C. Верхнюю водную фазу переносили в свежую 1,5 мл пробирку (объем ~500 мкл). Равные объемы 100% изопропанола, 1 мкл линейного акриламида (4°) и 1/10^{ую} объема 3M NaoAc с pH 5,5 или менее добавляли к каждому образцу (как правило, 500 мкл изопропанола и 50 мкл NaoAc). Образец центрифугировали при 13000 об./мин. в течение 10 минут при 4°C. Супернатанты откладывали. Осадок промывали два раза охлажденным 70% EtOH (500 мкл при каждой промывке) и центрифугировали при 13000 об./мин. в течение ~5 минут при 4°C после каждой промывки. Осадку позволяли высохнуть на воздухе в течение ~5 минут и затем ресуспендировали в 20 мкл NF H_2O. 10 мкл использовали в реакции с cDNA. Ресуспендированную РНК хранили при -80°C.

Результаты

Нокдаун mRNA в сыворотке, как было оценено при помощи анализа cERD, коррелировал с результатами, полученными в результате биопсии печени. См. ФИГ. 31. Это является неожиданным результатом, поскольку ALAS1 не является сывороточным белком. Анализ cERD, представленный в данном документе, способствует отслеживанию циркулирующей mRNA ALAS1. Это имеет преимущество, например, в том, что уровни

mRNA ALAS1 можно измерять со временем без периодических биопсий печени, что было бы технически сложным и дорогостоящим.

Кинетику нокдауна mRNA определяли с помощью результатов анализа cERD. См. ФИГ. 32. AD-60489 обеспечивал более чем 50% нокдаун, даже в дозе лишь 1,25 мг/кг.

Пример 22. Исследования безопасности siRNA ALAS1

Дополнительные исследования безопасности указывают на то, что длительный нокдаун ALAS1 является безопасным и хорошо переносится.

Исследования на отличных от человека приматах

Как описано выше (см. пример 20), в исследованиях на отличных от человека приматах повышений уровней ALT, AST или ALP после введения AD-60489 и AD-58632 не наблюдали.

Исследования на крысах

На крысах в течение четырех недель проводили исследование с применением AD-58632. siRNA вводили каждый день в течение 5 дней по 10 мг/кг в первую неделю, затем через день по 10 мг/кг в течение 2-4 недель исследования. Общее воздействие составило 140 мг. Побочных клинических признаков или изменений веса тела не наблюдали. Изменений, связанных с исследуемым препаратом, в параметрах крови или свертываемости крови не наблюдали. Кроме того, не наблюдали побочной гистопатологической картины. Наблюдали минимальную вакуолизацию в селезенке и минимальный субкапсулярный фиброз в почке.

Исследования на мышах

У мышей mRNA P450 оценивали после нокдауна ALAS1. Наблюдали незначительные дозозависимые повышения Cyp2b10 через 48 часов после введения состава LNP с ALAS1. Через 168 часов происходил возврат к норме.

Пример 23. Идентификация дополнительных эффективных siRNA ALAS1 с помощью исследований связи структура-активность

Исследования связи структура-активность (SAR), в том числе исследования, описанные в других примерах в данном документе, проводили для идентификации дополнительных эффективных siRNA ALAS1, полученных из таковых, которые уже были идентифицированы, например, AD-58632 и AD-60489. Исследовали эффекты химических модификаций. Химические модификации включают 1) 2'-O-метил- против 2'-фтор-модификаций, 2) снижение 2'Uf (2'-фтор-модификации), 3) добавление PS (фосфоротиоата), 4) использование внутренних dT, и/или 5) гликоль-нуклеиновые кислоты (GNA). Не желая быть связанными теорией, модификации могут усиливать эффективность, например, посредством 1) лучшего раскручивания или повышенной нагрузки RISC или 2) лучшим каталитическим захватом цели. Модификации также могут усиливать стабильность таким образом, что соединения могут накапливаться и функционировать эффективнее при введении нескольких доз.

Повышенную активность относительно других дуплексов (например, AD-58632 и/или AD-60489) наблюдали в некоторых случаях (см. таблицу 22B), в то время как в других случаях наблюдали подобную активность (см. таблицу 23) или сниженную активность (таблица 24). Эти случаи представлены лишь в качестве примеров на основании скрининга более чем 150 siRNA. В данном документе представлены дополнительные примеры исследований SAR.

Таблица 22B. Повышенная активность относительно исходных соединений

Дуплекс*	IC50	Смысловая (от 5' к 3')	Антисмысловая (от 5' к 3')
AD-58632.10 (исходное)	0,017	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 (SEQ ID NO: 4192)	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg (SEQ ID NO: 4193)
AD-80643.1	0,004	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 (SEQ ID NO: 4194)	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg (SEQ ID NO: 4195)
AD-60489.3 (исходное)	0,010	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 (SEQ ID NO: 4196)	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 4197)
AD-60879.1	0,001	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96 (SEQ ID NO: 4198)	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 4199)

*Число после десятичной точки в названии дуплекса в этой и других таблицах относится просто к серийному номеру изделия.

Таблица 23. Подобная активность относительно исходных соединений и повышенная стабильность

Дуплекс	IC50	Смысловая (от 5' к 3')	Антисмысловая (от 5' к 3')
AD-58632.10 (исходное)	0,017	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 (SEQ ID NO: 4200)	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg (SEQ ID NO: 4201)
AD-60839.1	0,014	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 (SEQ ID NO: 4202)	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg (SEQ ID NO: 4203)

Таблица 24. Сниженная активность относительно исходных соединений

Дуплекс	IC50	Смысловая (от 5' к 3')	Антисмысловая (от 5' к 3')
AD-58632.10 (исходное)	0,017	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 (SEQ ID NO: 4204)	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg (SEQ ID NO: 4205)
AD-60886.1	0,801	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 (SEQ ID NO: 4206)	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg (SEQ ID NO: 4207)

Пример 24. *In vitro* исследования связи структура-активность AD-58632

Получали AD-58632 и производные siRNA AD-58632 и некоторые siRNA отслеживали *in vitro* в отношении активности. Сокращения химических модификаций представлены в таблице 1.

In vitro активность при 10 нМ и 0,1 нМ siRNA

In vitro активность siRNA в подавлении mRNA ALAS1 исследовали в клетках Hep3B, которые трансфицировали с использованием Lipofectamine2000 в качестве средства трансфекции. Эксперименты проводили при указанных концентрациях siRNA (например, 0,1 нМ, 10 нМ) и анализировали при помощи анализа с разветвленной ДНК (bDNA) через 24 часа после трансфекции. Результаты выражали в виде процента оставшейся mRNA относительно siRNA AD-1955, нецелевой siRNA, которую использовали в качестве отрицательного контроля.

Последовательности siRNA и результаты *in vitro* исследования представлены в таблице 25, таблице 26 и таблице 27.

Таблица 25. Последовательности и результаты *in vitro* скрининга для siRNA AD-58632 и siRNA производных AD-58632

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (анти-смысловая)	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_000688.4	Дуплекс*	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая (AS) последовательность (5'-3')	Сред 10 нМ	SD 10 нМ	Средн. 0,1 нМ	SD 0,1 нМ
4208	4209	873-895	AD-58632.8	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	11,79	2,70	46,65	4,21
4210	4211	873-895	AD-60405.1	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15,61	4,49	63,49	10,51
4212	4213	873-895	AD-60411.1	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	15,04	6,13	62,59	10,05
4214	4215	873-895	AD-60417.1	GfsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	13,96	5,47	66,10	8,21
4216	4217	873-895	AD-60423.1	gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	12,59	3,03	41,47	3,77
4218	4219	873-895	AD-60423.2	gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	13,79	3,38	55,93	7,90
4220	4221	873-895	AD-60434.1	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	14,74	2,76	48,68	6,64
4222	4223	873-895	AD-60440.1	gsasaagaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	28,31	8,68	77,01	3,99
4224	4225	873-895	AD-60400.1	gsasaagaguGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	39,90	5,67	99,64	8,58
4226	4227	873-895	AD-60406.1	gsasaagagugucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	56,06	2,08	95,83	17,01
4228	4229	873-895	AD-60412.1	GfsasaagaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	43,09	2,23	87,52	8,10
4230	4231	873-895	AD-60418.1	gsasaagaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcucUfuUfcsusg	65,84	7,75	108,07	21,88
4232	4233	873-895	AD-60424.1	gsasaagaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcucuuUfcsusg	45,51	11,82	84,40	10,69
4234	4235	873-895	AD-60429.1	gsasaagaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcucuuucsusg	63,96	13,25	81,21	1,96
4236	4237	873-895	AD-60435.1	gsasaagaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	80,12	10,02	95,33	23,09
4238	4239	873-895	AD-60441.1	gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	63,29	17,48	97,07	8,04
4240	4241	873-895	AD-60401.1	gsasaaGfAfGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	55,27	10,26	109,06	4,23
4242	4243	873-895	AD-60407.1	GfsasaaGfAfGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	47,39	1,88	98,04	22,58
4244	4245	873-895	AD-60413.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	55,60	11,65	92,88	5,65
4246	4247	873-895	AD-60419.1	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	20,82	15,07	57,82	8,31
4248	4249	873-895	AD-60425.1	GfsasAfaGfAfGfuGfudCucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	35,58	13,30	73,46	10,91
4250	4251	873-895	AD-60430.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucdTcaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	40,54	1,41	81,87	11,23
4252	4253	873-895	AD-60436.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucudCaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	60,12	11,74	81,51	7,41
4254	4255	873-895	AD-60442.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucdAucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	40,82	12,61	83,06	1,05
4256	4257	873-895	AD-60402.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucadTcuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	62,16	11,24	123,60	6,71
4258	4259	873-895	AD-60408.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucaudCuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	45,39	15,50	86,69	6,12
4260	4261	873-895	AD-60414.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucudTcuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	32,56	3,52	84,21	0,24
4262	4263	873-895	AD-60420.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucuudCuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	52,57	10,77	94,45	3,43
4264	4265	873-895	AD-60426.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucuucudTL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	52,49	1,91	91,15	14,49
4266	4267	873-895	AD-60431.1	gsasaaGfaGfuGfudCudCaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	26,66	1,16	73,09	6,83
4268	4269	873-895	AD-60437.1	gsasaaGfaGfuGfudCucadTcuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	32,80	4,58	69,03	3,02
4270	4271	873-895	AD-60443.1	gsasaaGfaGfuGfudCucaucdTucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	35,10	7,10	69,92	17,93

4272	4273	873 - 895	AD-60403.1	gsasaaGfaGfuGfudCudCaucdTucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	25,28	1,68	105,23	23,99
4274	4275	873 - 895	AD-60409.1	gsasaaGfaGfuGfudCudCadTcdTucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	30,48	1,88	72,34	3,34
4276	4277	873 - 895	AD-60415.1	gsasaaGfaGfuGfudCudCadTcdTudCuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	25,28	7,10	69,53	10,72
4278	4279	873 - 895	AD-60421.1	gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfadTgAfgAfcAfcucuuucsusg	59,28	5,83	66,88	0,63
4280	4281	873 - 895	AD-60427.1	gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcdTcuuucsusg	34,80	8,13	79,65	11,25
4282	4283	873 - 895	AD-60432.1	gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucdTuucsusg	46,78	6,42	79,19	16,72
4284	4285	873 - 895	AD-60438.1	gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfadTgAfgAfcAfcdTcuuucsusg	32,07	9,46	57,87	10,18
4286	4287	873 - 895	AD-60444.1	gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfadTgAfgAfcAfcucdTuucsusg	55,55	10,17	89,52	3,91
4288	4289	873 - 895	AD-60404.1	gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfa(Tgn)gAfgAfcAfcucuuucsusg	50,06	9,17	93,46	2,56
4290	4291	873 - 895	AD-60410.1	gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfc(Tgn)cuuucsusg	44,40	13,93	88,96	6,06
4292	4293	873 - 895	AD-60416.1	gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcuc(Tgn)uucsusg	28,56	7,82	76,36	19,47
4294	4295	873 - 895	AD-60422.1	GfsasAfaGfAfGfuGf(Tgn)cucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	40,37	10,86	84,06	12,08
4296	4297	873 - 895	AD-60428.1	GfsasAfaGfAfGfuGfuc(Tgn)caucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	56,81	22,64	92,15	0,26
4298	4299	873 - 895	AD-60433.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucuc(Agn)ucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	36,78	5,31	67,92	12,55
4300	4301	873 - 895	AD-60439.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucuca(Tgn)cuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	32,81	6,72	77,93	13,33
4302	4303	873 - 895	AD-60445.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	13,25	3,28	78,08	4,05
4304	4305	873 - 895	AD-60451.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucu(Tgn)cuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	34,74	11,06	88,93	5,19
4306	4307	873 - 895	AD-60457.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucuuc(Tgn)uL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	41,26	6,16	92,15	0,64
4308	4309	873 - 895	AD-60463.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuAfL96	usAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	19,58	7,98	69,67	4,64
4310	4311	873 - 895	AD-60469.1	CfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfgsasc	19,35	9,30	72,30	0,50
4312	4313	873 - 895	AD-60474.1	CfsusAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuAfgsasc	21,60	4,27	76,35	11,71
4314	4315	873 - 895	AD-60479.1	CfsusUfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfaAfgsasc	28,01	4,45	76,55	27,32
4316	4317	873 - 895	AD-60484.1	CfsusUfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfaAfgsusg	20,31	3,08	71,99	9,53
4318	4319	873 - 895	AD-60446.1	GfsusUfuGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcAfaAfcsusg	18,65	5,11	73,52	17,87
4320	4321	873 - 895	AD-60452.1	GfsasUfuCfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfgAfaUfcsusg	28,72	1,21	83,09	15,75
4322	4323	873 - 895	AD-60458.1	GfsasAfuCfuGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcAfgAfuUfcsusg	50,15	13,02	114,93	11,58
4324	4325	873 - 895	AD-60464.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	(Agn)AfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	35,71	5,07	103,88	3,01
4326	4327	873 - 895	AD-60470.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfs(Ggn)AfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	17,59	0,78	73,15	11,75
4328	4329	873 - 895	AD-60475.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsg(Agn)aGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	22,07	4,57	68,64	25,12
4330	4331	873 - 895	AD-60480.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15,54	1,22	66,39	14,34
4332	4333	873 - 895	н.д.	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfa(Ggn)aUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				

4334	4335	873 - 895	AD-60447.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGf(Agn)UfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	31,33	4,75	104,36	7,71
4336	4337	873 - 895	AD-60453.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfa(Tgn)gAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15,42	0,90	76,29	0,41
4338	4339	873 - 895	AD-60459.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUf(Ggn)AfgacAfcUfcUfuUfcsusg	27,70	10,91	89,20	3,46
4340	4341	873 - 895	AD-60465.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfg(Agn)gacAfcUfcUfuUfcsusg	28,44	6,84	87,28	5,73
4342	4343	873 - 895	AD-60471.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAf(Ggn)acAfcUfcUfuUfcsusg	24,03	8,87	85,86	14,62
4344	4345	873 - 895	AD-60476.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfg(Agn)cAfcUfcUfuUfcsusg	21,48	5,53	88,73	25,48
4346	4347	873 - 895	AD-60481.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfu(Tgn)L96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15,18	4,19	68,10	6,86
4348	4349	873 - 895	AD-60486.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCf(Tgn)UfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15,31	0,31	74,06	8,48
4350	4351	873 - 895	AD-60448.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfu(Cgn)uUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	14,89	1,35	59,22	6,64
4352	4353	873 - 895	AD-60454.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUf(Tgn)CfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	19,24	5,72	75,90	1,27
4354	4355	873 - 895	AD-60460.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	14,91	5,84	60,11	6,01
4356	4357	873 - 895	AD-60466.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	13,99	7,53	56,83	11,59
4358	4359	873 - 895	AD-60472.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfa(Tgn)cUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	12,35	0,60	64,36	11,74
4360	4361	873 - 895	AD-60477.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCf(Agn)UfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15,62	1,76	65,96	7,77
4362	4363	873 - 895	AD-60482.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfu(Cgn)aUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	18,58	6,43	66,67	2,31
4364	4365	873 - 895	AD-60487.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCf(Tgn)CfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	34,89	15,62	86,39	6,10
4366	4367	873 - 895	AD-60449.1	GfsasAfaGfaGfuGfUf(Cgn)uCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	22,65		80,09	0,75
4368	4369	873 - 895	AD-60455.1	GfsasAfaGfaGfuGf(Tgn)CfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	31,05	2,82	104,24	23,01
4370	4371	873 - 895	AD-60461.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfu(Cgn)uUfL96	asAfs(Ggn)AfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	16,30	2,08	85,78	22,00
4372	4373	873 - 895	AD-60467.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUf(Tgn)CfuUfL96	asAfsg(Agn)aGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	17,77	8,38	82,16	18,92
4374	4375	873 - 895	AD-60473.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	14,64	4,25	61,05	7,88
4376	4377	873 - 895	н.д.	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96	asAfsgAfa(Ggn)aUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4378	4379	873 - 895	AD-60483.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfa(Tgn)cUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGf(Agn)UfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	26,18	2,83	91,12	16,03
4380	4381	873 - 895	AD-60488.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCf(Agn)UfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfa(Tgn)gAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	24,74	0,56	87,66	7,90

4382	4383	873 - 895	AD-60450.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfu(Cgn)aUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUf(Ggn)AfgacAfcUfcUfuUfcsusg	37,09	2,89	111,90	1,97
4384	4385	873 - 895	AD-60456.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCf(Tgn)CfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfg(Agn)gacAfcUfcUfuUfcsusg	41,82	0,60	102,56	11,25
4386	4387	873 - 895	AD-60462.1	GfsasAfaGfaGfuGfUf(Cgn)uCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAf(Ggn)acAfcUfcUfuUfcsusg	38,91	3,89	122,47	35,17
4388	4389	873 - 895	AD-60468.1	GfsasAfaGfaGfuGf(Tgn)CfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfg(Agn)cAfcUfcUfuUfcsusg	28,44	3,05	97,09	2,66
4390	4391	873 - 895	AD-60550.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	20,35	0,63	69,13	22,65
4392	4393	873 - 895	AD-60555.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfscUfsuCfuUfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	19,17	8,76	68,86	17,72
4394	4395	873 - 895	AD-60560.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfscUfsuUfscsusg	25,71	5,66	67,63	27,72
4396	4397	873 - 895	AD-60565.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfscUfsuCfuUfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfscUfsuUfscsusg	22,78	7,32	74,11	1,85

Как показано в таблице выше, в данном *in vitro* скрининге siRNA, которые обеспечивали наибольшее подавление mRNA ALAS1 (более чем 80% подавление, так что оставалось менее 20% mRNA) при концентрации 10 нМ, включали AD-58632, AD-60472, AD-60423, AD-60445, AD-60423, AD-60417, AD-60466, AD-60473, AD-60434, AD-60448, AD-60460, AD-60411, AD-60481, AD-60486, и AD-60453, AD-60480, AD-60405, AD-60477, AD-60461, AD-60470, AD-60467, AD-60482, AD-60446, AD-60555, AD-60454, AD-60469 и AD-60463. Кроме того, в данном *in vitro* скрининге siRNA, которые обеспечивали наибольшее подавление mRNA ALAS1 (более чем 30% подавление, так что оставалось менее 70% mRNA) при концентрации 0,1 нМ, включали AD-60423, AD-58632, AD-60434, AD-60423, AD-60466, AD-60419, AD-60438, AD-60448, AD-60460, AD-60473, AD-60411, AD-60405, AD-60472, AD-60477, AD-60417, AD-60480, AD-60482, AD-60421, AD-60560, AD-60433, AD-60481, AD-60475, AD-60555, AD-60437, AD-60550, AD-60415, AD-60463, и AD-60443.

Как показано в таблице ниже, исследование дополнительных siRNA показало, что следующие дуплексы обеспечивали более чем 80% подавление при концентрации 10 нМ: AD-58632, AD-60405, AD-60423, AD-60434, AD-60445, AD-60480, AD-60460 и AD-60466, а следующие дуплексы обеспечивали более чем 30% подавление при концентрации 0,1 нм: AD-58632, AD-60405, AD-60423, AD-60434, AD-60419, AD-60480, AD-60460 и AD-60466.

Таблица 26. Дополнительные последовательности и результаты *in vitro* скрининга для siRNA AD-58632 и siRNA производных AD-58632

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_000688.4	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая (AS) последовательность (5'-3')	Средн. 10 нМ	SD 10 нМ	Средн. 0,1 нМ	SD 0,1 нМ
4398	4399	873 - 895	AD-58632.8	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	11,8	2,7	46,7	4,2
4400	4401	873 - 895	AD-60405.1	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15,6	4,5	63,5	10,5
4402	4403	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				
4404	4405	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				
4406	4407	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg				
4408	4409	873 - 895	AD-60423.2	gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	13,8	3,4	55,9	7,9
4410	4411	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4412	4413	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				
4414	4415	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				
4416	4417	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg				
4418	4419	873 - 895	AD-60434.1	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	14,7	2,8	48,7	6,6
4420	4421	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4422	4423	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				
4424	4425	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				
4426	4427	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg				
4428	4429	873 - 895	AD-60419.1	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	20,8	15,1	57,8	8,3
4430	4431	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4432	4433	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				
4434	4435	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				
4436	4437	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg				
4438	4439	873 - 895	AD-60445.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	13,3	3,3	78,1	4,0
4440	4441	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4442	4443	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				

4444	4445	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				
4446	4447	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg				
4448	4449	873 - 895	AD-60480.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15,5	1,2	66,4	14,3
4450	4451	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4452	4453	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4454	4455	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4456	4457	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4458	4459	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucs(Tgns)ucuuL96	asAfsgAfs(Agns)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4460	4461	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg				
4462	4463	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg				
4464	4465	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg				
4466	4467	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg				
4468	4469	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg				
4470	4471	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucs(Tgns)ucuuL96	asAfsgAfs(Agns)GfaugAfgacAfcucuuucsusg				
4472	4473	873 - 895	AD-58632.8	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	11,8	2,7	46,7	4,2
4474	4475	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4476	4477	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				
4478	4479	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				
4480	4481	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfsuCfsuUfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				
4482	4483	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfsucsuUfsL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				
4484	4485	873 - 895	AD-60460.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	14,9	5,8	60,1	6,0
4486	4487	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4488	4489	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				
4490	4491	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				
4492	4493	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)suCfsuUfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				

4494	4495	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)sucsuUfsL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				
4496	4497	873 - 895	AD-60466.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	14,0	7,5	56,8	11,6
4498	4499	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4500	4501	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				
4502	4503	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				
4504	4505	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfsuCfsuUfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				
4506	4507	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfsucsuUfsL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				

Таблица 27. Дополнительные последовательности siRNA производных AD-58632

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (анти-смысловая)	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая последовательность (5'-3')
4508	4509	873 - 895	AD-58632	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcU fuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcU fcUfuUfcsusg
4510	4511	873 - 895	AD-60405.1	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuC fuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcU fcUfuUfcsusg
4512	4513	873 - 895	AD-60887	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuC fuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcu cuuucsusg
4514	4515	873 - 895	AD-60923	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuC fuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfc UfcUfuUfcsusg
4516	4517	873 - 895	AD-60434.1	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfc UfcUfuUfcsusg
4518	4519	873 - 895	AD-60892	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcu cuuucsusg
4520	4521	873 - 895	AD-60891	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcU fcUfuUfcsusg
4522	4523	873 - 895	AD-60419.1	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucu uL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfc ucuuucsusg
4524	4525	873 - 895	AD-60924	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucu uL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAf cUfcUfuUfcsusg
4526	4527	873 - 895	AD-60885	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucu uL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfc UfcUfuUfcsusg
4528	4529	873 - 895	AD-60445.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)u cuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfc ucuuucsusg
4530	4531	873 - 895	AD-60925	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)u cuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAf cUfcUfuUfcsusg
4532	4533	873 - 895	AD-60890	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)u cuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcU fcUfuUfcsusg
4534	4535	873 - 895	AD-60926	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUf uCfuUfL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAf cUfcUfuUfcsusg

IC50 на основе активности *in vitro*

Аналогично экспериментам, описанным выше, проводили дополнительные эксперименты доза-ответ при конечной концентрации дуплексов 10 нМ, 1,66667 нМ, 0,277778 нМ, 0,046296 нМ, 0,007716 нМ, 0,001286 нМ, 0,000214 нМ и 3,57E-05 нМ и рассчитывали величины IC50.

Таблица 28. Дополнительные последовательности и IC50 siRNA AD-58632 и siRNA производных AD-58632

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (анти-смысловая)	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_000688.4	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая (AS) последовательность (5'-3')	IC50
4536	4537	873 - 895	AD-58632.10	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfu CfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgac AfcUfcUfuUfcsusg	0,017
4538	4539	873 - 895	AD-60405.2	GfsasAfaGfaGfuGfuCfu CfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgac AfcUfcUfuUfcsusg	0,070
4540	4541	873 - 895	AD-60887.1	GfsasAfaGfaGfuGfuCfu CfaucuuCfuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAf cAfcucuuucsusg	0,120
4542	4543	873 - 895	AD-60819.1	GfsasAfaGfaGfuGfuCfu CfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfc Afcucuuucsusg	0,009
4544	4545	873 - 895	AD-60823.1	GfsasAfaGfaGfuGfuCfu CfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgac Afcucuuucsusg	0,032
4546	4547	873 - 895	AD-60423.3	gsasaagaGfuGfuCfuCfa ucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgA fcAfcUfcUfuUfcsusg	0,020
4548	4549	873 - 895	AD-60889.1	gsasaagaGfuGfuCfuCfa ucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAf cAfcucuuucsusg	0,242
4550	4551	873 - 895	AD-60827.1	gsasaagaGfuGfuCfuCfa ucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfc Afcucuuucsusg	0,044
4552	4553	873 - 895	AD-60831.1	gsasaagaGfuGfuCfuCfa ucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgac Afcucuuucsusg	0,077
4554	4555	873 - 895	AD-60434.2	gsasaagaGfuGfuCfucau cuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgA fcAfcUfcUfuUfcsusg	0,028
4556	4557	873 - 895	AD-60891.1	gsasaagaGfuGfuCfucau cuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgac AfcUfcUfuUfcsusg	0,078
4558	4559	873 - 895	AD-60892.1	gsasaagaGfuGfuCfucau cuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAf cAfcucuuucsusg	0,138
4560	4561	873 - 895	AD-60835.1	gsasaagaGfuGfuCfucau cuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfc Afcucuuucsusg	0,015
4562	4563	873 - 895	AD-60839.1	gsasaagaGfuGfuCfucau cuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgac Afcucuuucsusg	0,014
4564	4565	873 - 895	AD-60419.2	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcu caucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAf cAfcucuuucsusg	0,014
4566	4567	873 - 895	AD-60885.1	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcu caucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgac AfcUfcUfuUfcsusg	0,091
4568	4569	873 - 895	AD-60419.3	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcu caucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAf cAfcucuuucsusg	0,026
4570	4571	873 - 895	AD-60843.1	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcu caucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfc Afcucuuucsusg	0,004
4572	4573	873 - 895	AD-60847.1	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcu caucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgac Afcucuuucsusg	0,012

4574	4575	873 - 895	AD-60445.2	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	0,077
4576	4577	873 - 895	AD-60890.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	1,201
4578	4579	873 - 895	AD-60445.3	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	0,302
4580	4581	873 - 895	AD-60820.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	0,006
4582	4583	873 - 895	AD-60824.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg	0,032
4584	4585	873 - 895	AD-60480.2	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0,066
4586	4587	873 - 895	AD-60893.1	gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0,034
4588	4589	873 - 895	AD-60884.1	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0,157
4590	4591	873 - 895	AD-60886.1	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0,801
4592	4593	873 - 895	AD-60888.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0,201
4594	4595	873 - 895	AD-60828.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucs(Tgns)ucuuL96	asAfsgAfs(Agns)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0,145
4596	4597	873 - 895	AD-60832.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg	0,036
4598	4599	873 - 895	AD-60836.1	gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg	0,076
4600	4601	873 - 895	AD-60840.1	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg	0,033
4602	4603	873 - 895	AD-60844.1	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg	0,017
4604	4605	873 - 895	AD-60848.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg	0,007
4606	4607	873 - 895	AD-60821.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucs(Tgns)ucuuL96	asAfsgAfs(Agns)GfaugAfgacAfcucuuucsusg	0,076
4608	4609	873 - 895	AD-58632.11	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0,063
4610	4611	873 - 895	AD-60825.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0,031
4612	4613	873 - 895	AD-60829.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0,033
4614	4615	873 - 895	AD-60833.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0,100
4616	4617	873 - 895	AD-60837.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfsuCfsuUfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0,031
4618	4619	873 - 895	AD-60841.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfsucsuUfsL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0,010
4620	4621	873 - 895	AD-60460.2	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0,009
4622	4623	873 - 895	AD-60845.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0,002
4624	4625	873 - 895	AD-60849.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0,005
4626	4627	873 - 895	AD-60822.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0,007
4628	4629	873 - 895	AD-60826.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)suCfsuUfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0,009
4630	4631	873 - 895	AD-60830.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)sucsuUfsL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0,019
4632	4633	873 - 895	AD-60466.2	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0,066
4634	4635	873 - 895	AD-60834.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0,024

4636	4637	873 - 895	AD-60838.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0,013
4638	4639	873 - 895	AD-60842.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0,010
4640	4641	873 - 895	AD-60846.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfsuCfsuUfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0,011
4642	4643	873 - 895	AD-60850.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfsucsuUfsL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0,018

Как показано в таблице 28, следующие дуплексы характеризовались IC50 менее чем 0,01 нМ: AD-60845, AD-60843, AD-60849, AD-60820, AD-60848, AD-60822, AD-60826, AD-60819 и AD-60460.

Следующие дуплексы характеризовались IC50 менее чем 0,02 нМ: AD-60845 , AD-60843, AD-60849, AD-60820, AD-60848, AD-60822, AD-60826, AD-60819, и AD-60460, AD-60841, AD-60842, AD-60846, AD-60847, AD-60838, AD-60419, AD-60839, AD-60835, AD-586320, AD-60844, AD-60850, и AD-60830.

Следующие дуплексы характеризовались IC50 менее чем 0,05 нМ: AD-60845 , AD-60843, AD-60849, AD-60820, AD-60848, AD-60822, AD-60826, AD-60819, и AD-60460, AD-60841, AD-60842, AD-60846, AD-60847, AD-60838, AD-60419, AD-60839, AD-60835, AD-586320, AD-60844, AD-60850, AD-60830, AD-60423, AD-60834, AD-60419, AD-60434, AD-60825, AD-60837, AD-60823, AD-60824, AD-60840, AD-60829, AD-60893, AD-60832, и AD-60827.

Пример 25. *In vivo* исследования связи структура-активность AD-58632

Получали производные исходной siRNA AD-58632 и подвергали скринингу *in vivo* на крысах. Последовательности siRNA, которые отслеживали, представлены в таблице ниже.

Таблица 29. Последовательности дуплексов siRNA ALAS1

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (анти-смысловая)	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_000688.4	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая последовательность (5'-3')
4644	4645	873 - 895	AD-58632	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg
4646	4647	873 - 895	AD-60405	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg
4648	4649	873 - 895	AD-60887	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4650	4651	873 - 895	AD-60923	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4652	4653	873 - 895	AD-60434	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4654	4655	873 - 895	AD-60892	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4656	4657	873 - 895	AD-60419	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4658	4659	873 - 895	AD-60924	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4660	4661	873 - 895	AD-60445	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4662	4663	873 - 895	AD-60925	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4664	4665	873 - 895	AD-60926	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg

Вводили разовую дозу 5 мг/кг siRNA. Через 5 дней после введения siRNA, проводили измерения уровней mRNA, mRNA ALAS1 крыс (rALAS1) и mRNA GAPDH крыс (rGAPDH), при помощи анализа с bDNA, и уровни лекарственного средства в ткани определяли при помощи qPCR. Результаты представлены на ФИГ. 33 и ФИГ. 34. Как показано на ФИГ. 33, по меньшей мере десять дуплексов (AD-60405, AD-60887, AD-60923, AD-60434, AD-60892, AD-60419, AD-60924, AD-60445, AD-60925 и AD-60926),

которые отслеживали, характеризовались повышенным подавлением mRNA ALAS1 по сравнению с AD-58632. Кроме того, как показано на ФИГ. 34, эти дуплексы (за исключением AD-60926) обеспечивали более высокие концентрации в печени, чем AD-58632.

Пример 26. Эффективность AD-60925 и AD-60926 в крысиной модели AIP

Терапевтическую эффективность AD-60925 и AD-60926 (описанных в предыдущем примере) исследовали на крысиной модели AIP. Схема эксперимента показана вверху ФИГ. 35. Крыс обрабатывали PBS или 3 мг/кг siRNA ALAS1-GalNAc t.i.w., фенобарбиталом (PB) и siRNA PBGD в составе LNP с AF11 (AF11-PBGD) в периоды времени, указанные на ФИГ. 35. Контрольные крысы получали только siRNA PBGD без индукции фенобарбиталом.

Результаты показаны на ФИГ. 35, ФИГ. 36 и ФИГ. 37. Введение фенобарбитала индуцировало экспрессию mRNA ALAS1 и повышало уровни PBG и ALA в моче по сравнению с контролем. Обработка суммарно восемью дозами в 3 мг/кг AD-60925 или AD-60926 три раза в неделю подавляла mRNA ALAS1 (ФИГ. 35), PBG в моче (ФИГ. 36 и ФИГ. 37, вверху) и ALA в моче (ФИГ. 36 и ФИГ. 37, внизу). Фенобарбитал индуцировал повышения mRNA ALAS1, PBG и ALA в моче. Динамика эффектов лечения показана на ФИГ. 37. Стрелки указывают на временные точки при введении PB. Обработка siRNA предупреждала индуцированные фенобарбиталом повышения mRNA ALAS1, PBG и ALA в моче.

Как AD-60925, так и AD-60926 характеризовались терапевтической эффективностью лечения AIP. AD-60925 был более эффективным, чем AD-60926 в подавлении mRNA ALAS1, ALA в моче и PBG в моче.

Пример 27. Дополнительные *in vivo* исследования связи структура-активность AD-58632

Получали производные исходной siRNA AD-58632 и подвергали скринингу *in vivo* на крысах.

In vivo скрининг, часть I

Последовательности siRNA, которые подвергали скринингу, представлены в таблице ниже.

Таблица 30. Последовательности дуплексов siRNA ALAS1

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (анти-смысловая)	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_000688.4	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая последовательность (5'-3')
4666	4667	873 – 895	AD-58632	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg
4668	4669	873 - 895	AD-60820	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4670	4671	873 - 895	AD-60824	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
4672	4673	873 - 895	AD-61137	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4674	4675	873 - 895	AD-60843	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4676	4677	873 - 895	AD-60847	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
4678	4679	873 - 895	AD-61138	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4680	4681	873 - 895	AD-60819	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4682	4683	873 - 895	AD-60823	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
4684	4685	873 - 895	AD-61139	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4686	4687	873 - 895	AD-61140	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg

Крысам вводили четыре дозы по 2,5 мг/кг siRNA дважды в неделю (два раза в неделю) в течение двух недель. Через 72 часа после введения последней дозы siRNA животных выводили из эксперимента и выполняли измерения уровней mRNA ALAS1 крыс (rALAS1) и mRNA GAPDH крыс (rGAPDH) при помощи анализа с bDNA.

Как показано на ФИГ. 38, по меньшей мере четыре из siRNA (AD-60820, AD-60843, AD-60819 и AD-61140), которые исследовали, характеризовались повышенным подавлением mRNA ALAS1 по сравнению с AD-58632.

In vivo скрининг, часть II

Последовательности siRNA, которые подвергали скринингу, представлены в таблице ниже.

Таблица 31. Последовательности дуплексов siRNA ALAS1

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (анти-смысловая)	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_000688.4	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая последовательность (5'-3')
4688	4689	873 - 895	AD-58632	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg
4690	4691	873 - 895	AD-61141.2	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
4692	4693	873 - 895	AD-61142.2	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4694	4695	873 - 895	AD-60835	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4696	4697	873 - 895	AD-60839	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
4698	4699	873 - 895	AD-61143.2	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4700	4701	873 - 895	AD-61144.1	gsasaagaGfuGfdTCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4702	4703	873 - 895	AD-61145.1	gsasaagaGfuGfdTCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
4704	4705	873 - 895	AD-61146.1	gsasaagaGfuGfdTCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg

Крысам вводили разовую дозу 2,5 мг/кг siRNA. Через 72 часа после введения siRNA измерения уровней mRNA, mRNA ALAS1 крыс (rALAS1) и mRNA GAPDH крыс (rGAPDH), выполняли при помощи анализа с bDNA.

Как показано на ФИГ. 39, siRNA AD-61141, AD-61142, AD-60835, AD-60839, AD-61143, AD-61144, AD-61145 и AD-61146 характеризовались повышенным подавлением mRNA ALAS1 по сравнению с AD-58632. siRNA, которая обеспечивала наибольшее подавление в этом эксперименте, была AD-60835.

Пример 28. *In vitro* исследования связи структура-активность AD-60489

Получали AD-60489 и производные siRNA AD-60489 и некоторые siRNA подвергали скринингу *in vitro* в отношении активности. *In vitro* активность siRNA в подавлении mRNA ALAS1 исследовали, как описано в примере 24. Последовательности siRNA и результаты *in vitro* исследования представлены ниже в таблицах.

Таблица 32. Последовательности и результаты *in vitro* скрининга для siRNA AD-60489 и siRNA производных AD-60489

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (анти-смысловая)	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_000688.4	Название дуплекса*	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая (AS) последовательность (5'-3')	Средн. 10 нМ	SD 10 нМ	Средн. 0,1 нМ	SD 0,1 нМ
4706	4707	871 - 893	AD-60489.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	17,02	0,18	50,65	5,11
4708	4709	871 - 893	AD-60495.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	17,13	5,94	63,58	18,61
4710	4711	871 - 893	AD-60501.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	11,90	0,66	45,19	8,93
4712	4713	871 - 893	AD-60507.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	14,63	7,85	48,50	19,55
4714	4715	871 - 893	AD-60513.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	14,39	2,44	51,03	7,01
4716	4717	871 - 893	AD-60519.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	14,67	4,88	51,70	7,72
4718	4719	871 - 893	AD-60525.1	csasgaaaGfaGfuguCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	45,24	18,16	105,09	14,17
4720	4721	871 - 893	AD-60531.1	csasgaaaGfaGfugucuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	62,19	12,47	107,18	1,37
4722	4723	871 - 893	AD-60490.1	csasgaaaGfaGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	39,06	10,92	82,70	10,67
4724	4725	871 - 893	AD-60496.1	csasgaaaGfaGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcugsgsu	48,90	1,85	71,55	5,47
4726	4727	871 - 893	AD-60502.1	csasgaaaGfaGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuucugsgsu	51,83	12,62	81,85	4,25
4728	4729	871 - 893	AD-60508.1	csasgaaaGfaGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcuuucugsgsu	65,34	21,75	89,23	11,08
4730	4731	871 - 893	AD-60514.1	csasgaaaGfaGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcucuuucugsgsu	97,13	3,47	102,94	7,36
4732	4733	871 - 893	AD-60520.1	csasgaaaGfaGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu	104,97	0,93	126,75	20,47
4734	4735	871 - 893	AD-60526.1	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu	61,48	15,44	81,28	7,99
4736	4737	871 - 893	AD-60532.1	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu	83,47	13,36	94,13	8,11
4738	4739	871 - 893	AD-60491.1	csasgaAfaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu	109,05	0,43	97,85	9,77
4740	4741	871 - 893	AD-60497.1	CfsasgaAfaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu	73,81	10,17	95,01	5,40
4742	4743	871 - 893	AD-60503.1	csasgaaaGfAfGfudGucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu	75,30	11,29	96,03	6,30
4744	4745	871 - 893	AD-60509.1	csasgaaaGfAfGfugudCucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu	71,37	24,41	104,36	18,62

4746	4747	871 - 893	AD-60515.1	csasgaaaGfAfGfugucudCaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu	64,16	13,95	98,80	0,92
4748	4749	871 - 893	AD-60521.1	csasgaaaGfAfGfugucucadTcuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu	73,99	36,39	99,96	7,29
4750	4751	871 - 893	AD-60527.1	csasgaaaGfAfGfugucucaucdTuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu	82,69	26,56	114,13	4,81
4752	4753	871 - 893	AD-60533.1	csasgaaaGfAfGfudGudCucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu	89,41	4,69	107,40	9,67
4754	4755	871 - 893	AD-60492.1	csasgaaaGfAfGfudGucudCaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu	83,52	1,56	100,70	0,79
4756	4757	871 - 893	AD-60498.1	csasgaaaGfAfGfudGucucadTcuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu	64,64	16,21	98,41	19,60
4758	4759	871 - 893	AD-60504.1	csasgaaaGfAfGfudGudCucadTcuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu	57,55	5,13	93,14	0,41
4760	4761	871 - 893	AD-60510.1	csasgaaaGfAfGfudGudCudCadTcuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu	58,88	25,48	91,39	2,06
4762	4763	871 - 893	AD-60516.1	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu	53,24	6,56	84,40	2,73
4764	4765	871 - 893	AD-60522.1	csasgaAfaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu	67,17	6,48	91,62	5,43
4766	4767	871 - 893	AD-60528.1	CfsasgaAfaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu	81,44	37,04	89,71	8,60
4768	4769	871 - 893	AD-60534.1	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcdTuucugsgsu	62,63	20,55	99,62	7,37
4770	4771	871 - 893	AD-60493.1	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	107,18	0,11	87,98	2,41
4772	4773	871 - 893	AD-60499.1	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	35,92	13,78	77,52	6,68
4774	4775	871 - 893	AD-60505.1	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfc(Tgn)cuuucugsgsu	66,77	16,45	109,82	2,48
4776	4777	871 - 893	AD-60511.1	csasgaAfaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfc(Tgn)cuuucugsgsu	82,10	10,11	95,50	14,73
4778	4779	871 - 893	AD-60517.1	CfsasgaAfaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfc(Tgn)cuuucugsgsu	80,83	29,69	93,57	18,41
4780	4781	871 - 893	AD-60523.1	GfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfcscsa	29,60	1,64	67,16	8,40
4782	4783	871 - 893	AD-60529.1	GfsusGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcAfcscsa	21,15	1,21	79,02	28,99
4784	4785	871 - 893	AD-60535.1	GfsusCfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfgAfcscsa	31,78	13,54	79,36	26,56
4786	4787	871 - 893	AD-60494.1	GfsusCfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfgAfcsgsu	30,14	3,42	81,46	12,88
4788	4789	871 - 893	AD-60500.1	CfsusCfuAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuAfgAfgsgsu	29,85	11,78	72,14	4,56
4790	4791	871 - 893	AD-60506.1	CfsusCfuUfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfaAfgUfgsgsu	19,06	1,98	88,93	11,13

4792	4793	871 - 893	AD-60512.1	CfsusGfuUfuGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcAfaAfcUfgsgsu	29,71	1,79	86,32	17,69
4794	4795	871 - 893	AD-60518.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	(Tgns)AfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	27,47	2,59	81,03	10,93
4796	4797	871 - 893	AD-60524.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfs(Agn)GfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	17,02	1,39	71,65	17,42
4798	4799	871 - 893	н.д.	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsa(Ggn)aUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu				
4800	4801	871 - 893	AD-60536.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGf(Agn)aUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	61,77	10,19	91,55	2,20
4802	4803	871 - 893	AD-60541.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfa(Tgn)gAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	25,47	2,83	54,36	15,02
4804	4805	871 - 893	AD-60546.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUf(Ggn)AfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	49,32	1,50	90,79	11,36
4806	4807	871 - 893	AD-60551.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfg(Agn)gAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	24,37	1,11	76,80	24,99
4808	4809	871 - 893	AD-60556.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAf(Ggn)AfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	21,43	4,71	61,90	5,64
4810	4811	871 - 893	AD-60561.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfg(Agn)cacUfcUfuUfcUfgsgsu	28,25	6,41	71,84	27,01
4812	4813	871 - 893	AD-60566.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAf(Cgn)acUfcUfuUfcUfgsgsu	27,57	4,87	67,91	18,28
4814	4815	871 - 893	AD-60570.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfc(Agn)cUfcUfuUfcUfgsgsu	24,11	0,04	58,75	21,02
4816	4817	871 - 893	AD-60583.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfu(Agn)L96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15,32	4,78	42,01	9,51
4818	4819	871 - 893	AD-60585.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUf(Tgn)AfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	21,15	4,14	49,54	13,34
4820	4821	871 - 893	AD-60587.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfc(Tgn)uAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	14,66	1,73	41,47	13,20
4822	4823	871 - 893	AD-60589.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUf(Cgn)UfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	20,77	5,12	43,97	15,63
4824	4825	871 - 893	AD-60591.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	13,66	0,05	36,42	16,94
4826	4827	871 - 893	AD-60592.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	13,35	4,11	35,43	11,36
4828	4829	871 - 893	AD-60593.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfu(Cgn)aUfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15,13	0,28	39,99	19,39
4830	4831	871 - 893	AD-60582.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCf(Tgn)CfaUfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	19,56	8,17	51,59	1,11
4832	4833	871 - 893	AD-60584.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfu(Cgn)uCfaUfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	23,36	6,63	58,79	10,35
4834	4835	871 - 893	AD-60586.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGf(Tgn)CfuCfaUfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	27,78	2,20	76,86	6,81
4836	4837	871 - 893	AD-60588.1	CfsasGfaAfaGfaGfUf(Ggn)uCfuCfaUfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	105,27	14,25	99,26	19,62

4838	4839	871 - 893	AD-60590.1	CfsasGfaAfaGfaGf(Tgn)GfuCfuCfaUfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	28,74	1,66	81,88	22,04
4840	4841	871 - 893	AD-60558.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfc(Tgn)uAfL96	usAfs(Agn)GfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	22,74	14,85	60,42	19,38
4842	4843	871 - 893	н.д.	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUf(Cgn)UfuAfL96	usAfsa(Ggn)aUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu				
4844	4845	871 - 893	AD-60568.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	usAfsaGf(Agn)aUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	86,66	21,93	110,05	16,44
4846	4847	871 - 893	AD-60572.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	usAfsaGfa(Tgn)gAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	22,37	4,86	71,24	22,19
4848	4849	871 - 893	AD-60539.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfu(Cgn)aUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUf(Ggn)AfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	43,35	14,53	104,44	2,51
4850	4851	871 - 893	AD-60544.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCf(Tgn)CfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfg(Agn)gAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	25,85	1,18	69,98	5,86
4852	4853	871 - 893	AD-60549.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfu(Cgn)uCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAf(Ggn)AfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	29,40	4,62	72,98	20,16
4854	4855	871 - 893	AD-60554.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGf(Tgn)CfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfg(Agn)cacUfcUfuUfcUfgsgsu	33,74	0,45	75,36	19,39
4856	4857	871 - 893	н.д.	CfsasGfaAfaGfaGfUf(Ggn)uCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAf(Cgn)acUfcUfuUfcUfgsgsu				
4858	4859	871 - 893	AD-60564.1	CfsasGfaAfaGfaGf(Tgn)GfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfc(Agn)cUfcUfuUfcUfgsgsu	27,77	10,34	77,01	11,51
4860	4861	871 - 893	AD-60569.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	20,34	5,29	59,40	19,74
4862	4863	871 - 893	AD-60573.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfscUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	20,07	3,83	60,80	14,93
4864	4865	871 - 893	AD-60540.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfsL96	usAfsaGfaUfsgAfgAfcacUfcUfsuUfscUfgsgsu	24,36	0,56	75,75	14,97
4866	4867	871 - 893	н.д.	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfscUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfsgAfgAfcacUfcUfsuUfscUfgsgsu				

В *in vitro* скрининге, для которого результаты показаны в таблицах выше, siRNA, которые обеспечивали наибольшее подавление mRNA ALAS1 (более чем 80% подавления, так что оставалось менее 20% mRNA) при концентрации 10 нМ, включали AD-60501, AD-60592, AD-60591, AD-60513, AD-60507, AD-60587, AD-60519, AD-60593, AD-60583, AD-60524, AD-60489, AD-60495, AD-60506, и AD-60582.

В *in vitro* скрининге, для которого результаты показаны в таблицах выше, siRNA, которые обеспечивали наибольшее подавление mRNA ALAS1 (более чем 30% подавления, так что оставалось менее 70% mRNA) при концентрации 0,1 нМ, включали AD-60592, AD-60591, AD-60593, AD-60587, AD-60583, AD-60589, AD-60501, AD-60507, AD-60585, AD-60489, AD-60513, AD-60582, AD-60519, AD-60541, AD-60570, AD-60584, AD-60569, AD-60558, AD-60573, AD-60556, AD-60495, AD-60523, AD-60566, и AD-60544.

Как показано в таблице ниже, исследование дополнительных siRNA показало, что следующие дуплексы обеспечивали более чем 80% подавление при концентрации 10 нМ: AD-60489, AD-60495, AD-60501, AD-60507, AD-60513, AD-60519, AD-60583, AD-60591, AD-60592 и AD-60593, а следующие дуплексы обеспечивали более чем 30% подавление при концентрации 0,1 нм: AD-60489, AD-60495, AD-60501, AD-60507, AD-60513, AD-60519, AD-60583, AD-60591, AD-60592 и AD-60593.

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (анти-смысловая)	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_000688.4	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая (AS) последовательность (5'-3')	Средн. 10 нМ	SD 10 нМ	Средн. 0,1 нМ	SD 0,1 нМ
4868	4869	871 - 893	AD-60489.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	17,0	0,2	50,7	5,1
4870	4871	871 - 893	AD-60495.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	17,1	5,9	63,6	18,6
4872	4873	871 - 893	AD-60501.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	11,9	0,7	45,2	8,9
4874	4875	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu				
4876	4877	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu				
4878	4879	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu				
4880	4881	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu				
4882	4883	871 - 893	AD-60507.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	14,6	7,8	48,5	19,6
4884	4885	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu				
4886	4887	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu				
4888	4889	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu				
4890	4891	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu				
4892	4893	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu				
4894	4895	871 - 893	AD-60513.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	14,4	2,4	51,0	7,0
4896	4897	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu				
4898	4899	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu				
4900	4901	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu				
4902	4903	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu				
4904	4905	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu				
4906	4907	871 - 893	AD-60519.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	14,7	4,9	51,7	7,7
4908	4909	871 - 893		csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu				

4910	4911	871 - 893		csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu				
4912	4913	871 - 893		csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu				
4914	4915	871 - 893		csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu				
4916	4917	871 - 893		csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu				
4918	4919	871 - 893	AD-60499.1	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	35,9	13,8	77,5	6,7
4920	4921	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu				
4922	4923	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu				
4924	4925	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu				
4926	4927	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu				
4928	4929	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu				
4930	4931	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu				
4932	4933	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu				
4934	4935	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu				
4936	4937	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu				
4938	4939	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu				
4940	4941	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu				
4942	4943	871 - 893	AD-60583.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfu(Agn)L96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15,3	4,8	42,0	9,5
4944	4945	871 - 893	AD-60591.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	13,7	0,0	36,4	16,9
4946	4947	871 - 893	AD-60592.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	13,4	4,1	35,4	11,4
4948	4949	871 - 893	AD-60593.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfu(Cgn)aUfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15,1	0,3	40,0	19,4
4950	4951	871 - 893	AD-60489.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	17,0	0,2	50,7	5,1
4952	4953	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu				
4954	4955	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu				

4956	4957	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu				
4958	4959	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfscUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu				
4960	4961	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfscusuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu				
4962	4963	871 - 893	AD-60591.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	13,7	0,0	36,4	16,9
4964	4965	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4966	4967	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu				
4968	4969	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu				
4970	4971	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)scUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu				
4972	4973	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)scusuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu				
4974	4975	871 - 893	AD-60592.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	13,4	4,1	35,4	11,4
4976	4977	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4978	4979	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu				
4980	4981	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu				
4982	4983	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu				
4984	4985	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscusuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu				
4986	4987	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfs(Agns)UfscUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu				
4988	4989	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfs(Agns)UfscusuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu				

Таблица 33. Последовательности и результаты *in vitro* скрининга для siRNA AD-60489 и siRNA производных AD-60489

Таблица 34. Дополнительные последовательности siRNA производных AD-60489

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (анти-смысловая)	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_000688.4	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая последовательность (5'-3')
4990	4991	871 - 893	AD-60489	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfu CfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfc UfuUfcUfgsgsu
4992	4993	871 - 893	AD-60501.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfu CfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfc UfcUfuUfcUfgsgsu
4994	4995	871 - 893	AD-60900.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfu CfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcd TcuudTcugsgsu
4996	4997	871 - 893	AD-60519.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfu CfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfc UfcUfuUfcUfgsgsu
4998	4999	871 - 893	AD-60905.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfu CfaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcd TcuudTcugsgsu
5000	5001	871 - 893	AD-60901.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfu CfaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfc UfuUfcUfgsgsu
5002	5003	871 - 893	AD-60495.2	csasgaaaGfaGfuGfuCfu CfaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfc UfuUfcUfgsgsu
5004	5005	871 - 893	AD-60935.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfu CfuCfaUfcUf uAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfc UfuUfcUfgsgsu

Таблица 35. Дополнительные последовательности и IC50 siRNA AD-60489 и siRNA производных AD-60489

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (анти-смысловая)	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_000688.4	Название дуплекса*	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая (AS) последовательность (5'-3')	IC50
5006	5007	871 - 893	AD-60489.3	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0,010
5008	5009	871 - 893	AD-60495.2	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0,254
5010	5011	871 - 893	AD-60501.2	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	0,006
5012	5013	871 - 893	AD-60898.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu	н.д.
5014	5015	871 - 893	AD-60900.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	0,151
5016	5017	871 - 893	AD-60851.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	0,033
5018	5019	871 - 893	AD-60855.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu	0,065
5020	5021	871 - 893	AD-60507.2	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	0,029
5022	5023	871 - 893	AD-60902.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0,024
5024	5025	871 - 893	AD-60904.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu	н.д.
5026	5027	871 - 893	AD-60894.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	0,011
5028	5029	871 - 893	AD-60860.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	0,249
5030	5031	871 - 893	AD-60864.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu	1,899
5032	5033	871 - 893	AD-60513.2	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	0,019
5034	5035	871 - 893	AD-60896.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0,034
5036	5037	871 - 893	AD-60899.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu	н.д.
5038	5039	871 - 893	AD-60868.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	0,249
5040	5041	871 - 893	AD-60872.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu	0,014
5042	5043	871 - 893	AD-60519.2	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	0,026
5044	5045	871 - 893	AD-60901.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0,080
5046	5047	871 - 893	AD-60903.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu	н.д.
5048	5049	871 - 893	AD-60905.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	0,018
5050	5051	871 - 893	AD-60876.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	0,091
5052	5053	871 - 893	AD-60880.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu	0,131
5054	5055	871 - 893	AD-60499.2	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	н.д.
5056	5057	871 - 893	AD-60895.1	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	н.д.
5058	5059	871 - 893	AD-60897.1	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	н.д.

5060	5061	871 - 893	AD-60526.2	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu	н.д.
5062	5063	871 - 893	AD-60852.1	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	4,970
5064	5065	871 - 893	AD-60856.1	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu	н.д.
5066	5067	871 - 893	AD-60861.1	csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0,019
5068	5069	871 - 893	AD-60865.1	csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	0,061
5070	5071	871 - 893	AD-60869.1	csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu	н.д.
5072	5073	871 - 893	AD-60873.1	csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	0,009
5074	5075	871 - 893	AD-60877.1	csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	0,008
5076	5077	871 - 893	AD-60881.1	csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu	0,025
5078	5079	871 - 893	AD-60583.2	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfu(Agn)L96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0,022
5080	5081	871 - 893	AD-60591.3	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0,031
5082	5083	871 - 893	AD-60592.3	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0,010
5084	5085	871 - 893	AD-60593.2	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfu(Cgn)aUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0,006
5086	5087	871 - 893	AD-60489.4	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0,011
5088	5089	871 - 893	AD-60857.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0,019
5090	5091	871 - 893	AD-60862.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0,012
5092	5093	871 - 893	AD-60866.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0,015
5094	5095	871 - 893	AD-60870.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfscUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0,012
5096	5097	871 - 893	AD-60874.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfscusuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0,003
5098	5099	871 - 893	AD-60591.2	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0,014
5100	5101	871 - 893	AD-60878.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0,008
5102	5103	871 - 893	AD-60882.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0,003
5104	5105	871 - 893	AD-60853.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0,007
5106	5107	871 - 893	AD-60858.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)scUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0,013
5108	5109	871 - 893	AD-60863.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)scusuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0,002
5110	5111	871 - 893	AD-60592.2	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0,013
5112	5113	871 - 893	AD-60867.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0,084

5114	5115	871 - 893	AD-60871.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0,008
5116	5117	871 - 893	AD-60875.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0,004
5118	5119	871 - 893	AD-60879.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0,001
5120	5121	871 - 893	AD-60883.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscusuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0,004
5122	5123	871 - 893	AD-60854.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfs(Agns)UfscUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0,002
5124	5125	871 - 893	AD-60859.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfs(Agns)UfscusuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0,002

Как показано в таблице выше, несколько дуплексов характеризовались эффективностью в подавлении mRNA ALAS1. Следующие дуплексы характеризовались IC50 менее чем 0,01 нМ: AD-60879, AD-60859, AD-60863, AD-60854, AD-60882, AD-60874, AD-60883, AD-60875, AD-60501, AD-60593, AD-60853, AD-60877, AD-60878, AD-60871, и AD-60873. Следующие дуплексы характеризовались IC50 менее чем 0,02 нМ: AD-60879, AD-60859, AD-60863, AD-60854, AD-60882, AD-60874 , AD-60883, AD-60875, AD-60501, AD-60593, AD-60853, AD-60877, AD-60878, AD-60871, AD-60873, AD-60489, AD-60592, AD-60894, AD-60489, AD-60870, AD-60862, AD-60858, AD-60592, AD-60591, AD-60872, AD-60866, AD-60905, AD-60857, AD-60513, и AD-60861. Следующие дуплексы характеризовались IC50 менее чем 0,05 нМ: AD-60879, AD-60859, AD-60863, AD-60854, AD-60882, AD-60874 , AD-60883, AD-60875, AD-60501, AD-60593, AD-60853, AD-60877, AD-60878, AD-60871, AD-60873, AD-60489, AD-60592, AD-60894, AD-60489, AD-60870, AD-60862, AD-60858, AD-60592, AD-60591, AD-60872, AD-60866, AD-60905, AD-60857, AD-60513, AD-60861, AD-60583.2, AD-60902.1, AD-60881.1, AD-60519.2, AD-60507.2, AD-60591.3, AD-60851.1, AD-60896.1, и AD-60537.2.

Пример 29. *In vivo* исследования связи структура-активность AD-60489

Получали производные исходной siRNA AD-60489 и подвергали скринингу *in vivo* на крысах.

In vivo скрининг 1 производных AD-60489

Последовательности siRNA, которые подвергали скринингу, представлены в таблице ниже.

Таблица 36. Последовательности дуплексов siRNA ALAS1

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_000688.4	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая последовательность (5'-3')
5126	5127	871 - 893	AD-60489	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfu CfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfc UfuUfcUfgsgsu
5128	5129	871 - 893	AD-60501.2	CfsasGfaAfaGfaGfuGfu CfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfc AfcUfcUfuUfcUfgsgsu

5130	5131	871 - 893	AD-60519.2	csasgaaaGfaGfuGfuCfu CfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfc AfcUfcUfuUfcUfgsgsu
5132	5133	871 - 893	AD-60901.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfu CfaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcac UfcUfuUfcUfgsgsu
5134	5135	871 - 893	AD-60495.2	CfsasGfaAfaGfaGfuGfu CfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcac UfcUfuUfcUfgsgsu
5136	5137	871 - 893	AD-60900.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfu CfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfc AfcdTcuudTcugsgsu
5138	5139	871 - 893	AD-60935.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfu CfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfc UfcUfuUfcUfgsgsu
5140	5141	871 - 893	AD-60905.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfu CfaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcd TcuudTcugsgsu

Крысам вводили разовую дозу 3 мг/кг siRNA. Через 5 дней после введения siRNA, проводили измерения уровней mRNA, mRNA ALAS1 крыс (rALAS1) и mRNA GAPDH крыс (rGAPDH), при помощи анализа с bDNA, и уровни лекарственного средства в ткани (siRNA) определяли при помощи qPCR.

Как показано на ФИГ. 40 (вверху), siRNA AD-60501, AD-60519, AD-60901, AD-60495, AD-60900 и AD-60935 характеризовались повышенным подавлением mRNA ALAS1 по сравнению с AD-60489. siRNA AD-60519, AD-60901, AD-60495 и AD-60935 обеспечивали более высокие уровни в печени, чем AD-60489 (см. ФИГ. 40, внизу). Таким образом, большинство из дуплексов, которые обеспечивали повышенное подавление mRNA ALAS1, также достигали более высоких уровней в печени.

По меньшей мере для дуплексов AD-60489, AD-60519 и AD-60901 эффективность коррелировала с уровнями siRNA в печени (см. ФИГ. 41), так что более высокий уровень siRNA в печени был связан с более высоким подавлением mRNA ALAS1.

In vivo скрининг 2 производных AD-60489

Последовательности siRNA, которые подвергали скринингу, представлены в таблице ниже.

Таблица 37. Последовательности дуплексов siRNA ALAS1

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_000688.4	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая последовательность (5'-3')
5142	5143	871 - 893	AD-60489	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfu CfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfu UfcUfgsgsu
5144	5145	871 - 893	AD-60879	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfu Cf(Agn)UfscUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTu UfcUfgsgsu
5146	5147	871 - 893	AD-61190	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfu CfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfc UfuUfcUfgsgsu
5148	5149	871 - 893	AD-61191	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfu CfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfc UfuUfcUfgsgsu
5150	5151	871 - 893	AD-60877	csasgaaaGfAfGfugucuca (Tgn)cuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcd TcuudTcugsgsu
5152	5153	871 - 893	AD-61192	csasgaaaGfAfGfugucuca (Tgn)cuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcd TcuudTcugsgsu
5154	5155	871 - 893	AD-60865	csasgaaaGfaGfuGfuCfu CfaucuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcd TcuudTcugsgsu
5156	5157	871 - 893	AD-60861	csasgaaaGfAfGfugucuca (Tgn)cuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfc UfuUfcUfgsgsu
5158	5159	871 - 893	AD-60876	csasgaaaGfaGfuGfuCfu CfaucuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcd TcuudTcugsgsu
5160	5161	871 - 893	AD-61193	csasgaaaGfaGfuGfu CfuCfaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcac UfcdTuUfcUfgsgsu
5162	5163	871 - 893	AD-60519	csasgaaaGfaGfuGfu CfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfc UfcUfuUfcUfgsgsu

Крысам вводили разовую дозу 2,5 мг/кг siRNA. Через 5 дней после введения siRNA измерения уровней mRNA, mRNA ALAS1 крыс (rALAS1) и mRNA GAPDH крыс (rGAPDH), выполняли при помощи анализа с bDNA.

Как показано на ФИГ. 42, siRNA AD-60879, AD-61190, AD-61191, AD-60865, AD-60861, AD-60876, AD-61193 и AD-60519 характеризовались повышенным подавлением mRNA ALAS1 по сравнению с AD-60489.

Пример 30. Введение нескольких доз повышает эффективность

Для исследования эффектов введения нескольких доз siRNA крысам (n=3 на группу) вводили PBS или siRNA (AD-58632, AD-60925, AD-60419, AD-60445, AD-60892, AD-60489, AD-60519 или AD-60901) в дозе 2,5 мг/кг два раза в неделю в течение 2 недель. Уровни mRNA ALAS1 крыс (rALAS1) и mRNA GAPDH крыс (rGAPDH) оценивали при помощи анализа с bDNA.

Таблица 38. Последовательности дуплексов siRNA ALAS1

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (анти-смысловая)	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_000688.4	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая последовательность (5'-3')
5164	5165	873 - 895	AD-58632	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg
5166	5167	873 - 895	AD-60925	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
5168	5169	873 - 895	AD-60419	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
5170	5171	873 - 895	AD-60445	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
5172	5173	873 - 895	AD-60892	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
5174	5175	871 - 893	AD-60489	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu
5176	5177	871 - 893	AD-60519.2	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu
5178	5179	871 - 893	AD-60901.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu

Как показано на ФИГ. 43, производные siRNA AD-58632, AD-60892, AD-60419, AD-60445 и AD-60925 характеризовались повышенным подавлением mRNA ALAS1 по сравнению с исходным AD-58632. Кроме того, производные siRNA AD-60489, AD-60519 и AD-60901 характеризовались повышенным подавлением mRNA ALAS1 по сравнению с исходным AD-60489.

Пример 31. Исследования введения нескольких доз AD-60519 и AD-60489

Терапевтическую эффективность AD-60519 исследовали на крысиной модели AIP. Схема эксперимента показана на ФИГ. 44 (вверху). Крыс обрабатывали PBS или siRNA ALAS1-GalNAc либо в количестве 2,5 мг/кг, либо в количестве 5 мг/кг два раза в неделю в течение трех недель. Фенобарбитал (фенобарб) и siRNA PBGD в составе LNP с AF11 вводили в периоды времени, указанные на ФИГ. 44. Контрольная группа получала только PBS и siRNA PBGD, без индукции фенобарбиталом. Мочу собирали на 18-19 дни исследования.

Результаты показаны на ФИГ. 44 (внизу). Введение фенобарбитала и PBS индуцировало экспрессию mRNA ALAS1 и повышало уровни PBG и ALA в моче (см. ФИГ. 44) по сравнению только с PBS. Обработка суммарно 2,5 или 5 мг/кг из шести доз AD-60519 два раза в неделю подавляла индуцированные фенобарбиталом повышения уровней PBG в моче и ALA в моче (ФИГ. 44). Эти результаты показывают, что AD-60519 является эффективным в подавлении уровней ALA и PBG при введении повторных доз до 2,5 мг/кг. В частности, AD-60519 был эффективным в снижении повышений уровней PBG и ALA в моче, связанных с острыми приступами в крысиной модели AIP.

В дополнительных исследованиях с использованием такой же схемы эксперимента, но в мышиной модели (см. схему вверху ФИГ. 44) исследовали терапевтическую эффективность AD-60519 и AD-60489 в подавлении индуцированных фенобарбиталом повышений уровней PBG и ALA в сыворотке. В контрольной группе PBS (“физиологического раствора”) введение фенобарбитала повышало уровни PBG и ALA в сыворотке (см. ФИГ. 45) по сравнению только с PBS. Обработка суммарно шестью дозами в 2,5 или 5 мг/кг AD-60519 или AD-60489 два раза в неделю подавляла индуцированные фенобарбиталом повышения уровней PBG в сыворотке и ALA в сыворотке (ФИГ. 44). Эти результаты показывают, что как AD-60519, так и AD-60489, являются эффективным в подавлении уровней ALA и PBG при введении повторных доз до 2,5 мг/кг. В частности, AD-60519 и AD-60489 были эффективными в снижении повышений уровней PBG и ALA в сыворотке, связанных с острыми приступами.

Поскольку лекарственные препараты в этом примере вводили до индукции фенобарбиталом, эти результаты указывают, что AD-60519 и AD-60489 оказывают профилактические эффекты.

Пример 32. Дополнительные последовательности siRNA

Получали следующие последовательности производных siRNA AD-58632 (таблица 39) и AD-60489 (таблица 40).

Таблица 39. Производные последовательности AD-58632

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (анти-смысловая)	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_000688.4	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая последовательность (5'-3')
5180	5181	873 - 895	AD-60802	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfccucuuucsusg
5182	5183	873 - 895	AD-60824	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
5184	5185	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
5186	5187	873 - 895	AD-60843	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfccucuuucsusg
5188	5189	873 - 895	AD-60847	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
5190	5191	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
5192	5193	873 - 895	AD-60819	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfccucuuucsusg
5194	5195	873 - 895	AD-60823	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
5196	5197	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
5198	5199	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfccucuuucsusg
5200	5201	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
5202	5203	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
5204	5205	873 - 895	AD-60853	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfccucuuucsusg
5206	5207	873 - 895	AD-60839	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
5208	5209	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
5210	5211	873 - 895		gsasaagaGfuGfdTCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfccucuuucsusg
5212	5213	873 - 895		gsasaagaGfuGfdTCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
5214	5215	873 - 895		gsasaagaGfuGfdTCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg

Таблица 40. Производные последовательности AD-60489

SEQ ID NO: (смысловая)	SEQ ID NO: (анти-смысловая)	Целевые сайты антисмысловой последовательности NM_000688.4	Название дуплекса	Смысловая последовательность (5'-3')	Антисмысловая последовательность (5'-3')
5216	5217	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu

5218	5219	871 - 893	AD-60879	CfsasGfaAfaGfaGfdT GfuCfuCf(Agn)UfscUfs uAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfca cUfcdTuUfcUfgsgsu
5220	5221	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdT GfuCfuCf(Agn)UfscUfs uAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfc AfcUfcUfuUfcUfgsgsu
5222	5223	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdT GfuCfuCf(Agn)UfscUfs uAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfca cUfcUfuUfcUfgsgsu
5224	5225	871 - 893	AD-60877	csasgaaaGfAfGfugucu ca(Tgn)cuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcA fcdTcuudTcugsgsu
5226	5227	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucu ca(Tgn)cuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfca cUfcdTuUfcUfgsgsu
5228	5229	871 - 893	AD-60865	csasgaaaGfAfGfugucu ca(Tgn)cuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfc AfcUfcUfuUfcUfgsgsu
5230	5231	871 - 893	AD-60861	csasgaaaGfAfGfugucu ca(Tgn)cuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfca cUfcUfuUfcUfgsgsu
5232	5233	871 - 893	AD-60876	csasgaaaGfaGfuGfuCf uCfaucuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcA fcdTcuudTcugsgsu
5234	5235	871 - 893		csasgaaaGfaGfuGfuCf uCfaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfca cUfcdTuUfcUfgsgsu
5236	5237	871 - 893	AD-60519	csasgaaaGfaGfuGfuCf uCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfc AfcUfcUfuUfcUfgsgsu

Пример 33. Дополнительные исследования введения нескольких доз AD-60519

Терапевтическую эффективность AD-60519 исследовали в крысиной модели AIP, подобной той, которую использовали в примере 31. Схема эксперимента показана на ФИГ. 46 (вверху). Крыс обрабатывали PBS или siRNA ALAS1-GalNAc в количестве 3 мг/кг, 1 мг/кг или 0,3 мг/кг раз в неделю в течение четырех недель (обработка на 0 день, 7 день, 14 день и 21 день). Фенобарбитал (фенобарб) и siRNA PBGD в составе LNP с AF11 вводили в периоды времени, указанные на ФИГ. 46. Контрольная группа получала только PBS и siRNA PBGD без индукции фенобарбиталом. Мочу собирали на 25 день исследования.

Результаты показаны на ФИГ. 46 (внизу) и на ФИГ. 47. Введение фенобарбитала и PBS индуцировало экспрессию mRNA ALAS1 и повышало уровни PBG и ALA в моче по сравнению только с PBS. Обработка суммарно четырьмя дозами в 3 мг/кг, 1 мг/кг или 0,3 мг/кг AD-60519 раз в неделю подавляла индуцированные фенобарбиталом повышения уровней mRNA ALAS1 крыс в печени дозозависимым образом (см. ФИГ. 46). (Уровни mRNA ALAS1 (rALAS1) крыс в печени выражали относительно уровней mRNA GAPDH крыс). Уровни PBG в моче и ALA в моче также характеризовались дозозависимыми эффектами.

Повторные дозы AD-60519 раз в неделю были эффективными в подавлении экспрессии mRNA ALAS1 и в снижении повышенных уровней ALA и PBG, связанных с

индуцированными острыми приступами в крысиной модели AIP. Эти эффекты лечения были дозозависимыми. Данные результаты показывают, что AD-60519 может действовать профилактически при введении доз до приступа.

Пример 34. Эффекты введения нескольких доз конъюгатов GalNAc с siRNA ALAS1 у отличных от человека приматов

Эффекты конъюгатов GalNAc с siRNA ALAS1 в подавлении mRNA ALAS1 в печени и mRNA ALAS1 в крови исследовали в исследовании на отличных от человека приматах (NHP). Использовали конъюгаты GalNAc AD-58632, AD-60519, AD-61193 и AD-60819. Схема исследования показана в таблице 41 и на ФИГ. 48.

Таблица 41. Схема исследования NHP

Исследуемый объект	№ группы	N	Уровень дозы (мг/кг)	Конц. дозы (мг/мл)	Частота введения дозы	Дни введения дозы	Объем дозы (мл/кг)	Путь введения дозы
AD-58632	1	3	2,5	1,25	Раз в день, 5 дней, 1 неделя; два раза в неделю, 2-4 недели	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22, 25	2	SC
AD-60519	2	3	1,25	0,625	Раз в день, 5 дней, 1 неделя; два раза в неделю, 2-4 недели			
	3	3	2,5	1,25	Раз в день, 5 дней, 1 неделя; два раза в неделю, 2-4 недели			
	4	3	2,5	1,25	Раз в день, 5 дней, 1 неделя; раз в неделю, 2-4 недели	1, 2, 3, 4, 5, 11, 18, 25		
	5	3	5	2,5	Раз в день, 5 дней, 1 неделя; раз в неделю, 2-4 недели			
AD-61193	6	3	2,5	1,25	Раз в день, 5 дней, 1 неделя; два раза в неделю, 2-4 недели	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22, 25		
AD-60819	7	3	2,5	1,25	Раз в день, 5 дней, 1 неделя; два раза в неделю, 2-4	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22, 25		

					недели			

Каждая группа получала несколько подкожных доз конъюгата GalNAc с ALAS1 siRNA в объеме дозы 2 мг/мл. Группа 1 (n=3) получала 2,5 мг/кг с 1,25 мг/мл AD-58632 на 1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22 и 25 дни. Группа 2 (n=3) получала 1,25 мг/кг с 0,625 мг/мл AD-60519 на 1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22 и 25 дни. Группа 3 (n=3) получала 2,5 мг/кг с 1,25 мг/мл AD-60519 на 1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22 и 25 дни. Группа 4 (n=3) получала 2,5 мг/кг с 1,25 мг/мл AD-60519 на 1, 2, 3, 4, 5, 11, 18 и 25 дни. Группа 5 (n=3) получала 5 мг/кг с 2,5 мг/мл AD-60519 на 1, 2, 3, 4, 5, 11, 18 и 25 дни. Группа 6 (n=3) получала 2,5 мг/кг с 1,25 мг/мл AD-61193 на 1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22 и 25 дни. Группа 7 (n=3) получала 2,5 мг/кг с 1,25 мг/мл AD-60819 на 1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22 и 25 дни.

Образцы сыворотки для анализа определения циркулирующей внеклеточной РНК (cERD) (см. пример 21) собирали на -3, 7, 13, 21, 27, 39, 46 и 60 дни (на ФИГ. 48, “PD заборы” указывает дни, в которые собирали сыворотку). Сыворотки собирали для биохимического анализа крови на -3 и 6 дни. Биохимический анализ включал оценку уровней аланинтрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST) и щелочной фосфатазы (ALP). Сайленсинг mRNA ALAS1 оценивали в ткани печени, полученной в результате биопсии печени на 21 день (см. ФИГ. 48). Биопсию выполняли после забора сыворотки.

Подавление уровней mRNA ALAS1 в печени

Уровни mRNA ALAS1 в печени на 21 день исследования показаны на ФИГ. 49. Результаты показаны в виде процента от среднего уровня, наблюдаемого в контрольной группе, обработанной PBS. Результаты показаны в виде средних величин для каждой группы обработки.

Эти результаты, представленные на ФИГ. 49 показывают, что по сравнению с контрольными животными, которые получали обработку PBS, все из условий обработки были эффективными в подавлении уровней mRNA ALAS1 в печени. Обработки обеспечивали сайленсинг mRNA, находящийся в диапазоне приблизительно от 20% до 80% (соответствующий уровням mRNA ALAS1, находящимся в диапазоне приблизительно от 80% до 20% от контрольных уровней). Отдельные животные, которые

получали AD-58632, характеризовались сайленсингом приблизительно 20-50%, при этом средний уровень сайленсинга составлял приблизительно 40% (уровни mRNA ALAS1 составляли в среднем приблизительно 60% от контрольных уровней). При всех используемых схемах введения доз AD-60519 был высокоэффективным в подавлении уровней mRNA ALAS1. Отдельные животные, которые получали AD-60519, характеризовались сайленсингом приблизительно 60-80% (уровни mRNA ALAS1 составляли приблизительно 20-40% от контрольных уровней). В среднем, режимы обработки AD-60519 обеспечивали сайленсинг приблизительно 65-75%. Как раскрыто в данном документе, AD-60519 является производным AD-60489. Подобные результаты для AD-60489 раскрыты в примере 20 и показаны на ФИГ. 30. Кроме того, AD-61193 (производное AD-60489) и AD-60819 (производное AD-58632) также обеспечивали сайленсинг на более чем 50%. Заслуживает внимания, что уровни сайленсинга, описанные в этом примере и в примере 20 (например, приблизительно 20-80%), достигались даже в “неиндуцированном” состоянии; ожидается, что в индуцированном состоянии, например, когда уровни ALAS1 остро или хронически повышены (например, у пациента, имеющего порфирию или с риском развития порфирии, например, острой печеночной порфирии, например, AIP), более низкие уровни сайленсинга, например, снижение уровней mRNA ALAS1 до нормальных уровней или уровней до приступа, могут быть достаточными для достижения терапевтической эффективности.

Подавление уровней циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1

На ФИГ. 50 показаны уровни циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 (средние величины и стандартные отклонения) в каждой временной точке в течение исследования, когда получали образцы сыворотки. Результаты по циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 показывают эффективность сайленсинга mRNA после обработки несколькими дозами каждой из изученных siRNA (AD60519, AD-61193, AD-60819 и AD-58632). Во всех группах наибольший эффект подавления на циркулирующую mRNA ALAS1 наблюдали на 27 день, после конечной дозы siRNA на 25 день. Во всех группах обработки в течение нескольких недель после прекращения обработки уровни mRNA ALAS1 постепенно повышались и возвращались к исходному уровню при конечном измерении на 60 день.

Наиболее выраженное подавление циркулирующей mRNA ALAS1 (максимальный сайленсинг около 80%) наблюдали в группе 3 (2,5 мг/кг AD-60519, раз в день, 5 дней, два раза в неделю, 3 недели) и группе 5 (5 мг/кг AD-60519, раз в день, 5 дней, раз в неделю, 3 недели). Группа 2 (1,25 мг/кг AD-60519, раз в день, 5 дней, два раза в неделю, 3 недели), группа 4 (2,5 мг/кг AD-60519, раз в день, 5 дней, раз в неделю, 3 недели), группа 7 (2,5 мг/кг AD-60819, раз в день, 5 дней, два раза в неделю, 3 недели) и группа 6 (2,5 мг/кг AD-61193, раз в день, 5 дней, раз в неделю, 3 недели) также характеризовались отличным подавлением, при максимальном сайленсинге (27 день) более чем 50%. В группе 1 также был достигнут заметный сайленсинг (более чем 30% на 27 день).

Эти результаты согласуются с результатами по mRNA ALAS1 в печени и подтверждают высокую активность AD-60519. При уровнях доз до 1,25 мг/кг AD-60519 обеспечивал 65-75% сайленсинг.

Корреляция между уровнями циркулирующей mRNA ALAS1 и печени

На ФИГ. 27 показаны уровни mRNA ALAS1 в печени (левые столбцы) и в сыворотке (правые столбцы). Имеется высокая корреляция между относительными уровнями mRNA ALAS1, измеренными в печени и в сыворотке, указывая на то, что эти измерения представляют надежные результаты.

Пример 35. Исследование введения разовой дозы AD-60519 и AD-60589 крысам при помощи анализа cERD мочи для отслеживания длительности подавления mRNA ALAS1

Исследование введения разовой дозы проводили у крыс с использованием конъюгатов GalNAc с siRNA ALAS1 AD-60489 и AD-60519. Эффективность этих конъюгатов GalNAc в ингибировании экспрессии mRNA ALAS1 отслеживали на основании оценок мочи при помощи анализа определения циркулирующей внеклеточной РНК. Анализ был подобным анализу, используемому в примерах 21 и 34, за исключением того, что использовали образцы мочи. Образцы мочи лиофилизировали для ее концентрирования. Лиофилизированную мочу ресуспендировали в 4 мл dH_2O и перемешивали на вортексе. Затем образец центрифугировали при 4000xg в течение 10-20 минут для осаждения любых клеточных остатков. Оставшиеся стадии были подобны таковым, описанным в примере 21.

Группам крыс вводили разовую дозу 10 мг/кг AD-60489 или AD-60519. Нормализованные уровни mRNA ALAS1 в различные временные точки в течение исследования показаны на ФИГ. 51. Временная точка, указанная как “0 часов” представлена для исходного, до введения дозы, образца мочи, отобранного непосредственно перед введением mRNA ALAS1. Результаты для следующих временных точке выражены в виде доли от уровня до введения дозы.

Как можно увидеть исходя из результатов, показанных на ФИГ. 51, AD-60519 представлял повышенную эффективность по сравнению с AD-60489. При этой максимальной величине разовая доза AD-60519 обеспечивала подавление до приблизительно 80%, при этом подавление, предоставленное AD-60489, составляло приблизительно 60%. Эффект разовой дозы 10 мг/кг этих siRNA ALAS1 в подавлении mRNA ALAS1 длился приблизительно 21 день. Эти результаты показывают валидность анализа cERD мочи для отслеживания уровней mRNA ALAS1.

Пример 36. Фармакологические эффекты AD-60519 у отличных от человека приматов

Дополнительное исследование эффектов конъюгата GalNAc AD-60519 с siRNA ALAS1 проводили у отличных от человека приматов. В исследовании изучали эффект введения доз раз в неделю по сравнению с ведением доз два раза в неделю, использования нагрузочной дозы по сравнению с использованием не нагрузочной дозы, а также кинетику сайленсинга mRNA ALAS1 после разовой дозы. Схема исследования показана в таблице 42 и на ФИГ. 52.

Таблица 42. Схема фармакологического исследования для исследования с применением AD-60519

№ группы	N	Уровень дозы (мг/кг)	Частота введения дозы	Потребность в веществе (мг)*	Объем дозы (мл/кг)	Дни введения дозы	Конц. дозы (мг/мл)	Путь введения дозы
1	3	2,5	Раз в неделю, 8 недель	210	0,125	1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50		
2	3	5	Раз в неделю, 8 недель	420	0,25			
3	3	Нагрузка - раз в день, 3 дня, 5 мг/кг,	Нагрузка, 1-3 дни, раз в неделю,	525	0,25/25	1, 2, 3, 8, 15, 22, 29,		

		поддерж. - 5 мг/кг	7 недель			36, 43, 50	20	SC
4	3	Нагрузка - Раз в день, 3 дня, 5 мг/кг, поддерж. - 2,5 мг/кг	Нагрузка, 1-3 дни, раз в неделю, 7 недель	270	0,25/0,125			
5	3	5	Раз в две недели, 8 недель	924	0,25	1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 25, 29, 32, 36, 39, 43, 46, 50, 53		
6	3	1	Разовая доза	12	0,05	1		
7	3	10	Разовая доза	116	0,5	1		

Каждая группа получала одну или несколько подкожных доз AD-60519, как представлено в таблице 42. Группа 1 (n=3) получала 2,5 мг/кг в объеме дозы 0,125 мл/кг раз в неделю в течение 8 недель (дозы вводили на 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43 и 50 дни). Группа 2 (n=3) получала 5 мг/кг в объеме дозы 0,25 мг/мл раз в неделю в течение 8 недель (дозы вводили на 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43 и 50 дни). Группа 3 (n=3) получала нагрузочную дозу 5 мг/кг в объеме дозы 0,25 мл/кг раз в день в течение трех дней с последующим поддержанием дозы 5 мг/кг в объеме дозы 0,25 мл/кг раз в неделю в течение 7 недель (дозы вводили на 1, 2, 3, 8, 15, 22, 29, 36, 43 и 50 дни). Группа 4 (n=3) получала нагрузочную дозу 5 мг/кг в объеме дозы 0,25 мл/кг раз в день в течение трех дней с последующим поддержанием дозы 2,5 мг/кг в объеме дозы 0,125 мл/кг раз в неделю в течение 7 недель (дозы вводили на 1, 2, 3, 8, 15, 22, 29, 36, 43 и 50 дни). Группа 5 (n=3) получала 5 мг/кг в объеме дозы 0,25 мг/мл два раза в неделю в течение 8 недель (дозы вводили на 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25, 29, 32, 36, 39, 43, 46, 50 и 53 дни). Группа 6 (n=3) получала разовую дозу 1 мг/кг в объеме дозы 0,05 мл/кг на 1 день. Группа 7 (n=3) получала разовую дозу 10 мг/кг в объеме дозы 0,5 мл/кг на 1 день.

Образцы сыворотки (приведенные в виде “PD заборов” на ФИГ. 52), образцы плазмы (приведенные в виде “PK заборов” на ФИГ. 52) и образцы мочи собирали, как указано на ФИГ. 52 и в таблице 43. Образцы мочи и сыворотки подлежали анализу cERD. Все образцы крови и мочи, собранные в день биопсии печени, собирали до биопсии печени.

Таблица 43. График забора образцов

<table>
<tr><th colspan="2">Сыворотка для определения mRNA</th><th colspan="2">Биопсия печени</th><th colspan="2">Моча для определения mRNA**</th><th colspan="2">Плазма для PK</th></tr>
<tr><td>Группы 1-4</td><td>-3 день и 5, 10, 17, 24, 31, 38, 45, 52, 57, 64, 78, 92 дни</td><td>Группы 1-5</td><td>24 день*</td><td rowspan="2">Группы 1-5</td><td rowspan="2">-3 день и 24*, 52 дни</td><td rowspan="3">Группа 7</td><td rowspan="3">-3 день и 1 день, через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 часов и 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 15, 22, 29, 36 дни</td></tr>
<tr><td>Группа 5</td><td>-3 день и 3, 10, 17, 24, 31, 38, 45, 52, 60, 67, 81, 95 дни</td><td rowspan="2">Группы 6-7</td><td rowspan="2">4 день*</td></tr>
<tr><td>Группы 6-7</td><td>-3 день и 2, 4, 6, 9, 15, 22, 29, 36 дни</td><td>Группы 6-7</td><td>-3 день и 4*, 36 дни</td></tr>
<tr><td colspan="8">*Все образцы крови и мочи собирали до биопсии печени
**Забор первой утренней мочи</td></tr>
</table>

Результаты по mRNA ALAS1 в печени показаны на ФИГ. 53. Значимого подавления mRNA ALAS1 достигали во всех условиях введения. До 75-80% сайленсинга ALAS1 достигали при схемах введения нескольких доз с использованием AD-60519. Через три дня после разовой дозы достигали сайленсинг приблизительно 15% при использовании разовой дозы 1 мг/кг и достигали сайленсинг приблизительно 70% при использовании разовой дозы 10 мг/кг (см. ФИГ. 53). Сравнение данных из групп 1 и 7 показывает небольшую разницу в кинетике после разовой дозы (в группе 7) по сравнению с введением нескольких доз (группа 1) при одинаковом суммарном количестве (введено 30 мг), как оценено через 3 дня после введения дозы в группе 7 и через два дня после четвертой дозы в группе 1. В частности, более сильный сайленсинг наблюдали после разовой дозы (сайленсинг приблизительно 70% в среднем в группе 7 по сравнению с

сайленсингом приблизительно 45% в среднем в группе 1). См. ФИГ. 54. Такой же результат также наблюдали в исследованиях на крысах.

Результаты по mRNA ALAS1 в сыворотке до 22 дня показаны на ФИГ. 54 (вверху). Корреляция между mRNA ALAS1 в печени, mRNA ALAS1 в сыворотке и mRNA ALAS1 в плазме показаны на ФИГ. 55. Данные результаты показывают высокую корреляцию между уровнями mRNA ALAS1 в печени, сыворотке и моче. Результаты также представляют дополнительное доказательство, показывающее высокую активность AD-60519. Сайленсинг на 55-75% наблюдали при всех уровнях дозы во всех схемах введения нескольких доз. Введение нагрузочных доз (раз в день в течение 3 дней, как в группах 3 и 4) приводило к несколько более быстрому снижению mRNA ALAS1. Группы, которые получали дозы раз в неделю (группы 1 и 2) или два раза в неделю (группа 5) в итоге характеризовались сопоставимыми уровнями подавления mRNA ALAS1, указывая на то, что накопление в течение времени обеспечивает длительный нокдаун.

Результаты, показывающие кинетику сайленсинга mRNA ALAS1 после разовой дозы, представлены на ФИГ. 54 (внизу). В группе введения 1 мг/кг подавление mRNA ALAS1 приблизительно на 20% наблюдали на 6 день. В группе введения 10 мг/кг отмечали быстрое, приблизительно 70% подавление mRNA ALAS1 на 4 день, при этом восстановление до 20% от исходного уровня наблюдали на 22 день (через 21 день после введения дозы). Уровни mRNA ALAS1 в сыворотке возвращались к исходному уровню приблизительно через 2 недели или 4 недели после введения разовой дозы 1 мг/кг или 10 мг/кг соответственно.

Полная динамика mRNA ALAS в сыворотке до 8 недели после введения AD-60519 показана на ФИГ. 56. Все группы достигали максимальной величины 80% подавления mRNA ALAS1 через 5-8 недель после введения дозы ALN-AS1. Группы введения трех суточных доз на 1 неделе (раз в день, 3 дня) характеризовалась более быстрым наступлением подавления mRNA ALAS1, чем таковые с введением одной дозы на первой неделе (раз в неделю, 8 недель). Все животные возвращались к исходным уровням ALAS1 приблизительно через 30-40 дней после последней дозы.

Пример 37. Получение лекарственного препарата на основе siRNA

ALN-60519 (ФИГ. 57) представляет собой химически синтезированный двунитевой олигонуклеотид, связанный ковалентными связями с лигандом, содержащим три остатка N-ацетилгалактозамина (GalNAc). Все нуклеотиды являются 2'-OMe- или 2'-F-модифицированными и соединены посредством 3'-5'-фосфодиэфирных связей, образуя, таким образом, сахаро-фосфатный скелет олигонуклеотида. Смысловая нить и антисмысловая нить содержат 21 и 23 нуклеотида соответственно. 3'-конец смысловой нити конъюгирован с фрагментом GalNAc с тремя разветвлениями (называемым в данном документе L96) посредством фосфодиэфирной связи. Антисмысловая нить содержит четыре фосфоротиоатных связи - две на 3'-конце и две на 5'-конце. Смысловая нить содержит две фосфоротиоатных связи на 5'-конце. 21 нуклеотид смысловой нити гибридизируется с комплементарным 21 нуклеотидом антисмысловой нити, образуя, таким образом, 21 пару нуклеотидных оснований и выступающий конец из двух оснований на 3'-конце антисмысловой нити. Две одиночные нити, смысловую нить и антисмысловую нить, синтезировали при помощи стандартного твердо-фазного синтеза олигонуклеотидов, используя стандартную химическую структуру фосфорамидита с 5'-гидроксильной группой, защищенной в виде диметокситрифенилметилового (DMT) эфира. Каждую нить собирали от 3'- к 5'-концу последовательным добавлением защищенных нуклеозидных фосфорамидитов.

AD-60519, также обозначаемый в данном документе ALN-60519, помещали в состав в виде раствора для инъекции для подкожного применения, обозначаемый в данном документе ALN-AS1. ALN-60519 растворяли в воде для инъекции (WFI) и корректировали pH (целевой 7,0). Определяли концентрацию ALN-60519 и корректировали ее добавлением WFI. Раствор с конечной концентрацией приблизительно 200 мг/мл затем стерилизовали посредством фильтрации и наполняли в 2 мл стеклянные ампулы типа I. Выбирали объем наполнения примерно 0,55 мл для обеспечения полного изъятия 0,5 мл лекарственного препарата.

Пример 38. Измерение уровней mRNA ALAS1 в сыворотке или моче пациентов с AIP или здоровых добровольцев при помощи способа cERD

Исследования фармакологии на отличных от человека приматах с использованием ALN-AS1 указывало на то, что способ определения циркулирующей внеклеточной РНК (cERD) для измерения mRNA ALAS1 в сыворотке или моче был надежным и воспроизводимым. Анализ cERD также использовали для измерения уровней mRNA ALAS1 в сыворотке и моче от пациентов с AIP и здоровых добровольцев. Уровни mRNA ALAS1, как правило, были повышенными у пациентов с AIP относительно здоровых добровольцев, что согласуется с ролью индукции ALAS1, которую она играет в патофизиологии заболевания (ФИГ. 58). Важно, что уровни ALAS1 в сыворотке и моче у одного и того же пациента коррелировали друг с другом. У двух пациентов, которые имели повторные заборы мочи и сыворотки, уровень mRNA ALAS1 был стабильным в течение времени. Образно говоря, эти данные указывают на то, что mRNA ALAS1 можно измерять в образцах сыворотки и мочи от субъектов, в том числе пациентов с AIP, а способ cERD является применимым для отслеживания фармакодинамической активности ALN-AS1.

Пример 39. Иллюстративные клинические исследования

Можно провести исследование на человеке для определения безопасности и переносимости ALN-AS1 при введении в виде разовой дозы и нескольких доз пациентам с AIP, которые являются бессимптомными выраженными экскреторам (ASHE) (пациентам, которые имеют повышенные уровни ALA и/или PBG, как описано в данном документе) или пациентам с AIP, которые имеют рецидивирующие приступы.

Вторичные цели включают характеристику PK в плазме и моче для ALN-AS1, а также оценку влияния ALN-AS1 после введения дозы на уровни ALA и PBG как в плазме, так и в моче. Анализ cERD, при помощи которого измеряют mRNA в экзосомах, использовали для измерения 5-аминолевулинатсинтазы (mRNA ALAS-1) в сыворотке (или плазме) и моче.

Бессимптомным выраженным экскреторам ALN-AS1 вводят в разовых дозах, например, по 0,1, 0,35 1,0 или 2,5 мг/кг, или повторных дозах раз в неделю, например, по 1 и 2,5 мг/кг, в течение нескольких недель (например, в течение 4 недель). В качестве сравнения вводят контрольный лекарственный препарат (например, плацебо). Оценивают безопасность, фармакокинетику и эффекты лекарственного средства на уровни ALA и

PBG. Дозу ALN-AS1, которая снижает ALA и PBG до нормального референтного диапазона (например, дозу, которая нормализует уровни ALA и/или PBG до уровней ниже 2 верхних референтных величин) можно выбрать для последующих исследований, например, у пациентов с AIP.

У пациентов с AIP частоту приступов и исходные симптомы оценивают во время вводного периода без введения доз (например, в 12 недель). Пациентам вводили ALN-AS1, например, в дозе 1-2,5 мг/кг раз в неделю. Оценивали безопасность, фармакокинетику и эффекты лекарственного средства на уровни ALA и PBG. Кроме того, отслеживали изменения числа приступов, применения гема, применения обезболивающего средства и госпитализации.

Эквиваленты

Специалисты в данной области распознают или будут способны определить, используя лишь стандартный экспериментальный подход, многие эквиваленты к конкретным вариантам осуществления настоящего изобретения, описанным в данном документе. Предполагается, что такие эквиваленты охвачены следующей формулой изобретения.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.
ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI

<120> КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИНГИБИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА ALAS1

<130> A2038-7202WO

<140>
<141>

<150> 61/983,720
<151> 2014-04-24

<150> 61/887,288
<151> 2013-10-04

<160> 5239

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1
<211> 2407
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 1
ctgtatatta aggcgccggc gatcgcggcc tgaggctgct cccggacaag ggcaacgagc 60

gtttcgtttg gacttctcga cttgagtgcc cgcctccttc gccgccgcct ctgcagtcct 120

cagcgcagtt atgcccagtt cttcccgctg tggggacacg accacggagg aatccttgct 180

tcagggactc gggaccctgc tggacccctt cctcgggttt aggggatgtg gggaccagga 240

gaaagtcagg atccctaaga gtcttccctg cctggatgga tgagtggctt cttctccacc 300

tagattcttt ccacaggagc cagcatactt cctgaacatg gagagtgttg ttcgccgctg 360

cccattctta tcccgagtcc cccaggcctt tctgcagaaa gcaggcaaat ctctgttgtt 420

ctatgcccaa aactgcccca agatgatgga agttggggcc aagccagccc ctcgggcatt 480

gtccactgca gcagtacact accaacagat caaagaaacc cctccggcca gtgagaaaga 540

caaaactgct aaggccaagg tccaacagac tcctgatgga tcccagcaga gtccagatgg 600

cacacagctt ccgtctggac acccccttgcc tgccacaagc cagggcactg caagcaaatg 660

ccctttcctg gcagcacaga tgaatcagag aggcagcagt gtcttctgca aagccagtct 720

tgagcttcag gaggatgtgc aggaaatgaa tgccgtgagg aaagaggttg ctgaaacctc 780

agcaggcccc agtgtggtta gtgtgaaaac cgatggaggg gatcccagtg gactgctgaa 840

gaacttccag gacatcatgc aaaagcaaag accagaaaga gtgtctcatc ttcttcaaga 900

taacttgcca aaatctgttt ccacttttca gtatgatcgt ttctttgaga aaaaaattga 960

tgagaaaaag aatgaccaca cctatcgagt ttttaaaact gtgaaccggc gagcacacat 1020

cttccccatg gcagatgact attcagactc cctcatcacc aaaaagcaag tgtcagtctg 1080

gtgcagtaat gactacctag gaatgagtcg ccacccacgg gtgtgtgggg cagttatgga 1140

cactttgaaa caacatggtg ctggggcagg tggtactaga aatatttctg gaactagtaa 1200

attccatgtg gacttagagc gggagctggc agacctccat gggaaagatg ccgcactctt 1260

gttttcctcg tgctttgtgg ccaatgactc aaccctcttc accctggcta agatgatgcc 1320

aggctgtgag atttactctg attctgggaa ccatgcctcc atgatccaag ggattcgaaa 1380

cagccgagtg ccaaagtaca tcttccgcca caatgatgtc agccacctca gagaactgct 1440

gcaaagatct gacccctcag tccccaagat tgtggcattt gaaactgtcc attcaatgga 1500

tggggcggtg tgcccactgg aagagctgtg tgatgtggcc catgagtttg gagcaatcac 1560

cttcgtggat gaggtccacg cagtggggct ttatggggct cgaggcggag ggattgggga 1620

tcgggatgga gtcatgccaa aaatggacat catttctgga acacttggca aagcctttgg 1680

ttgtgttgga gggtacatcg ccagcacgag ttctctgatt gacaccgtac ggtcctatgc 1740

tgctggcttc atcttcacca cctctctgcc acccatgctg ctggctggag ccctggagtc 1800

tgtgcggatc ctgaagagcg ctgagggacg ggtgcttcgc cgccagcacc agcgcaacgt 1860

caaactcatg agacagatgc taatggatgc cggcctccct gttgtccact gccccagcca 1920

catcatccct gtgcgggttg cagatgctgc taaaaacaca gaagtctgtg atgaactaat 1980

gagcagacat aacatctacg tgcaagcaat caattaccct acggtgcccc ggggagaaga 2040

gctcctacgg attgccccca ccctcacca cacaccccag atgatgaact acttccttga 2100

gaatctgcta gtcacatgga agcaagtggg gctggaactg aagcctcatt cctcagctga 2160

gtgcaacttc tgcaggaggc cactgcattt tgaagtgatg agtgaaagag agaagtccta 2220

tttctcaggc ttgagcaagt tggtatctgc tcaggcctga gcatgacctc aattatttca 2280

cttaacccca ggccattatc atatccagat ggtcttcaga gttgtcttta tatgtgaatt 2340

aagttatatt aaattttaat ctatagtaaa aacatagtcc tggaaataaa ttcttgctta 2400

aatggtg 2407

<210> 2
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 2
cuccggccag ugagaaagat t 21

<210> 3
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3
ucuuucucac uggccggagt t 21

<210> 4
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4
uggcagcaca gaugaaucat t 21

<210> 5
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5
ugauucaucu gugcugccat t 21

<210> 6
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 6
caguguggguu agugugaaat t 21

<210> 7
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 7
uuucacacua accacacugt t 21

<210> 8
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 8
caucaugcaa aagcaaagat t 21

<210> 9
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 9
ucuuugcuuu ugcaugaugt t 21

<210> 10
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 10
aaagaguguc ucaucuucut t 21

<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 комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 11
agaagaugag acacucuuut 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 комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 12
aagagugucu caucuucuut t 21

<210> 13
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 13
aagaagauga gacacucuut t 21

<210> 14
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 14
ucuguuucca cuuuucagut t 21

<210> 15
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 15
acugaaaagu ggaaacagat t 21

<210> 16
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 16
acuuuucagu augaucguut t 21

<210> 17
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 17
aacgaucaua cugaaaagut t 21

<210> 18
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 18
uuucaguaug aucguuucut t 21

<210> 19
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 19
agaaacgauc auacugaaat t 21

<210> 20
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 20
uucaguauga ucguuucuut t 21

<210> 21
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 21
aagaaacgau cauacugaat t 21

<210> 22
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 22
ucaguaugau cguuucuuut t 21

<210> 23
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 23
aaagaaacga ucauacugat t 21

<210> 24
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 24
uaugaucguu ucuuugagat t 21

<210> 25
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 25
ucucaaagaa acgaucauat t 21

<210> 26
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 26
ugaccacacc uaucgaguut t 21

<210> 27
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 27
aacucgauag gugguggucat t 21

<210> 28
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 28
accacaccua ucgaguuuut t 21

<210> 29
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 29

aaaacucgau agguguggut t 21

<210> 30
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 30
uggcagauga cuauucagat t 21

<210> 31
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 31
ucugaauagu caucugccat t 21

<210> 32
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 32
ucuggugcag uaaugacuat t 21

<210> 33
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 33
uagucauuac ugcaccagat t 21

<210> 34
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 34
ugugggcag uuauggacat t 21

<210> 35
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 35
uguccauaac ugccccacat t 21

<210> 36
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 36
uggacacuuu gaaacaacat t 21

<210> 37
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 37
uguuguuuca aaguguccat t 21

<210> 38
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 38
auauuucugg aacuaguaat t 21

<210> 39
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 39
uuacuaguuc cagaaauaut t 21

<210> 40
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 40
auuucuggaa cuaguaaaut t 21

<210> 41
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 41
auuuacuagu uccagaaaut t 21

<210> 42
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 42
uuucuggaac uaguaaauut t 21

<210> 43
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 43
aauuuacuag uuccagaaat t 21

<210> 44
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 44
cuggaacuag uaaauuccat t 21

<210> 45
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 45
uggaauuuac uaguuccagt t 21

<210> 46
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 46
ugugagauuu acucugauut t 21

<210> 47
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 47
aaucagagua aaucucacat t 21

<210> 48
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 48
auccaaggga uucgaaacat t 21

<210> 49
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 49
uguuucgaau cccuuggaut t 21

<210> 50

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 50
agccgagugc caaaguacat t 21

<210> 51
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 51
uguacuuugg cacucggcut t 21

<210> 52
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 52
uuugaaacug uccauucaat t 21

<210> 53
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 53
uugaauggac aguuucaaat t 21

<210> 54
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 54
ugauguggcc caugaguuut t 21

<210> 55
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 55
aaacucaugg gccacaucat t 21

<210> 56
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 56
gucaugccaa aaauggacat t 21

<210> 57
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 57
uguccauuuu uggcaugact t 21

<210> 58
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 58
ccaaaaaugg acaucauuut t 21

<210> 59
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 59
aaaugauguc cauuuuuggt t 21

<210> 60
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 60
acgaguucuc ugauugacat t 21

<210> 61
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 61
ugucaaucag agaacucgut t 21

<210> 62
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 62
aagucuguga ugaacuaaut t 21

<210> 63
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 63
auuaguucau cacagacuut t 21

<210> 64
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 64
ugugaugaac uaaugagcat t 21

<210> 65
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 65
ugcucauuag uucaucacat t 21

<210> 66
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 66
uaaugagcag acauaacaut t 21

<210> 67
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 67
auguuauguc ugcucauuat t 21

<210> 68
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 68
uuugaaguga ugagugaaat t 21

<210> 69
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 69
uuucacucau cacuucaaat t 21

<210> 70
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 70
aggcuugagc aaguugguat t 21

<210> 71
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 71
uaccaacuug cucaagccut t 21

<210> 72
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 72
ucuucagagu ugucuuuaut t 21

<210> 73
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 73
auaaagacaa cucugaagat t 21

<210> 74
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 74
cagaguuguc uuuauaugut t 21

<210> 75
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 75
acauauaaag acaacucugt t 21

<210> 76
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 76
gaguugucuu uauaugugat t 21

<210> 77
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 77
ucacauauaa agacaacuct t 21

<210> 78
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 78
aguugucuuu auaugugaat t 21

<210> 79
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 79
uucacauaua aagacaacut t 21

<210> 80
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 80
uuauauuaaa uuuuaaucut t 21

<210> 81
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 81
agauuaaaau uuaauauaat t 21

<210> 82
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 82
aauuuuaauc uauaguaaat t 21

<210> 83
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 83
uuuacuauag auuaaaauut t 21

<210> 84
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 84
auuuuaaucu auaguaaaat t 21

<210> 85
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 85
uuuuacuaua gauuaaaaut t 21

<210> 86
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 86
aguccuggaa auaaauucut t 21

<210> 87
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 87
agaauuuauu uccaggacut t 21

<210> 88
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 88
cugcccauuc uuaucccgat t 21

<210> 89
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 89
ucgggauaag aaugggcagt t 21

<210> 90
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 90
ccaguguggu uagugugaat t 21

<210> 91
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 91
uucacacuaa ccacacuggt t 21

<210> 92
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 92
gucuggugca guaaugacut t 21

<210> 93
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 93

agucauuacu gcaccagact t 21

<210> 94
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 94
gcacucuugu uuuccucgut t 21

<210> 95
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 95
acgaggaaaa caagagugct t 21

<210> 96
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 96
gaguuuggag caaucaccut t 21

<210> 97
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 97
aggugauugc uccaaacuct t 21

<210> 98
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 98
ggcuugagca aguugguaut t 21

<210> 99
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 99
auaccaacuu gcucaagcct t 21

<210> 100
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 100
ggcaaaucuc uguuguucut t 21

<210> 101
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 101
agaacaacag agauuugcct t 21

<210> 102
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 102
ggcaaaucuc uguuguucut t 21

<210> 103
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 103
agaacaacag agauuugcct t 21

<210> 104
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 104
caaagaccag aaagagugut t 21

<210> 105
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 105
acacucuuuc uggucuuugt t 21

<210> 106
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 106
ggugcaguaa ugacuaccut t 21

<210> 107
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 107
agguagucau uacugcacct t 21

<210> 108
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 108
cuuguuuucc ucgugcuuut t 21

<210> 109
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 109
aaagcacgag gaaaacaagt t 21

<210> 110
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 110
ggggaucggg auggagucat t 21

<210> 111
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 111
ugacuccauc ccgaucccct t 21

<210> 112
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 112
cuugagcaag uugguaucut t 21

<210> 113
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 113
agauaccaac uugcucaagt t 21

<210> 114

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 114
ccccaagaug auggaaguut t 21

<210> 115
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 115
aacuuccauc aucuuggggt t 21

<210> 116
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 116
ccccaagaug auggaaguut t 21

<210> 117
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 117
aacuuccauc aucuuggggt t 21

<210> 118
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 118
cucaucuucu ucaagauaat t 21

<210> 119
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 119
uuaucuugaa gaagaugagt t 21

<210> 120
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 120
ggggcaguua uggacacuut t 21

<210> 121
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 121
aaguguccau aacugcccct t 21

<210> 122
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 122
gaugccaggc ugugagauut t 21

<210> 123
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 123
aaucucacag ccuggcauct t 21

<210> 124
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 124
gagacagaug cuaauggaut t 21

<210> 125
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 125
auccauuagc aucugucuct t 21

<210> 126
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 126
ccccaggcca uuaucauaut t 21

<210> 127
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 127
auaugauaau ggccuggggt t 21

<210> 128
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 128
cagcaguaca cuaccaacat t 21

<210> 129
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 129
uguugguagu guacugcugt t 21

<210> 130
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 130
cagcaguaca cuaccaacat t 21

<210> 131
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 131
uguugguagu guacugcugt t 21

<210> 132
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 132
cuguuuccac uuuucaguat t 21

<210> 133
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 133
uacugaaaag uggaaacagt t 21

<210> 134
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 134
ggacacuuug aaacaacaut t 21

<210> 135
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 135
auguuguuuc aaagugucct t 21

<210> 136
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 136
cugugagauu uacucugaut t 21

<210> 137
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 137
aucagaguaa aucucacagt t 21

<210> 138
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 138
cccugugcgg guugcagaut t 21

<210> 139
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 139
aucugcaacc cgcacagggt t 21

<210> 140
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 140
gucuucagag uugucuuuat t 21

<210> 141
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 141
uaaagacaac ucugaagact t 21

<210> 142
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 142
cacugcaagc aaaugcccut t 21

<210> 143
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 143
agggcauuug cuugcagugt t 21

<210> 144
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 144
cacuuuucag uaugaucgut t 21

<210> 145
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 145
acgaucauac ugaaaagugt t 21

<210> 146
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 146
ggggcaggug guacuagaat t 21

<210> 147
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 147
uucuaguacc accugcccct t 21

<210> 148
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 148
ggaaccaugc cuccaugaut t 21

<210> 149
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 149
aucauggagg caugguucct t 21

<210> 150
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 150
gucugugaug aacuaaugat t 21

<210> 151
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 151
ucauuaguuc aucacagact t 21

<210> 152
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 152
guugucuuua uaugugaaut t 21

<210> 153
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 153
auucacauau aaagacaact t 21

<210> 154
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 154
gcagcacaga ugaaucagat t 21

<210> 155
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 155
ucugauucau cugugcugct t 21

<210> 156
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 156
cuuuucagua ugaucguuut t 21

<210> 157
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 157

aaacgaucau acugaaaagt t 21

<210> 158
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 158
gggcaggugg uacuagaaat t 21

<210> 159
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 159
uuucuaguac caccugccct t 21

<210> 160
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 160
gucccaaga uuguggcaut t 21

<210> 161
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 161
augccacaau cuuggggact t 21

<210> 162
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 162
cuaaugagca gacauaacat t 21

<210> 163
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 163
uguuaugucu gcucauuagt t 21

<210> 164
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 164
gccccagugu gguuagugut t 21

<210> 165
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 165
acacuaacca cacuggggct t 21

<210> 166
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 166
gaucguuucu uugagaaaat t 21

<210> 167
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 167
uuuucucaaa gaaacgauct t 21

<210> 168
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 168
ggcagguggu acuagaaaut t 21

<210> 169
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 169
auuucuagua ccaccugcct t 21

<210> 170
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 170
gugauguggc ccaugaguut t 21

<210> 171
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 171
aacucauggg ccacaucact t 21

<210> 172
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 172
caagcaauca auuacccuat t 21

<210> 173
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 173
uaggguaauu gauugcuugt t 21

<210> 174
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 174
cccagugugg uuagugugat t 21

<210> 175
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 175
ucacacuaac cacacugggt t 21

<210> 176
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 176
gaccacaccu aucgaguuut t 21

<210> 177
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 177
aaacucgaua ggugugguct t 21

<210> 178

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 178
gaacuaguaa auuccaugut t 21

<210> 179
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 179
acauggaauu uacuaguuct t 21

<210> 180
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 180
caugaguuug gagcaaucat t 21

<210> 181
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 181
ugauugcucc aaacucaugt t 21

<210> 182
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 182
ccccagauga ugaacuacut t 21

<210> 183
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 183
aguaguucau caucuggggt t 21

<210> 184
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 184
gcccauucuu aucccgagut t 21

<210> 185
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 185
acucgggaua agaaugggct t 21

<210> 186
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 186
ccuccaugau ccaagggaut t 21

<210> 187
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 187
aucccuugga ucauggaggt t 21

<210> 188
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 188
gucaugccaa aaauggacat t 21

<210> 189
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 189
uguccauuuu uggcaugact t 21

<210> 190
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 190
augccaaaaa uggacaucat t 21

<210> 191
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 191
ugauguccau uuuuggcaut t 21

<210> 192
<211> 19
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 192
cuccggccag ugagaaaga 19

<210> 193
<211> 19
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 193
ucuuucucac uggccggag 19

<210> 194
<211> 19
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 194
uggcagcaca gaugaauca 19

<210> 195
<211> 19
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 195
ugauucaucu gugcugcca 19

<210> 196
<211> 19
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 196
caguguggguu agugugaaa 19

<210> 197
<211> 19
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 197
uuucacacua accacacug 19

<210> 198

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 198
caucaugcaa aagcaaaga 19

<210> 199
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 199
ucuuugcuuu ugcaugaug 19

<210> 200
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 200
aaagaguguc ucaucuucu 19

<210> 201
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 201
agaagaugag acacucuuu 19

<210> 202
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 202
aagagugucu caucuucuu 19

<210> 203
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 203
aagaagauga gacacucuu 19

<210> 204
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 204
ucuguuucca cuuuucagu 19

<210> 205
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 205
acugaaaagu ggaaacaga 19

<210> 206
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 206
acuuuucagu augaucguu 19

<210> 207
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 207
aacgaucaua cugaaaagu 19

<210> 208
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 208
uuucaguaug aucguuucu 19

<210> 209
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 209
agaaacgauc auacugaaa 19

<210> 210
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 210
uucaguauga ucguuucuu 19

<210> 211
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 211
aagaaacgau cauacugaa 19

<210> 212
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 212
ucaguaugau cguuucuuu 19

<210> 213
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 213
aaagaaacga ucauacuga 19

<210> 214
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 214
uaugaucguu ucuuugaga 19

<210> 215
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 215
ucucaaagaa acgaucaua 19

<210> 216
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 216
ugaccacacc uaucgaguu 19

<210> 217
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 217
aacucgauag gugugguca 19

<210> 218
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 218
accacaccua ucgaguuuu 19

<210> 219
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 219
aaaacucgau agguguggu 19

<210> 220
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 220
uggcagauga cuauucaga 19

<210> 221
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 221
ucugaauagu caucugcca 19

<210> 222
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 222
ucuggugcag uaaugacua 19

<210> 223
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 223
uagucauuac ugcaccaga 19

<210> 224
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 224
ugugggcag uuauggaca 19

<210> 225
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 225
uguccauaac ugccccaca 19

<210> 226
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 226
uggacacuuu gaaacaaca 19

<210> 227
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 227
uguuguuuca aagugucca 19

<210> 228
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 228
auauuucugg aacuaguaa 19

<210> 229
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 229
uuacuaguuc cagaaauau 19

<210> 230
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 230
auuucuggaa cuaguaaau 19

<210> 231
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 231
auuuacuagu uccagaaau 19

<210> 232
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 232
uuucuggaac uaguaaauu 19

<210> 233
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 233

aauuuacuag uuccagaaa 19

<210> 234
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 234
cuggaacuag uaaauucca 19

<210> 235
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 235
uggaauuuac uaguuccag 19

<210> 236
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 236
ugugagauuu acucugauu 19

<210> 237
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 237
aaucagagua aaucucaca 19

<210> 238
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 238
auccaaggga uucgaaaca 19

<210> 239
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 239
uguuucgaau cccuuggau 19

<210> 240
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 240
agccgagugc caaaguaca 19

<210> 241
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 241
uguacuuugg cacucggcu 19

<210> 242
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 242
uuugaaacug uccauucaa 19

<210> 243
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 243
uugaauggac aguuucaaa 19

<210> 244
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 244
ugauguggcc caugaguuu 19

<210> 245
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 245
aaacucaugg gccacauca 19

<210> 246
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 246
gucaugccaa aaauggaca 19

<210> 247
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 247
uguccauuuu uggcaugac 19

<210> 248
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 248
ccaaaaaugg acaucauuu 19

<210> 249
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 249
aaaugauguc cauuuuugg 19

<210> 250
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 250
acgaguucuc ugauugaca 19

<210> 251
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 251
ugucaaucag agaacucgu 19

<210> 252
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 252
aagucuguga ugaacuaau 19

<210> 253
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 253
auuaguucau cacagacuu 19

<210> 254
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 254
ugugaugaac uaaugagca 19

<210> 255
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 255
ugcucauuag uucaucaca 19

<210> 256
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 256
uaaugagcag acauaacau 19

<210> 257
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 257
auguuauguc ugcucauua 19

<210> 258
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 258
uuugaaguga ugagugaaa 19

<210> 259
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 259
uuucacucau cacuucaaa 19

<210> 260
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 260
aggcuugagc aaguuggua 19

<210> 261
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 261
uaccaacuug cucaagccu 19

<210> 262

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 262
ucuucagagu ugucuuuau 19

<210> 263
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 263
auaaagacaa cucugaaga 19

<210> 264
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 264
cagaguuguc uuuauaugu 19

<210> 265
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 265
acauauaaag acaacucug 19

<210> 266
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 266
gaguugucuu uauauguga 19

<210> 267
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 267
ucacauauaa agacaacuc 19

<210> 268
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 268
aguugucuuu auaugugaa 19

<210> 269
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 269
uucacauaua aagacaacu 19

<210> 270
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 270
uuauauuaaa uuuuaaucu 19

<210> 271
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 271
agauuaaaau uuaauauaa 19

<210> 272
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 272
aauuuuaauc uauaguaaa 19

<210> 273
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 273
uuuacuauag auuaaaauu 19

<210> 274
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 274
auuuuaaucu auaguaaaa 19

<210> 275
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 275
uuuuacuaua gauuaaaau 19

<210> 276
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 276
aguccuggaa auaaauucu 19

<210> 277
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 277
agaauuuauu uccaggacu 19

<210> 278
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 278
cugcccauuc uuaucccga 19

<210> 279
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 279
ucgggauaag aaugggcag 19

<210> 280
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 280
ccaguguggu uagugugaa 19

<210> 281
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 281
uucacacuaa ccacacugg 19

<210> 282
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 282
gucuggugca guaaugacu 19

<210> 283
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 283
agucauuacu gcaccagac 19

<210> 284
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 284
gcacucuugu uuuccucgu 19

<210> 285
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 285
acgaggaaaa caagagugc 19

<210> 286
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 286
gaguuuggag caaucaccu 19

<210> 287
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 287
aggugauugc uccaaacuc 19

<210> 288
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 288
ggcuugagca aguugguau 19

<210> 289
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 289
auaccaacuu gcucaagcc 19

<210> 290
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 290
ggcaaaucuc uguuguucu 19

<210> 291
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 291
agaacaacag agauuugcc 19

<210> 292
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 292
ggcaaaucuc uguuguucu 19

<210> 293
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 293
agaacaacag agauuugcc 19

<210> 294
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 294
caaagaccag aaagagugu 19

<210> 295
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 295
acacucuuuc uggucuuug 19

<210> 296
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 296
ggugcaguaa ugacuaccu 19

<210> 297
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 297

agguagucau uacugcacc 19

<210> 298
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 298
cuuguuuucc ucgugcuuu 19

<210> 299
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 299
aaagcacgag gaaaacaag 19

<210> 300
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 300
ggggaucggg auggaguca 19

<210> 301
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 301
ugacuccauc ccgaucccc 19

<210> 302
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 302
cuugagcaag uugguaucu 19

<210> 303
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 303
agauaccaac uugcucaag 19

<210> 304
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 304
ccccaagaug auggaaguu 19

<210> 305
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 305
aacuuccauc aucuugggg 19

<210> 306
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 306
ccccaagaug auggaaguu 19

<210> 307
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 307
aacuuccauc aucuugggg 19

<210> 308
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 308
cucaucuucu ucaagauaa 19

<210> 309
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 309
uuaucuugaa gaagaugag 19

<210> 310
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 310
ggggcaguua uggacacuu 19

<210> 311
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 311
aaguguccau aacugcccc 19

<210> 312
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 312
gaugccaggc ugugagauu 19

<210> 313
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 313
aaucucacag ccuggcauc 19

<210> 314
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 314
gagacagaug cuaauggau 19

<210> 315
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 315
auccauuagc aucugucuc 19

<210> 316
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 316
ccccaggcca uuaucauau 19

<210> 317
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 317
auaugauaau ggccugggg 19

<210> 318
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 318
cagcaguaca cuaccaaca 19

<210> 319
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 319
uguugguagu guacugcug 19

<210> 320
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 320
cagcaguaca cuaccaaca 19

<210> 321
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 321
uguugguagu guacugcug 19

<210> 322
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 322
cuguuuccac uuuucagua 19

<210> 323
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 323
uacugaaaag uggaaacag 19

<210> 324
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 324
ggacacuuug aaacaacau 19

<210> 325
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 325
auguuguuuc aaagugucc 19

<210> 326

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 326
cugugagauu uacucugau 19

<210> 327
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 327
aucagaguaa aucucacag 19

<210> 328
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 328
cccugugcgg guugcagau 19

<210> 329
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 329
aucugcaacc cgcacaggg 19

<210> 330
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 330
gucuucagag uugucuuua 19

<210> 331
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 331
uaaagacaac ucugaagac 19

<210> 332
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 332
cacugcaagc aaaugcccu 19

<210> 333
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 333
agggcauuug cuugcagug 19

<210> 334
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 334
cacuuuucag uaugaucgu 19

<210> 335
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 335
acgaucauac ugaaaagug 19

<210> 336
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 336
ggggcaggug guacuagaa 19

<210> 337
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 337
uucuaguacc accugcccc 19

<210> 338
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 338
ggaaccaugc cuccaugau 19

<210> 339
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 339
aucauggagg caugguucc 19

<210> 340
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 340
gucugugaug aacuaauga 19

<210> 341
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 341
ucauuaguuc aucacagac 19

<210> 342
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 342
guugucuuua uaugugaau 19

<210> 343
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 343
auucacauau aaagacaac 19

<210> 344
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 344
gcagcacaga ugaaucaga 19

<210> 345
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 345
ucugauucau cugugcugc 19

<210> 346
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 346
cuuuucagua ugaucguuu 19

<210> 347
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 347
aaacgaucau acugaaaag 19

<210> 348
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 348
gggcaggugg uacuagaaa 19

<210> 349
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 349
uuucuaguac caccugccc 19

<210> 350
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 350
gucccaaga uuguggcau 19

<210> 351
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 351
augccacaau cuuggggac 19

<210> 352
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 352
cuaaugagca gacauaaca 19

<210> 353
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 353
uguuaugucu gcucauuag 19

<210> 354
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 354
gccccagugu gguuagugu 19

<210> 355
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 355
acacuaacca cacuggggc 19

<210> 356
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 356
gaucguuucu uugagaaaa 19

<210> 357
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 357
uuuucucaaa gaaacgauc 19

<210> 358
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 358
ggcagguggu acuagaaau 19

<210> 359
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 359
auuucuagua ccaccugcc 19

<210> 360
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 360
gugauguggc ccaugaguu 19

<210> 361
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 361

aacucauggg ccacaucac 19

<210> 362
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 362
caagcaauca auuacccua 19

<210> 363
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 363
uaggguaauu gauugcuug 19

<210> 364
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 364
cccagugugg uuaguguga 19

<210> 365
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 365
ucacacuaac cacacuggg 19

<210> 366
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 366
gaccacaccu aucgaguuu 19

<210> 367
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 367
aaacucgaua gguguggguc 19

<210> 368
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 368
gaacuaguaa auuccaugu 19

<210> 369
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 369
acauggaauu uacuaguuc 19

<210> 370
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 370
caugaguuug gagcaauca 19

<210> 371
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 371
ugauugcucc aaacucaug 19

<210> 372
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 372
ccccagauga ugaacuacu 19

<210> 373
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 373
aguaguucau caucugggg 19

<210> 374
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 374
gcccauucuu aucccgagu 19

<210> 375
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 375
acucgggaua agaaugggc 19

<210> 376
<211> 19
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 376
ccuccaugau ccaagggau 19

<210> 377
<211> 19
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 377
aucccuugga ucauggagg 19

<210> 378
<211> 19
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 378
gucaugccaa aaauggaca 19

<210> 379
<211> 19
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 379
uguccauuuu uggcaugac 19

<210> 380
<211> 19
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 380
augccaaaaa uggacauca 19

<210> 381
<211> 19
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 381
ugauguccau uuuuggcau 19

<210> 382
<211> 2458
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 382
cagaagaagg cagcgcccaa ggcgcatgcg cagcggtcac tcccgctgta tattaaggcg 60

ccggcgatcg cggcctgagg ctgctcccgg acaagggcaa cgagcgtttc gtttggactt 120

ctcgacttga gtgcccgcct ccttcgccgc cgcctctgca gtcctcagcg cagttatgcc 180

cagttcttcc cgctgtgggg acacgaccac ggaggaatcc ttgcttcagg gactcgggac 240

cctgctggac cccttcctcg ggtttagggg atgtggggac caggagaaag tcaggatccc 300

taagagtctt ccctgcctgg atggatgagt ggcttcttct ccacctagat tctttccaca 360

ggagccagca tacttcctga acatggagag tgttgttcgc cgctgcccat tcttatcccg 420

agtcccccag gcctttctgc agaaagcagg caaatctctg ttgttctatg cccaaaactg 480

ccccaagatg atggaagttg gggccaagcc agcccctcgg gcattgtcca ctgcagcagt 540

acactaccaa cagatcaaag aaacccctcc ggccagtgag aaagacaaaa ctgctaaggc 600

caaggtccaa cagactcctg atggatccca gcagagtcca gatggcacac agcttccgtc 660

tggacacccc ttgcctgcca caagccaggg cactgcaagc aaatgccctt tcctggcagc 720

acagatgaat cagagaggca gcagtgtctt ctgcaaagcc agtcttgagc ttcaggagga 780

tgtgcaggaa atgaatgccg tgaggaaaga ggttgctgaa acctcagcag gccccagtgt 840

ggttagtgtg aaaaccgatg gaggggatcc cagtggactg ctgaagaact tccaggacat 900

catgcaaaag caaagaccag aaagagtgtc tcatcttctt caagataact tgccaaaatc 960

tgtttccact tttcagtatg atcgtttctt tgagaaaaaa attgatgaga aaaagaatga 1020

ccacacctat cgagttttta aaactgtgaa ccggcgagca cacatcttcc ccatggcaga 1080

tgactattca gactccctca tcaccaaaaa gcaagtgtca gtctggtgca gtaatgacta 1140

cctaggaatg agtcgccacc cacgggtgtg tggggcagtt atggacactt tgaaacaaca 1200

tggtgctggg gcaggtggta ctagaaatat ttctggaact agtaaattcc atgtggactt 1260

agagcgggag ctggcagacc tccatgggaa agatgccgca ctcttgtttt cctcgtgctt 1320

tgtggccaat gactcaaccc tcttcaccct ggctaagatg atgccaggct gtgagattta 1380

ctctgattct gggaaccatg cctccatgat ccaagggatt cgaaacagcc gagtgccaaa 1440

gtacatcttc cgccacaatg atgtcagcca cctcagagaa ctgctgcaaa gatctgaccc 1500

ctcagtcccc aagattgtgg catttgaaac tgtccattca atggatgggg cggtgtgccc 1560

actggaagag ctgtgtgatg tggcccatga gtttggagca atcaccttcg tggatgaggt 1620

ccacgcagtg gggctttatg gggctcgagg cggagggatt ggggatcggg atggagtcat 1680

gccaaaaatg gacatcattt ctggaacact tggcaaagcc tttggttgtg ttggagggta 1740

catcgccagc acgagttctc tgattgacac cgtacggtcc tatgctgctg gcttcatctt 1800

caccacctct ctgccaccca tgctgctggc tggagccctg gagtctgtgc ggatcctgaa 1860

gagcgctgag ggacgggtgc ttcgccgcca gcaccagcgc aacgtcaaac tcatgagaca 1920

gatgctaatg gatgccggcc tccctgttgt ccactgcccc agccacatca tccctgtgcg 1980

ggttgcagat gctgctaaaa acacagaagt ctgtgatgaa ctaatgagca gacataacat 2040

ctacgtgcaa gcaatcaatt accctacggt gccccgggga gaagagctcc tacggattgc 2100

ccccaccccct caccacacac cccagatgat gaactacttc cttgagaatc tgctagtcac 2160

atggaagcaa gtggggctgg aactgaagcc tcattcctca gctgagtgca acttctgcag 2220

gaggccactg cattttgaag tgatgagtga aagagagaag tcctatttct caggcttgag 2280

caagttggta tctgctcagg cctgagcatg acctcaatta tttcacttaa ccccaggcca 2340

ttatcatatc cagatggtct tcagagttgt ctttatatgt gaattaagtt atattaaatt 2400

ttaatctata gtaaaaacat agtcctggaa ataaattctt gcttaaatgg tgaaaaaa 2458

<210> 383
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 383
cugugaaauu uacucugaut t 21

<210> 384
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 384
aucagaguaa auuucacagt t 21

<210> 385
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 385
aagucuguuu ccacuuuuca a 21

<210> 386
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 386
uugaaaagug gaaacagacu uug 23

<210> 387
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 387
acauaguagc cagaauuguc u 21

<210> 388
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 388
agacaauucu ggcuacuaug ugg 23

<210> 389
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 389
aagucuguuu ccacuuuuca a 21

<210> 390
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 390
uugaaaagug gaaacagacu uug 23

<210> 391
<211> 21
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 391
caugccaaaa auggacauca u 21

<210> 392
<211> 23
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 392
augaugucca uuuuuggcau gac 23

<210> 393
<211> 21
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 393
uaaauuuuaa ucuauaguaa a 21

<210> 394
<211> 23
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 394
uuuacuauag auuaaaauuu aau 23

<210> 395
<211> 21
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 395
ggcugugaga uuuacucuga u 21

<210> 396
<211> 23
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 396
aucagaguaa aucucacagc cug 23

<210> 397
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 397
ugccaaaaau ggacaucauu u 21

<210> 398
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 398
aaaugauguc cauuuuuggc aug 23

<210> 399
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 399
augauccaag ggauucgaaa c 21

<210> 400
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 400
guuucgaauc ccuuggauca ugg 23

<210> 401
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 401
acuuuucagu augaucguuu c 21

<210> 402
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 402
gaaacgauca uacugaaaag ugg 23

<210> 403
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 403
cccagugugg uuagugugaa a 21

<210> 404

<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 404
uuucacacua accacacugg ggc 23

<210> 405
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 405
ugugaugugg cccaugaguu u 21

<210> 406
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 406
aaacucaugg gccacaucac aca 23

<210> 407
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 407
auuuugaagu gaugagugaa a 21

<210> 408
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 408
uuucacucau cacuucaaaa ugc 23

<210> 409
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 409
uucaguauga ucguuucuuu g 21

<210> 410
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 410
caaagaaacg aucauacuga aaa 23

<210> 411
<211> 21

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 411
gaccagaaag agugucucau c 21

<210> 412
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 412
gaugagacac ucuuucuggu cuu 23

<210> 413
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 413
uucugcaaag ccagucuuga g 21

<210> 414
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 414
cucaagacug gcuuugcaga aga 23

<210> 415
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 415
caugauccaa gggauucgaa a 21

<210> 416
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 416
uuucgaaucc cuuggaucau gga 23

<210> 417
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 417
ucaugccaaa aauggacauc a 21

<210> 418
<211> 23
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 418
ugauguccau uuuuggcaug acu 23

<210> 419
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 419
gcugugagau uuacucugau u 21

<210> 420
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 420
aaucagagua aaucucacag ccu 23

<210> 421
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 421
aagagagaag uccuauuucu c 21

<210> 422
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 422
gagaaauagg acuucucucu uuc 23

<210> 423
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 423
aguuauauua aauuuuaauc u 21

<210> 424
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 424
agauuaaaau uuaauauaac uua 23

<210> 425
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 425
cacuuuucag uaugaucguu u 21

<210> 426
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 426
aaacgaucau acugaaaagu gga 23

<210> 427
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 427
accagaaaga gugucucauc u 21

<210> 428
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 428
agaugagaca cucuuucugg ucu 23

<210> 429
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 429
gaggaaagag guugcugaaa c 21

<210> 430
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 430
guuucagcaa ccucuuuccu cac 23

<210> 431
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 431
agaccagaaa gagugucuca u 21

<210> 432
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 432
augagacacu cuuucugguc uuu 23

<210> 433
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 433
aauauuucug gaacuaguaa a 21

<210> 434
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 434
uuuacuaguu ccagaaauau uuc 23

<210> 435
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 435
aggcuugagc aaguugguau c 21

<210> 436
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 436
gauaccaacu ugcucaagcc uga 23

<210> 437
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 437
uggcagcaca gaugaaucag a 21

<210> 438
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 438
ucugauucau cugugcugcc agg 23

<210> 439
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 439

gcauuuugaa gugaugagug a 21

<210> 440
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 440
ucacucauca cuucaaaaug cag 23

<210> 441
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 441
aaaucuguuu ccacuuuuca g 21

<210> 442
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 442
cugaaaagug gaaacagauu uug 23

<210> 443
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 443
acuaaugagc agacauaaca u 21

<210> 444
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 444
auguuauguc ugcucauuag uuc 23

<210> 445
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 445
gguacuagaa auauuucugg a 21

<210> 446
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 446
uccagaaaua uuucuaguac cac 23

<210> 447
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 447
auccugaaga gcgcugaggg a 21

<210> 448
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 448
ucccucagcg cucuucagga ucc 23

<210> 449
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 449
cuucuucaag auaacuugcc a 21

<210> 450
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 450
uggcaaguua ucuugaagaa gau 23

<210> 451
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 451
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 452
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 452
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 453
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 453
augaucguuu cuuugagaaa a 21

<210> 454
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 454
uuuucucaaa gaaacgauca uac 23

<210> 455
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 455
gaacuaauga gcagacauaa c 21

<210> 456
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 456
guuaugucug cucauuaguu cau 23

<210> 457
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 457
cauuugaaac uguccauuca a 21

<210> 458
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 458
uugaauggac aguuucaaau gcc 23

<210> 459
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 459
uaguaaaaac auaguccugg a 21

<210> 460
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 460
uccaggacua uguuuuuacu aua 23

<210> 461
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 461
gacaucaugc aaaagcaaag a 21

<210> 462
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 462
ucuuugcuuu ugcaugaugu ccu 23

<210> 463
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 463
gucugugaug aacuaaugag c 21

<210> 464
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 464
gcucauuagu ucaucacaga cuu 23

<210> 465
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 465
uuucaguaug aucguuucuu u 21

<210> 466
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 466
aaagaaacga ucauacugaa aag 23

<210> 467
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 467
auuucuggaa cuaguaaauu c 21

<210> 468

<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 468
gaauuuacua guuccagaaa uau 23

<210> 469
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 469
ucuggaacua guaaauucca u 21

<210> 470
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 470
auggaauuua cuaguuccag aaa 23

<210> 471
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 471
aaugaccaca ccuaucgagu u 21

<210> 472
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 472
aacucgauag guguggucau ucu 23

<210> 473
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 473
ccuaucgagu uuuuaaaacu g 21

<210> 474
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 474
caguuuuaaa aacucgauag gug 23

<210> 475
<211> 21

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 475
uauuucugga acuaguaaau u 21

<210> 476
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 476
aauuuacuag uuccagaaau auu 23

<210> 477
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 477
aaauuuuaau cuauaguaaa a 21

<210> 478
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 478
uuuuacuaua gauuaaaauu uaa 23

<210> 479
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 479
cagaaagagu gucucaucuu c 21

<210> 480
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 480
gaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 481
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 481
gcccauucuu aucccgagu 19

<210> 482
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 482
acucgggaua agaaugggc 19

<210> 483
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 483
caaaacugcc ccaagauga 19

<210> 484
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 484
ucaucuuggg gcaguuuug 19

<210> 485
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 485
cagaaagagu gucucaucu 19

<210> 486
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 486
agaugagaca cucuuucug 19

<210> 487
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 487
agaaagagug ucucaucuu 19

<210> 488
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 488
aagaugagac acucuuucu 19

<210> 489
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 489
aagagugucu caucuucuu 19

<210> 490
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 490
aagaagauga gacacucuu 19

<210> 491
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 491
cucuucaccc uggcuaaga 19

<210> 492
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 492
ucuuagccag ggugaagag 19

<210> 493
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 493
ucuucacccu ggcuaagau 19

<210> 494
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 494
aucuuagcca gggugaaga 19

<210> 495
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 495
ucacccuggc uaagaugau 19

<210> 496
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 496
aucaucuuag ccaggguga 19

<210> 497
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 497
ggaaccaugc cuccaugau 19

<210> 498
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 498
aucauggagg caugguucc 19

<210> 499
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 499
gccuccauga uccaaggga 19

<210> 500
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 500
ucccuuggau cauggaggc 19

<210> 501
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 501
ccuccaugau ccaagggau 19

<210> 502
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 502
aucccuugga ucauggagg 19

<210> 503
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 503

cuccaugauc caagggauu 19

<210> 504
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 504
aaucccuugg aucauggag 19

<210> 505
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 505
gucaugccaa aaauggaca 19

<210> 506
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 506
uguccauuuu uggcaugac 19

<210> 507
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 507
augccaaaaa uggacauca 19

<210> 508
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 508
ugauguccau uuuuggcau 19

<210> 509
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 509
ugccaaaaau ggacaucau 19

<210> 510
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 510
augaugucca uuuuuggca 19

<210> 511
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 511
cccuggaguc ugugcggau 19

<210> 512
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 512
auccgcacag acuccaggg 19

<210> 513
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 513
uggagucugu gcggauccu 19

<210> 514
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 514
aggauccgca cagacucca 19

<210> 515
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 515
caucaucccu gugcggguu 19

<210> 516
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 516
aacccgcaca gggaugaug 19

<210> 517
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 517
ugcccauucu uaucccgaa 19

<210> 518
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 518
uucgggauaa gaaugggca 19

<210> 519
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 519
ccauucuuau cccgaguca 19

<210> 520
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 520
ugacucggga uaagaaugg 19

<210> 521
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 521
cauucuuauc ccgagucca 19

<210> 522
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 522
uggacucggg auaagaaug 19

<210> 523
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 523
ugccccaaga ugauggaau 19

<210> 524
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 524
auuccaucau cuuggggca 19

<210> 525
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 525
ccagaaagag ugucucaua 19

<210> 526
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 526
uaugagacac ucuuucugg 19

<210> 527
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 527
gaaagagugu cucaucuua 19

<210> 528
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 528
uaagaugaga cacucuuuc 19

<210> 529
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 529
cacccacggg ugugguggga 19

<210> 530
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 530
ucccacacac ccgugggug 19

<210> 531
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 531
acccacgggu gugugggga 19

<210> 532

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 532
uccccacaca cccgugggu 19

<210> 533
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 533
cuucacccug gcuaagaua 19

<210> 534
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 534
uaucuuagcc agggugaag 19

<210> 535
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 535
cacccuggcu aagaugaua 19

<210> 536
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 536
uaucaucuua gccagggug 19

<210> 537
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 537
acccuggcua agaugauga 19

<210> 538
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 538
ucaucaucuu agccagggu 19

<210> 539
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 539
gaaccaugcc uccaugaua 19

<210> 540
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 540
uaucauggag gcaugguuc 19

<210> 541
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 541
gaaacugucc auucaauga 19

<210> 542
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 542
ucauugaaug gacaguuuc 19

<210> 543
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 543
uggagcccug gagucugua 19

<210> 544
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 544
uacagacucc agggcucca 19

<210> 545
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 545
ggagucugug cggauccua 19

<210> 546
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 546
uaggauccgc acagacucc 19

<210> 547
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 547
cacaucaucc cugugcgga 19

<210> 548
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 548
uccgcacagg gaugaugug 19

<210> 549
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 549
aucaucccug ugcggguua 19

<210> 550
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 550
uaacccgcac agggaugau 19

<210> 551
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 551
ucaucccugu gcggguuga 19

<210> 552
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 552
ucaacccgca cagggauga 19

<210> 553
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 553
uauauuaagg cgccggcga 19

<210> 554
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 554
ucgccggcgc cuuaauaua 19

<210> 555
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 555
auauuaaggc gccggcgau 19

<210> 556
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 556
aucgccggcg ccuuaauau 19

<210> 557
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 557
uauuaaggcg ccggcgauc 19

<210> 558
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 558
gaucgccggc gccuuaaua 19

<210> 559
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 559
auuaaggcgc cggcgaucg 19

<210> 560
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 560
cgaucgccgg cgccuuaau 19

<210> 561
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 561
uuaaggcgcc ggcgaucgc 19

<210> 562
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 562
gcgaucgccg gcgccuuaa 19

<210> 563
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 563
uaaggcgccg gcgaucgcg 19

<210> 564
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 564
cgcgaucgcc ggcgccuua 19

<210> 565
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 565
aaggcgccgg cgaucgcgg 19

<210> 566
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 566
ccgcgaucgc cggcgccuu 19

<210> 567
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 567

aggcgccggc gaucgcggc 19

<210> 568
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 568
gccgcgaucg ccggcgccu 19

<210> 569
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 569
ggcgccggcg aucgcggcc 19

<210> 570
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 570
ggccgcgauc gccggcgcc 19

<210> 571
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 571
gcgccggcga ucgcggccu 19

<210> 572
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 572
aggccgcgau cgccggcgc 19

<210> 573
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 573
cgccggcgau cgcggccug 19

<210> 574
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 574
caggccgcga ucgccggcg 19

<210> 575
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 575
cuugagugcc cgccuccuu 19

<210> 576
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 576
aaggaggcgg gcacucaag 19

<210> 577
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 577
uugagugccc gccuccuuc 19

<210> 578
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 578
gaaggaggcg ggcacucaa 19

<210> 579
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 579
ugagugcccg ccuccuucg 19

<210> 580
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 580
cgaaggaggc gggcacuca 19

<210> 581
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 581
gagugcccgc cuccuucgc 19

<210> 582
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 582
gcgaaggagg cgggcacuc 19

<210> 583
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 583
agugcccgcc uccuucgcc 19

<210> 584
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 584
ggcgaaggag gcgggcacu 19

<210> 585
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 585
gugcccgccu ccuucgccg 19

<210> 586
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 586
cggcgaagga ggcgggcac 19

<210> 587
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 587
ugcccgccuc cuucgccgc 19

<210> 588
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 588
gcggcgaagg aggcgggca 19

<210> 589
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 589
gcccgccucc uucgccgcc 19

<210> 590
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 590
ggcggcgaag gaggcgggc 19

<210> 591
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 591
cccgccuccu ucgccgccg 19

<210> 592
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 592
cggcggcgaa ggaggcggg 19

<210> 593
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 593
ccgccuccuu cgccgccgc 19

<210> 594
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 594
gcggcggcga aggaggcgg 19

<210> 595
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 595
cgccuccuuc gccgccgcc 19

<210> 596

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 596
ggcggcggcg aaggaggcg 19

<210> 597
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 597
gccuccuucg ccgccgccu 19

<210> 598
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 598
aggcggcggc gaaggaggc 19

<210> 599
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 599
ccuccuucgc cgccgccuc 19

<210> 600
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 600
gaggcggcgg cgaaggagg 19

<210> 601
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 601
cgcugcccau ucuuauccc 19

<210> 602
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 602
gggauaagaa ugggcagcg 19

<210> 603
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 603
gcugcccauu cuuaucccg 19

<210> 604
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 604
cgggauaaga augggcagc 19

<210> 605
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 605
ugcccauucu uaucccgag 19

<210> 606
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 606
cucgggauaa gaaugggca 19

<210> 607
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 607
cccauucuua ucccgaguc 19

<210> 608
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 608
gacucgggau aagaauggg 19

<210> 609
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 609
ccauucuuau cccgagucc 19

<210> 610
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 610
ggacucggga uaagaaugg 19

<210> 611
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 611
cauucuuauc ccgaguccc 19

<210> 612
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 612
gggacucggg auaagaaug 19

<210> 613
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 613
auucuuaucc cgagucccc 19

<210> 614
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 614
ggggacucgg gauaagaau 19

<210> 615
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 615
uucuuauccc gagucccccc 19

<210> 616
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 616
gggggacucg ggauaagaa 19

<210> 617
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 617
ucuuaucccg agucccccа 19

<210> 618
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 618
ugggggacuc gggauaaga 19

<210> 619
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 619
cuuaucccga gucccccag 19

<210> 620
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 620
cuggggggacu cgggauaag 19

<210> 621
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 621
uuaucccgag ucccccagg 19

<210> 622
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 622
ccuggggggac ucgggauaa 19

<210> 623
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 623
uaucccgagu cccccaggc 19

<210> 624
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 624
gccuggggga cucgggaua 19

<210> 625
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 625
aucccgaguc ccccaggcc 19

<210> 626
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 626
ggccuggggg acucgggau 19

<210> 627
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 627
ucccgagucc cccaggccu 19

<210> 628
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 628
aggccugggg gacucggga 19

<210> 629
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 629
cccgaguccc ccaggccuu 19

<210> 630
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 630
aaggccuggg ggacucggg 19

<210> 631
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 631

ccgagucccc caggccuuu 19

<210> 632
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 632
aaaggccugg gggacucgg 19

<210> 633
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 633
cgagucccccc aggccuuuc 19

<210> 634
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 634
gaaaggccug ggggacucg 19

<210> 635
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 635
gagucccccа ggccuuucu 19

<210> 636
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 636
agaaaggccu gggggacuc 19

<210> 637
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 637
agucccccag gccuuucug 19

<210> 638
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 638
cagaaaggcc ugggggacu 19

<210> 639
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 639
guccccccagg ccuuucugc 19

<210> 640
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 640
gcagaaaggc cuggggggac 19

<210> 641
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 641
ucccccaggc cuuucugca 19

<210> 642
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 642
ugcagaaagg ccuggggga 19

<210> 643
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 643
cccccaggcc uuucugcag 19

<210> 644
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 644
cugcagaaag gccuggggg 19

<210> 645
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 645
ccccaggccu uucugcaga 19

<210> 646
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 646
ucugcagaaa ggccugggg 19

<210> 647
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 647
cccaggccuu ucugcagaa 19

<210> 648
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 648
uucugcagaa aggccuggg 19

<210> 649
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 649
ccaggccuuu cugcagaaa 19

<210> 650
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 650
uuucugcaga aaggccugg 19

<210> 651
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 651
caggccuuuc ugcagaaag 19

<210> 652
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 652
cuuucugcag aaaggccug 19

<210> 653
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 653
aggccuuucu gcagaaagc 19

<210> 654
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 654
gcuuucugca gaaaggccu 19

<210> 655
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 655
ggccuuucug cagaaagca 19

<210> 656
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 656
ugcuuucugc agaaaggcc 19

<210> 657
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 657
gccuuucugc agaaagcag 19

<210> 658
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 658
cugcuuucug cagaaaggc 19

<210> 659
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 659
ccuuucugca gaaagcagg 19

<210> 660

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 660
ccugcuuucu gcagaaagg 19

<210> 661
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 661
cuuucugcag aaagcaggc 19

<210> 662
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 662
gccugcuuuc ugcagaaag 19

<210> 663
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 663
uuucugcaga aagcaggca 19

<210> 664
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 664
ugccugcuuu cugcagaaa 19

<210> 665
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 665
uucugcagaa agcaggcaa 19

<210> 666
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 666
uugccugcuu ucugcagaa 19

<210> 667
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 667
ucugcagaaa gcaggcaaa 19

<210> 668
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 668
uuugccugcu uucugcaga 19

<210> 669
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 669
cugcagaaag caggcaaau 19

<210> 670
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 670
auuugccugc uuucugcag 19

<210> 671
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 671
ugcagaaagc aggcaaauc 19

<210> 672
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 672
gauuugccug cuuucugca 19

<210> 673
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 673
gcagaaagca ggcaaaucu 19

<210> 674
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 674
agauuugccu gcuuucugc 19

<210> 675
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 675
cagaaagcag gcaaaucuc 19

<210> 676
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 676
gagauuugcc ugcuuucug 19

<210> 677
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 677
agaaagcagg caaaucucu 19

<210> 678
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 678
agagauuugc cugcuuucu 19

<210> 679
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 679
gaaagcaggc aaaucucug 19

<210> 680
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 680
cagagauuug ccugcuuuc 19

<210> 681
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 681
aaagcaggca aaucucugu 19

<210> 682
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 682
acagagauuu gccugcuuu 19

<210> 683
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 683
aagcaggcaa aucucuguu 19

<210> 684
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 684
aacagagauu ugccugcuu 19

<210> 685
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 685
agcaggcaaa ucucuguug 19

<210> 686
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 686
caacagagau uugccugcu 19

<210> 687
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 687
gcaggcaaau cucuguugu 19

<210> 688
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 688
acaacagaga uuugccugc 19

<210> 689
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 689
caggcaaauc ucuguuguu 19

<210> 690
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 690
aacaacagag auuugccug 19

<210> 691
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 691
aggcaaaucu cuguuguuc 19

<210> 692
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 692
gaacaacaga gauuugccu 19

<210> 693
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 693
gcaaaucucu guuguucua 19

<210> 694
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 694
uagaacaaca gagauuugc 19

<210> 695
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 695

caaaucucug uuguucuau 19

<210> 696
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 696
auagaacaac agagauuug 19

<210> 697
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 697
aaaucucugu uguucuaug 19

<210> 698
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 698
cauagaacaa cagagauuu 19

<210> 699
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 699
aaucucuguu guucuaugc 19

<210> 700
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 700
gcauagaaca acagagauu 19

<210> 701
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 701
aucucuguug uucuaugcc 19

<210> 702
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 702
ggcauagaac aacagagau 19

<210> 703
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 703
ucucuguugu ucuaugccc 19

<210> 704
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 704
gggcauagaa caacagaga 19

<210> 705
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 705
cucuguuguu cuaugccca 19

<210> 706
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 706
ugggcauaga acaacagag 19

<210> 707
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 707
ucuguuguuc uaugcccaa 19

<210> 708
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 708
uugggcauag aacaacaga 19

<210> 709
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 709
cuguuguucu augcccaaa 19

<210> 710
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 710
uuugggcaua gaacaacag 19

<210> 711
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 711
uguuguucua ugcccaaaa 19

<210> 712
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 712
uuuugggcau agaacaaca 19

<210> 713
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 713
guuguucuau gcccaaaac 19

<210> 714
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 714
guuuugggca uagaacaac 19

<210> 715
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 715
uuguucuaug cccaaaacu 19

<210> 716
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 716
aguuuugggc auagaacaa 19

<210> 717
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 717
uguucuaugc ccaaaacug 19

<210> 718
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 718
caguuuuggg cauagaaca 19

<210> 719
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 719
guucuaugcc caaaacugc 19

<210> 720
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 720
gcaguuuugg gcauagaac 19

<210> 721
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 721
uucuaugccc aaaacugcc 19

<210> 722
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 722
ggcaguuuug ggcauagaa 19

<210> 723
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 723
ucuaugccca aaacugccc 19

<210> 724

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 724
gggcaguuuu gggcauaga 19

<210> 725
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 725
cuaugcccaa aacugcccc 19

<210> 726
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 726
ggggcaguuu ugggcauag 19

<210> 727
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 727
uaugcccaaa acugcccca 19

<210> 728
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 728
uggggcaguu uugggcaua 19

<210> 729
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 729
augcccaaaa cugccccaa 19

<210> 730
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 730
uuggggcagu uuugggcau 19

<210> 731
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 731
ugcccaaaac ugccccaag 19

<210> 732
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 732
cuuggggcag uuuugggca 19

<210> 733
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 733
gcccaaaacu gccccaaga 19

<210> 734
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 734
ucuuggggca guuuugggc 19

<210> 735
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 735
cccaaaacug ccccaagau 19

<210> 736
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 736
aucuuggggc aguuuuggg 19

<210> 737
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 737
ccaaaacugc cccaagaug 19

<210> 738
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 738
caucuugggg caguuuugg 19

<210> 739
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 739
aaaacugccc caagaugau 19

<210> 740
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 740
aucaucuugg ggcaguuuu 19

<210> 741
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 741
aaacugcccc aagaugaug 19

<210> 742
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 742
caucaucuug gggcaguuu 19

<210> 743
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 743
aacugcccca agaugaugg 19

<210> 744
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 744
ccaucaucuu ggggcaguu 19

<210> 745
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 745
acugccccaa gaugaugga 19

<210> 746
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 746
uccaucaucu uggggcagu 19

<210> 747
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 747
cugccccaag augauggaa 19

<210> 748
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 748
uuccaucauc uuggggcag 19

<210> 749
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 749
ugccccaaga ugauggaag 19

<210> 750
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 750
cuuccaucau cuuggggca 19

<210> 751
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 751
gccccaagau gauggaagu 19

<210> 752
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 752
acuuccauca ucuuggggc 19

<210> 753
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 753
cccaagauga uggaaguug 19

<210> 754
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 754
caacuuccau caucuuggg 19

<210> 755
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 755
ccaagaugau ggaaguugg 19

<210> 756
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 756
ccaacuucca ucaucuugg 19

<210> 757
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 757
caagaugaug gaaguuggg 19

<210> 758
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 758
cccaacuucc aucaucuug 19

<210> 759
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 759

aagaugaugg aaguugggg 19

<210> 760
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 760
ccccaacuuc caucaucuu 19

<210> 761
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 761
agaugaugga aguuggggc 19

<210> 762
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 762
gccccaacuu ccaucaucu 19

<210> 763
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 763
gaugauggaa guuggggcc 19

<210> 764
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 764
ggccccaacu uccaucauc 19

<210> 765
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 765
augauggaag uuggggcca 19

<210> 766
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 766
uggccccaac uuccaucau 19

<210> 767
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 767
ugauggaagu uggggccaa 19

<210> 768
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 768
uuggccccaa cuuccauca 19

<210> 769
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 769
gauggaaguu ggggccaag 19

<210> 770
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 770
cuuggcccca acuuccauc 19

<210> 771
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 771
auggaaguug gggccaagc 19

<210> 772
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 772
gcuuggcccc aacuuccau 19

<210> 773
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 773
uggaaguugg ggccaagcc 19

<210> 774
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 774
ggcuuggccc caacuucca 19

<210> 775
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 775
ggaaguuggg gccaagcca 19

<210> 776
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 776
uggcuuggcc ccaacuucc 19

<210> 777
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 777
gaaguugggg ccaagccag 19

<210> 778
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 778
cuggcuuggc cccaacuuc 19

<210> 779
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 779
aaguuggggc caagccagc 19

<210> 780
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 780
gcuggcuugg ccccaacuu 19

<210> 781
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 781
aguuggggcc aagccagcc 19

<210> 782
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 782
ggcuggcuug gccccaacu 19

<210> 783
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 783
guuggggcca agccagccc 19

<210> 784
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 784
gggcuggcuu ggccccaac 19

<210> 785
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 785
uuggggccaa gccagcccc 19

<210> 786
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 786
ggggcuggcu uggccccaa 19

<210> 787
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 787
uggggccaag ccagccccu 19

<210> 788

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 788
aggggcuggc uuggcccca 19

<210> 789
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 789
ggggccaagc cagccccuc 19

<210> 790
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 790
gaggggcugg cuuggcccc 19

<210> 791
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 791
gggccaagcc agccccucg 19

<210> 792
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 792
cgaggggcug gcuuggccc 19

<210> 793
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 793
ggccaagcca gccccucgg 19

<210> 794
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 794
ccgaggggcu ggcuuggcc 19

<210> 795
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 795
gccaagccag ccccucggg 19

<210> 796
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 796
cccgaggggc uggcuuggc 19

<210> 797
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 797
ccaagccagc cccucgggc 19

<210> 798
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 798
gcccgagggg cuggcuugg 19

<210> 799
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 799
caagccagcc ccucgggca 19

<210> 800
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 800
ugcccgaggg gcuggcuug 19

<210> 801
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 801
aagccagccc cucgggcau 19

<210> 802
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 802
augcccgagg ggcuggcuu 19

<210> 803
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 803
agccagcccc ucgggcauu 19

<210> 804
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 804
aaugcccgag gggcuggcu 19

<210> 805
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 805
gccagccccu cgggcauug 19

<210> 806
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 806
caaugcccga ggggcuggc 19

<210> 807
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 807
ccagccccuc gggcauugu 19

<210> 808
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 808
acaaugcccg aggggcugg 19

<210> 809
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 809
cagccccucg ggcauuguc 19

<210> 810
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 810
gacaaugccc gaggggcug 19

<210> 811
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 811
agccccucgg gcauugucc 19

<210> 812
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 812
ggacaaugcc cgaggggcu 19

<210> 813
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 813
gccccucggg cauugucca 19

<210> 814
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 814
uggacaaugc ccgaggggc 19

<210> 815
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 815
ccccucgggc auuguccac 19

<210> 816
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 816
guggacaaug cccgagggg 19

<210> 817
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 817
cccucgggca uuguccacu 19

<210> 818
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 818
aguggacaau gcccgaggg 19

<210> 819
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 819
ccucgggcau uguccacug 19

<210> 820
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 820
caguggacaa ugcccgagg 19

<210> 821
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 821
cucgggcauu guccacugc 19

<210> 822
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 822
gcaguggaca augcccgag 19

<210> 823
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 823

ucgggcauug uccacugca 19

<210> 824
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 824
ugcaguggac aaugcccga 19

<210> 825
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 825
cgggcauugu ccacugcag 19

<210> 826
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 826
cugcagugga caaugcccg 19

<210> 827
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 827
gggcauuguc cacugcagc 19

<210> 828
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 828
gcugcagugg acaaugccc 19

<210> 829
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 829
ggcauugucc acugcagca 19

<210> 830
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 830
ugcugcagug gacaaugcc 19

<210> 831
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 831
gcauugucca cugcagcag 19

<210> 832
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 832
cugcugcagu ggacaaugc 19

<210> 833
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 833
cauuguccac ugcagcagu 19

<210> 834
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 834
acugcugcag uggacaaug 19

<210> 835
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 835
auuguccacu gcagcagua 19

<210> 836
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 836
uacugcugca guggacaau 19

<210> 837
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 837
uuguccacug cagcaguac 19

<210> 838
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 838
guacugcugc aguggacaa 19

<210> 839
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 839
uguccacugc agcaguaca 19

<210> 840
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 840
uguacugcug caguggaca 19

<210> 841
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 841
guccacugca gcaguacac 19

<210> 842
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 842
guguacugcu gcaguggac 19

<210> 843
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 843
uccacugcag caguacacu 19

<210> 844
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 844
aguguacugc ugcagugga 19

<210> 845
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 845
ccacugcagc aguacacua 19

<210> 846
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 846
uaguguacug cugcagugg 19

<210> 847
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 847
cacugcagca guacacuac 19

<210> 848
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 848
guaguguacu gcugcagug 19

<210> 849
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 849
acugcagcag uacacuacc 19

<210> 850
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 850
gguaguguac ugcugcagu 19

<210> 851
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 851
cugcagcagu acacuacca 19

<210> 852

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 852
ugguagugua cugcugcag 19

<210> 853
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 853
ugcagcagua cacuaccaa 19

<210> 854
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 854
uugguagugu acugcugca 19

<210> 855
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 855
gcagcaguac acuaccaac 19

<210> 856
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 856
guugguagug uacugcugc 19

<210> 857
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 857
agcaguacac uaccaacag 19

<210> 858
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 858
cuguugguag uguacugcu 19

<210> 859
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 859
gcaguacacu accaacaga 19

<210> 860
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 860
ucuguuggua guguacugc 19

<210> 861
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 861
caguacacua ccaacagau 19

<210> 862
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 862
aucuguuggu aguguacug 19

<210> 863
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 863
aguacacuac caacagauc 19

<210> 864
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 864
gaucuguugg uaguguacu 19

<210> 865
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 865
guacacuacc aacagauca 19

<210> 866
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 866
ugaucuguug guaguguac 19

<210> 867
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 867
uacacuacca acagaucaa 19

<210> 868
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 868
uugaucuguu gguagugua 19

<210> 869
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 869
acacuaccaa cagaucaaa 19

<210> 870
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 870
uuugaucugu ugguagugu 19

<210> 871
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 871
cacuaccaac agaucaaag 19

<210> 872
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 872
cuuugaucug uugguagug 19

<210> 873
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 873
acuaccaaca gaucaaaga 19

<210> 874
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 874
ucuuugaucu guugguagu 19

<210> 875
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 875
cuaccaacag aucaaagaa 19

<210> 876
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 876
uucuuugauc uguugguag 19

<210> 877
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 877
uaccaacaga ucaaagaaa 19

<210> 878
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 878
uuucuuugau cuguuggua 19

<210> 879
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 879
accaacagau caaagaaac 19

<210> 880
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 880
guuucuuuga ucuguuggu 19

<210> 881
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 881
ccaacagauc aaagaaacc 19

<210> 882
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 882
gguuucuuug aucuguugg 19

<210> 883
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 883
uccggccagu gagaaagac 19

<210> 884
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 884
gucuuucuca cuggccgga 19

<210> 885
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 885
ccggccagug agaaagaca 19

<210> 886
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 886
ugucuuucuc acuggccgg 19

<210> 887
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 887

cggccaguga gaaagacaa 19

<210> 888
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 888
uugucuuucu cacuggccg 19

<210> 889
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 889
ggccagugag aaagacaaa 19

<210> 890
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 890
uuugucuuuc ucacuggcc 19

<210> 891
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 891
gccagugaga aagacaaaa 19

<210> 892
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 892
uuuugucuuu cucacuggc 19

<210> 893
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 893
ccagugagaa agacaaaac 19

<210> 894
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 894
guuuugucuu ucucacugg 19

<210> 895
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 895
cagugagaaa gacaaaacu 19

<210> 896
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 896
aguuuugucu uucucacug 19

<210> 897
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 897
agugagaaag acaaaacug 19

<210> 898
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 898
caguuuuguc uuucucacu 19

<210> 899
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 899
gugagaaaga caaaacugc 19

<210> 900
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 900
gcaguuuugu cuuucucac 19

<210> 901
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 901
cuccugaugg aucccagca 19

<210> 902
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 902
ugcugggauc caucaggag 19

<210> 903
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 903
uccugaugga ucccagcag 19

<210> 904
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 904
cugcugggau ccaucagga 19

<210> 905
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 905
ccugauggau cccagcaga 19

<210> 906
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 906
ucugcuggga uccaucagg 19

<210> 907
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 907
cugauggauc ccagcagag 19

<210> 908
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 908
cucugcuggg auccaucag 19

<210> 909
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 909
ugauggaucc cagcagagu 19

<210> 910
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 910
acucugcugg gauccauca 19

<210> 911
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 911
gauggauccc agcagaguc 19

<210> 912
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 912
gacucugcug ggauccauc 19

<210> 913
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 913
auggauccca gcagagucc 19

<210> 914
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 914
ggacucugcu gggauccau 19

<210> 915
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 915
uggaucccag cagagucca 19

<210> 916

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 916
uggacucugc ugggaucca 19

<210> 917
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 917
ggaucccagc agaguccag 19

<210> 918
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 918
cuggacucug cugggaucc 19

<210> 919
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 919
gaucccagca gaguccaga 19

<210> 920
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 920
ucuggacucu gcugggauc 19

<210> 921
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 921
aucccagcag aguccagau 19

<210> 922
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 922
aucuggacuc ugcugggau 19

<210> 923
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 923
ucccagcaga guccagaug 19

<210> 924
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 924
caucuggacu cugcuggga 19

<210> 925
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 925
cccagcagag uccagaugg 19

<210> 926
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 926
ccaucuggac ucugcuggg 19

<210> 927
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 927
ccagcagagu ccagauggc 19

<210> 928
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 928
gccaucugga cucugcugg 19

<210> 929
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 929
cagcagaguc cagauggca 19

<210> 930
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 930
ugccaucugg acucugcug 19

<210> 931
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 931
agcagagucc agauggcac 19

<210> 932
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 932
gugccaucug gacucugcu 19

<210> 933
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 933
gcagagucca gauggcaca 19

<210> 934
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 934
ugugccaucu ggacucugc 19

<210> 935
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 935
cagaguccag auggcacac 19

<210> 936
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 936
gugugccauc uggacucug 19

<210> 937
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 937
agaguccaga uggcacaca 19

<210> 938
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 938
ugugugccau cuggacucu 19

<210> 939
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 939
gaguccagau ggcacacag 19

<210> 940
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 940
cugugugcca ucuggacuc 19

<210> 941
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 941
aguccagaug gcacacagc 19

<210> 942
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 942
gcugugugcc aucuggacu 19

<210> 943
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 943
guccagaugg cacacagcu 19

<210> 944
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 944
agcugugugc caucuggac 19

<210> 945
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 945
uccagauggc acacagcuu 19

<210> 946
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 946
aagcugugug ccaucugga 19

<210> 947
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 947
ccagauggca cacagcuuc 19

<210> 948
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 948
gaagcugugu gccaucugg 19

<210> 949
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 949
cagauggcac acagcuucc 19

<210> 950
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 950
ggaagcugug ugccaucug 19

<210> 951
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 951

agauggcaca cagcuuccg 19

<210> 952
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 952
cggaagcugu gugccaucu 19

<210> 953
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 953
gauggcacac agcuuccgu 19

<210> 954
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 954
acggaagcug ugugccauc 19

<210> 955
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 955
auggcacaca gcuuccguc 19

<210> 956
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 956
gacggaagcu gugugccau 19

<210> 957
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 957
uggcacacag cuuccgucu 19

<210> 958
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 958
agacggaagc ugugugcca 19

<210> 959
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 959
ggcacacagc uuccgucug 19

<210> 960
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 960
cagacggaag cugugugcc 19

<210> 961
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 961
gcacacagcu uccgucugg 19

<210> 962
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 962
ccagacggaa gcugugugc 19

<210> 963
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 963
cacacagcuu ccgucugga 19

<210> 964
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 964
uccagacgga agcugugug 19

<210> 965
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 965
acacagcuuc cgucuggac 19

<210> 966
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 966
guccagacgg aagcugugu 19

<210> 967
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 967
cacagcuucc gucuggaca 19

<210> 968
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 968
uguccagacg gaagcugug 19

<210> 969
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 969
acagcuuccg ucuggacac 19

<210> 970
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 970
guguccagac ggaagcugu 19

<210> 971
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 971
cagcuuccgu cuggacacc 19

<210> 972
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 972
gguguccaga cggaagcug 19

<210> 973
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 973
agcuuccguc uggacaccc 19

<210> 974
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 974
ggguguccag acggaagcu 19

<210> 975
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 975
gcuuccgucu ggacacccc 19

<210> 976
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 976
ggggugucca gacggaagc 19

<210> 977
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 977
cuuccgucug gacaccccu 19

<210> 978
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 978
aggggugucc agacggaag 19

<210> 979
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 979
uuccgucugg acaccccuu 19

<210> 980

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 980
aagggguguc cagacggaa 19

<210> 981
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 981
uccgucugga caccccuug 19

<210> 982
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 982
caaggggugu ccagacgga 19

<210> 983
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 983
ccgucuggac accccuugc 19

<210> 984
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 984
gcaaggggug uccagacgg 19

<210> 985
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 985
cgucuggaca ccccuugcc 19

<210> 986
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 986
ggcaaggggu guccagacg 19

<210> 987
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 987
gucuggacac cccuugccu 19

<210> 988
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 988
aggcaagggg uguccagac 19

<210> 989
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 989
ucuggacacc ccuugccug 19

<210> 990
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 990
caggcaaggg guguccaga 19

<210> 991
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 991
cuggacaccc cuugccugc 19

<210> 992
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 992
gcaggcaagg gguguccag 19

<210> 993
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 993
uggacacccc uugccugcc 19

<210> 994
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 994
ggcaggcaag gggugucca 19

<210> 995
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 995
ggacaccccu ugccugcca 19

<210> 996
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 996
uggcaggcaa gggggugucc 19

<210> 997
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 997
gacaccccuu gccugccac 19

<210> 998
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 998
guggcaggca agggguguc 19

<210> 999
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 999
acaccccuug ccugccaca 19

<210> 1000
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1000
uguggcaggc aaggggugu 19

<210> 1001
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1001
caccccuugc cugccacaa 19

<210> 1002
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1002
uuguggcagg caaggggug 19

<210> 1003
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1003
accccuugcc ugccacaag 19

<210> 1004
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1004
cuuguggcag gcaaggggu 19

<210> 1005
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1005
ccccuugccu gccacaagc 19

<210> 1006
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1006
gcuuguggca ggcaagggg 19

<210> 1007
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1007
cccuugccug ccacaagcc 19

<210> 1008
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1008
ggcuuguggc aggcaaggg 19

<210> 1009
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1009
ccuugccugc cacaagcca 19

<210> 1010
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1010
uggcuugugg caggcaagg 19

<210> 1011
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1011
cuugccugcc acaagccag 19

<210> 1012
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1012
cuggcuugug gcaggcaag 19

<210> 1013
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1013
uugccugcca caagccagg 19

<210> 1014
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1014
ccuggcuugu ggcaggcaa 19

<210> 1015
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1015

ugccugccac aagccaggg 19

<210> 1016
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1016
cccuggcuug uggcaggca 19

<210> 1017
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1017
gccugccaca agccagggc 19

<210> 1018
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1018
gcccuggcuu guggcaggc 19

<210> 1019
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1019
ccugccacaa gccagggca 19

<210> 1020
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1020
ugcccuggcu uguggcagg 19

<210> 1021
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1021
cugccacaag ccagggcac 19

<210> 1022
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1022
gugcccuggc uuguggcag 19

<210> 1023
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1023
ugccacaagc cagggcacu 19

<210> 1024
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1024
agugcccugg cuuguggca 19

<210> 1025
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1025
gccacaagcc agggcacug 19

<210> 1026
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1026
cagugcccug gcuuguggc 19

<210> 1027
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1027
ccacaagcca gggcacugc 19

<210> 1028
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1028
gcagugcccu ggcuugugg 19

<210> 1029
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1029
cacaagccag ggcacugca 19

<210> 1030
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1030
ugcagugccc uggcuugug 19

<210> 1031
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1031
acaagccagg gcacugcaa 19

<210> 1032
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1032
uugcagugcc cuggcuugu 19

<210> 1033
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1033
caagccaggg cacugcaag 19

<210> 1034
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1034
cuugcagugc ccuggcuug 19

<210> 1035
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1035
aagccagggc acugcaagc 19

<210> 1036
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1036
gcuugcagug cccuggcuu 19

<210> 1037
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1037
agccagggca cugcaagca 19

<210> 1038
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1038
ugcuugcagu gcccuggcu 19

<210> 1039
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1039
gccagggcac ugcaagcaa 19

<210> 1040
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1040
uugcuugcag ugcccuggc 19

<210> 1041
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1041
ccagggcacu gcaagcaaa 19

<210> 1042
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1042
uuugcuugca gugcccugg 19

<210> 1043
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1043
cagggcacug caagcaaau 19

<210> 1044

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1044
auuugcuugc agugcccug 19

<210> 1045
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1045
agggcacugc aagcaaaug 19

<210> 1046
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1046
cauuugcuug cagugcccu 19

<210> 1047
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1047
gggcacugca agcaaaugc 19

<210> 1048
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1048
gcauuugcuu gcagugccc 19

<210> 1049
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1049
ggcacugcaa gcaaaugcc 19

<210> 1050
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1050
ggcauuugcu ugcagugcc 19

<210> 1051
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1051
gcacugcaag caaaugccc 19

<210> 1052
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1052
gggcauuugc uugcagugc 19

<210> 1053
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1053
acugcaagca aaugcccuu 19

<210> 1054
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1054
aagggcauuu gcuugcagu 19

<210> 1055
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1055
cugcaagcaa augcccuuu 19

<210> 1056
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1056
aaagggcauu ugcuugcag 19

<210> 1057
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1057
ugcaagcaaa ugcccuuuc 19

<210> 1058
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 1058
gaaagggcau uugcuugca 19

<210> 1059
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1059
gcaagcaaau gcccuuucc 19

<210> 1060
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1060
ggaaagggca uuugcuugc 19

<210> 1061
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1061
caagcaaaug cccuuuccu 19

<210> 1062
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1062
aggaaagggc auuugcuug 19

<210> 1063
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1063
aagcaaaugc ccuuuccug 19

<210> 1064
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1064
caggaaaggg cauuugcuu 19

<210> 1065
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1065
agcaaaugcc cuuuccugg 19

<210> 1066
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1066
ccaggaaagg gcauuugcu 19

<210> 1067
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1067
gcaaaugccc uuuccuggc 19

<210> 1068
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1068
gccaggaaag ggcauuugc 19

<210> 1069
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1069
caaaugcccu uuccuggca 19

<210> 1070
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1070
ugccaggaaa gggcauuug 19

<210> 1071
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1071
aaaugcccuu uccuggcag 19

<210> 1072
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1072
cugccaggaa agggcauuu 19

<210> 1073
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1073
aaugcccuuu ccuggcagc 19

<210> 1074
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1074
gcugccagga aagggcauu 19

<210> 1075
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1075
augcccuuuc cuggcagca 19

<210> 1076
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1076
ugcugccagg aaagggcau 19

<210> 1077
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1077
ugcccuuucc uggcagcac 19

<210> 1078
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1078
gugcugccag gaaagggca 19

<210> 1079
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1079

gcccuuuccu ggcagcaca 19

<210> 1080
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1080
ugugcugcca ggaaagggc 19

<210> 1081
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1081
cccuuuccug gcagcacag 19

<210> 1082
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1082
cugugcugcc aggaaaggg 19

<210> 1083
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1083
ccuuuccugg cagcacaga 19

<210> 1084
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1084
ucugugcugc caggaaagg 19

<210> 1085
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1085
cuuuccuggc agcacagau 19

<210> 1086
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1086
aucugugcug ccaggaaag 19

<210> 1087
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1087
uuuccuggca gcacagaug 19

<210> 1088
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1088
caucugugcu gccaggaaa 19

<210> 1089
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1089
uuccuggcag cacagauga 19

<210> 1090
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1090
ucaucugugc ugccaggaa 19

<210> 1091
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1091
uccuggcagc acagaugaa 19

<210> 1092
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1092
uucaucugug cugccagga 19

<210> 1093
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1093
ccuggcagca cagaugaau 19

<210> 1094
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1094
auucaucugu gcugccagg 19

<210> 1095
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1095
cuggcagcac agaugaauc 19

<210> 1096
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1096
gauucaucug ugcugccag 19

<210> 1097
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1097
ggcagcacag augaaucag 19

<210> 1098
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1098
cugauucauc ugugcugcc 19

<210> 1099
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1099
cagcacagau gaaucagag 19

<210> 1100
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1100
cucugauuca ucugugcug 19

<210> 1101
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1101
ggcagcagug ucuucugca 19

<210> 1102
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1102
ugcagaagac acugcugcc 19

<210> 1103
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1103
gcagcagugu cuucugcaa 19

<210> 1104
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1104
uugcagaaga cacugcugc 19

<210> 1105
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1105
cagcaguguc uucugcaaa 19

<210> 1106
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1106
uuugcagaag acacugcug 19

<210> 1107
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1107
agcagugucu ucugcaaag 19

<210> 1108

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1108
cuuugcagaa gacacugcu 19

<210> 1109
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1109
gcagugucuu cugcaaagc 19

<210> 1110
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1110
gcuuugcaga agacacugc 19

<210> 1111
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1111
cagugucuuc ugcaaagcc 19

<210> 1112
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1112
ggcuuugcag aagacacug 19

<210> 1113
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1113
agugucuucu gcaaagcca 19

<210> 1114
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1114
uggcuuugca gaagacacu 19

<210> 1115
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1115
gugucuucug caaagccag 19

<210> 1116
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1116
cuggcuuugc agaagacac 19

<210> 1117
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1117
ugucuucugc aaagccagu 19

<210> 1118
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1118
acuggcuuug cagaagaca 19

<210> 1119
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1119
gucuucugca aagccaguc 19

<210> 1120
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1120
gacuggcuuu gcagaagac 19

<210> 1121
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1121
ucuucugcaa agccagucu 19

<210> 1122
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 1122
agacuggcuu ugcagaaga 19

<210> 1123
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1123
cuucugcaaa gccagucuu 19

<210> 1124
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1124
aagacuggcu uugcagaag 19

<210> 1125
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1125
uucugcaaag ccagucuug 19

<210> 1126
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1126
caagacuggc uuugcagaa 19

<210> 1127
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1127
ucugcaaagc cagucuuga 19

<210> 1128
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1128
ucaagacugg cuuugcaga 19

<210> 1129
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1129
cugcaaagcc agucuugag 19

<210> 1130
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1130
cucaagacug gcuuugcag 19

<210> 1131
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1131
ugcaaagcca gucuugagc 19

<210> 1132
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1132
gcucaagacu ggcuuugca 19

<210> 1133
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1133
gcaaagccag ucuugagcu 19

<210> 1134
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1134
agcucaagac uggcuuugc 19

<210> 1135
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1135
caaagccagu cuugagcuu 19

<210> 1136
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1136
aagcucaaga cuggcuuug 19

<210> 1137
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1137
aaagccaguc uugagcuuc 19

<210> 1138
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1138
gaagcucaag acuggcuuu 19

<210> 1139
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1139
aagccagucu ugagcuuca 19

<210> 1140
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1140
ugaagcucaa gacuggcuu 19

<210> 1141
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1141
agccagucuu gagcuucag 19

<210> 1142
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1142
cugaagcuca agacuggcu 19

<210> 1143
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1143

gccagucuug agcuucagg 19

<210> 1144
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1144
ccugaagcuc aagacuggc 19

<210> 1145
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1145
ccagucuuga gcuucagga 19

<210> 1146
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1146
uccugaagcu caagacugg 19

<210> 1147
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1147
cagucuugag cuucaggag 19

<210> 1148
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1148
cuccugaagc ucaagacug 19

<210> 1149
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1149
agucuugagc uucaggagg 19

<210> 1150
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1150
ccuccugaag cucaagacu 19

<210> 1151
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1151
gucuugagcu ucaggagga 19

<210> 1152
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1152
uccuccugaa gcucaagac 19

<210> 1153
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1153
ucuugagcuu caggaggau 19

<210> 1154
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1154
auccuccuga agcucaaga 19

<210> 1155
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1155
cuugagcuuc aggaggaug 19

<210> 1156
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1156
cauccuccug aagcucaag 19

<210> 1157
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1157
uugagcuuca ggaggaugu 19

<210> 1158
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1158
acauccuccu gaagcucaa 19

<210> 1159
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1159
ugagcuucag gaggaugug 19

<210> 1160
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1160
cacauccucc ugaagcuca 19

<210> 1161
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1161
gagcuucagg aggaugugc 19

<210> 1162
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1162
gcacauccuc cugaagcuc 19

<210> 1163
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1163
agcuucagga ggaugugca 19

<210> 1164
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1164
ugcacauccu ccugaagcu 19

<210> 1165
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1165
gcuucaggag gaugugcag 19

<210> 1166
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1166
cugcacaucc uccugaagc 19

<210> 1167
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1167
cuucaggagg augugcagg 19

<210> 1168
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1168
ccugcacauc cuccugaag 19

<210> 1169
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1169
uucaggagga ugugcagga 19

<210> 1170
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1170
uccugcacau ccuccugaa 19

<210> 1171
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1171
ucaggaggau gugcaggaa 19

<210> 1172

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1172
uuccugcaca uccuccuga 19

<210> 1173
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1173
caggaggaug ugcaggaaa 19

<210> 1174
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1174
uuuccugcac auccuccug 19

<210> 1175
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1175
aggaggaugu gcaggaaau 19

<210> 1176
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1176
auuuccugca cauccuccu 19

<210> 1177
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1177
ggaggaugug caggaaaug 19

<210> 1178
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1178
cauuuccugc acauccucc 19

<210> 1179
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1179
gaggaugugc aggaaauga 19

<210> 1180
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1180
ucauuuccug cacauccuc 19

<210> 1181
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1181
aggaugugca ggaaaugaa 19

<210> 1182
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1182
uucauuuccu gcacauccu 19

<210> 1183
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1183
ggaugugcag gaaaugaau 19

<210> 1184
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1184
auucauuucc ugcacaucc 19

<210> 1185
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1185
gaugugcagg aaaugaaug 19

<210> 1186
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 1186
cauucauuuc cugcacauc 19

<210> 1187
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1187
augugcagga aaugaaugc 19

<210> 1188
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1188
gcauucauuu ccugcacau 19

<210> 1189
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1189
gugaggaaag agguugcug 19

<210> 1190
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1190
cagcaaccuc uuuccucac 19

<210> 1191
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1191
ugaggaaaga gguugcuga 19

<210> 1192
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1192
ucagcaaccu cuuuccuca 19

<210> 1193
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1193
gaggaaagag guugcugaa 19

<210> 1194
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1194
uucagcaacc ucuuuccuc 19

<210> 1195
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1195
aggaaagagg uugcugaaa 19

<210> 1196
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1196
uuucagcaac cucuuuccu 19

<210> 1197
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1197
ggaaagaggu ugcugaaac 19

<210> 1198
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1198
guuucagcaa ccucuuucc 19

<210> 1199
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1199
gaaagagguu gcugaaacc 19

<210> 1200
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1200
gguuucagca accucuuuc 19

<210> 1201
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1201
aaagagguug cugaaaccu 19

<210> 1202
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1202
agguuucagc aaccucuuu 19

<210> 1203
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1203
aagagguugc ugaaaccuc 19

<210> 1204
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1204
gagguuucag caaccucuu 19

<210> 1205
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1205
agagguugcu gaaaccuca 19

<210> 1206
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1206
ugagguuuca gcaaccucu 19

<210> 1207
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1207

gagguugcug aaaccucag 19

<210> 1208
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1208
cugagguuuc agcaaccuc 19

<210> 1209
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1209
agguugcuga aaccucagc 19

<210> 1210
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1210
gcugagguuu cagcaaccu 19

<210> 1211
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1211
gguugcugaa accucagca 19

<210> 1212
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1212
ugcugagguu ucagcaacc 19

<210> 1213
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1213
ccccagugug guuagugug 19

<210> 1214
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1214
cacacuaacc acacugggg 19

<210> 1215
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1215
aguguggguua gugugaaaa 19

<210> 1216
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1216
uuuucacacu aaccacacu 19

<210> 1217
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1217
gugugguuag ugugaaaac 19

<210> 1218
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1218
guuuucacac uaaccacac 19

<210> 1219
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1219
gauggagggg aucccagug 19

<210> 1220
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1220
cacugggauc cccuccauc 19

<210> 1221
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1221
auggagggga ucccagugg 19

<210> 1222
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1222
ccacugggau ccccuccau 19

<210> 1223
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1223
cugcugaaga acuuccagg 19

<210> 1224
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1224
ccuggaaguu cuucagcag 19

<210> 1225
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1225
ugcugaagaa cuuccagga 19

<210> 1226
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1226
uccuggaagu ucuucagca 19

<210> 1227
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1227
gcugaagaac uuccaggac 19

<210> 1228
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1228
guccuggaag uucuucagc 19

<210> 1229
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1229
cugaagaacu uccaggaca 19

<210> 1230
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1230
uguccuggaa guucuucag 19

<210> 1231
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1231
ugaagaacuu ccaggacau 19

<210> 1232
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1232
auguccugga aguucuuca 19

<210> 1233
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1233
gaagaacuuc caggacauc 19

<210> 1234
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1234
gauguccugg aaguucuuc 19

<210> 1235
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1235
aagaacuucc aggacauca 19

<210> 1236

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1236
ugauguccug gaaguucuu 19

<210> 1237
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1237
agaacuucca ggacaucau 19

<210> 1238
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1238
augauguccu ggaaguucu 19

<210> 1239
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1239
gaacuuccag gacaucaug 19

<210> 1240
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1240
caugaugucc uggaaguuc 19

<210> 1241
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1241
aacuuccagg acaucaugc 19

<210> 1242
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1242
gcaugauguc cuggaaguu 19

<210> 1243
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1243
acuuccagga caucaugca 19

<210> 1244
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1244
ugcaugaugu ccuggaagu 19

<210> 1245
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1245
cuuccaggac aucaugcaa 19

<210> 1246
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1246
uugcaugaug uccuggaag 19

<210> 1247
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1247
uuccaggaca ucaugcaaa 19

<210> 1248
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1248
uuugcaugau guccuggaa 19

<210> 1249
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1249
uccaggacau caugcaaaa 19

<210> 1250
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 1250
uuuugcauga uguccugga 19

<210> 1251
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1251
ccaggacauc augcaaaag 19

<210> 1252
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1252
cuuuugcaug auguccugg 19

<210> 1253
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1253
caggacauca ugcaaaagc 19

<210> 1254
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1254
gcuuuugcau gauguccug 19

<210> 1255
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1255
aggacaucau gcaaaagca 19

<210> 1256
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1256
ugcuuuugca ugauguccu 19

<210> 1257
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1257
ggacaucaug caaaagcaa 19

<210> 1258
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1258
uugcuuuugc augaugucc 19

<210> 1259
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1259
gacaucaugc aaaagcaaa 19

<210> 1260
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1260
uuugcuuuug caugauguc 19

<210> 1261
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1261
acaucaugca aaagcaaag 19

<210> 1262
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1262
cuuugcuuuu gcaugaugu 19

<210> 1263
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1263
aucaugcaaa agcaaagac 19

<210> 1264
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1264
gucuuugcuu uugcaugau 19

<210> 1265
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1265
ucaugcaaaa gcaaagacc 19

<210> 1266
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1266
ggucuuugcu uuugcauga 19

<210> 1267
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1267
caugcaaaag caaagacca 19

<210> 1268
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1268
uggucuuugc uuuugcaug 19

<210> 1269
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1269
augcaaaagc aaagaccag 19

<210> 1270
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1270
cuggucuuug cuuuugcau 19

<210> 1271
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1271

ugcaaaagca aagaccaga 19

<210> 1272
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1272
ucuggucuuu gcuuuugca 19

<210> 1273
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1273
gcaaaagcaa agaccagaa 19

<210> 1274
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1274
uucuggucuu ugcuuuugc 19

<210> 1275
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1275
caaaagcaaa gaccagaaa 19

<210> 1276
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1276
uuucuggucu uugcuuuug 19

<210> 1277
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1277
aaaagcaaag accagaaag 19

<210> 1278
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1278
cuuucugguc uuugcuuuu 19

<210> 1279
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1279
aaagcaaaga ccagaaaga 19

<210> 1280
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1280
ucuuucuggu cuuugcuuu 19

<210> 1281
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1281
aagcaaagac cagaaagag 19

<210> 1282
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1282
cucuuucugg ucuuugcuu 19

<210> 1283
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1283
agcaaagacc agaaagagu 19

<210> 1284
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1284
acucuuucug gucuuugcu 19

<210> 1285
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1285
gcaaagacca gaaagagug 19

<210> 1286
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1286
cacucuuucu ggucuuugc 19

<210> 1287
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1287
aaagaccaga aagaguguc 19

<210> 1288
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1288
gacacucuuu cuggucuuu 19

<210> 1289
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1289
aagaccagaa agagugucu 19

<210> 1290
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1290
agacacucuu ucuggucuu 19

<210> 1291
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1291
agaccagaaa gagugucuc 19

<210> 1292
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1292
gagacacucu uucuggucu 19

<210> 1293
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1293
gaccagaaag agugucuca 19

<210> 1294
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1294
ugagacacuc uuucugguc 19

<210> 1295
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1295
accagaaaga gugucucau 19

<210> 1296
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1296
augagacacu cuuucuggu 19

<210> 1297
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1297
ccagaaagag ugucucauc 19

<210> 1298
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1298
gaugagacac ucuuucugg 19

<210> 1299
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1299
gaaagagugu cucaucuuc 19

<210> 1300

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1300
gaagaugaga cacucuuuc 19

<210> 1301
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1301
agagugucuc aucuucuuc 19

<210> 1302
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1302
gaagaagaug agacacucu 19

<210> 1303
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1303
gagugucuca ucuucuuca 19

<210> 1304
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1304
ugaagaagau gagacacuc 19

<210> 1305
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1305
agugucucau cuucuucaa 19

<210> 1306
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1306
uugaagaaga ugagacacu 19

<210> 1307
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1307
gugucucauc uucuucaag 19

<210> 1308
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1308
cuugaagaag augagacac 19

<210> 1309
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1309
ugucucaucu ucuucaaga 19

<210> 1310
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1310
ucuugaagaa gaugagaca 19

<210> 1311
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1311
gucucaucuu cuucaagau 19

<210> 1312
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1312
aucuugaaga agaugagac 19

<210> 1313
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1313
ucucaucuuc uucaagaua 19

<210> 1314
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 1314
uaucuugaag aagaugaga 19

<210> 1315
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1315
ucaucuucuu caagauaac 19

<210> 1316
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1316
guuaucuuga agaagauga 19

<210> 1317
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1317
caucuucuuc aagauaacu 19

<210> 1318
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1318
aguuaucuug aagaagaug 19

<210> 1319
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1319
aucuucuuca agauaacuu 19

<210> 1320
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1320
aaguuaucuu gaagaagau 19

<210> 1321
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1321
ucuucuucaa gauaacuug 19

<210> 1322
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1322
caaguuaucu ugaagaaga 19

<210> 1323
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1323
cuucuucaag auaacuugc 19

<210> 1324
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1324
gcaaguuauc uugaagaag 19

<210> 1325
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1325
uucuucaaga uaacuugcc 19

<210> 1326
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1326
ggcaaguuau cuugaagaa 19

<210> 1327
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1327
ucuucaagau aacuugcca 19

<210> 1328
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1328
uggcaaguua ucuugaaga 19

<210> 1329
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1329
cuucaagaua acuugccaa 19

<210> 1330
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1330
uuggcaaguu aucuugaag 19

<210> 1331
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1331
uucaagauaa cuugccaaa 19

<210> 1332
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1332
uuuggcaagu uaucuugaa 19

<210> 1333
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1333
ucaagauaac uugccaaaa 19

<210> 1334
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1334
uuuuggcaag uuaucuuga 19

<210> 1335
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1335

caagauaacu ugccaaaau 19

<210> 1336
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1336
auuuuggcaa guuaucuug 19

<210> 1337
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1337
aagauaacuu gccaaaauc 19

<210> 1338
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1338
gauuuuggca aguuaucuu 19

<210> 1339
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1339
agauaacuug ccaaaaucu 19

<210> 1340
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1340
agauuuuggc aaguuaucu 19

<210> 1341
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1341
gauaacuugc caaaaucug 19

<210> 1342
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1342
cagauuuugg caaguuauc 19

<210> 1343
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1343
auaacuugcc aaaaucugu 19

<210> 1344
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1344
acagauuuug gcaaguuau 19

<210> 1345
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1345
uaacuugcca aaaucuguu 19

<210> 1346
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1346
aacagauuuu ggcaaguua 19

<210> 1347
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1347
aacuugccaa aaucuguuu 19

<210> 1348
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1348
aaacagauuu uggcaaguu 19

<210> 1349
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1349
acuugccaaa aucuguuuc 19

<210> 1350
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1350
gaaacagauu uuggcaagu 19

<210> 1351
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1351
cuugccaaaa ucuguuucc 19

<210> 1352
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1352
ggaaacagau uuuggcaag 19

<210> 1353
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1353
uugccaaaau cuguuucca 19

<210> 1354
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1354
uggaaacaga uuuuggcaa 19

<210> 1355
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1355
ugccaaaauc uguuuccac 19

<210> 1356
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1356
guggaaacag auuuuggca 19

<210> 1357
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1357
gccaaaaucu guuuccacu 19

<210> 1358
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1358
aguggaaaca gauuuuggc 19

<210> 1359
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1359
ccaaaaucug uuuccacuu 19

<210> 1360
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1360
aaguggaaac agauuuugg 19

<210> 1361
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1361
caaaaucugu uuccacuuu 19

<210> 1362
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1362
aaaguggaaa cagauuuug 19

<210> 1363
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1363
aaaaucuguu uccacuuuu 19

<210> 1364

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1364
aaaaguggaa acagauuuu 19

<210> 1365
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1365
aaaucuguuu ccacuuuuc 19

<210> 1366
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1366
gaaaagugga aacagauuu 19

<210> 1367
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1367
aaucuguuuc cacuuuuca 19

<210> 1368
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1368
ugaaaagugg aaacagauu 19

<210> 1369
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1369
aucuguuucc acuuuucag 19

<210> 1370
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1370
cugaaaagug gaaacagau 19

<210> 1371
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1371
uguuuccacu uuucaguau 19

<210> 1372
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1372
auacugaaaa guggaaaca 19

<210> 1373
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1373
guuuccacuu uucaguaug 19

<210> 1374
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1374
cauacugaaa aguggaaac 19

<210> 1375
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1375
uuuccacuuu ucaguauga 19

<210> 1376
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1376
ucauacugaa aaguggaaa 19

<210> 1377
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1377
uuccacuuuu caguaugau 19

<210> 1378
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 1378
aucauacuga aaaguggaa 19

<210> 1379
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1379
uccacuuuuc aguaugauc 19

<210> 1380
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1380
gaucauacug aaaagugga 19

<210> 1381
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1381
ccacuuuuca guaugaucg 19

<210> 1382
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1382
cgaucauacu gaaaagugg 19

<210> 1383
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1383
uuuucaguau gaucguuuc 19

<210> 1384
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1384
gaaacgauca uacugaaaa 19

<210> 1385
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1385
caguaugauc guuucuuug 19

<210> 1386
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1386
caaagaaacg aucauacug 19

<210> 1387
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1387
aguaugaucg uuucuuuga 19

<210> 1388
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1388
ucaaagaaac gaucauacu 19

<210> 1389
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1389
guaugaucgu uucuuugag 19

<210> 1390
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1390
cucaaagaaa cgaucauac 19

<210> 1391
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1391
augaucguuu cuuugagaa 19

<210> 1392
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1392
uucucaaaga aacgaucau 19

<210> 1393
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1393
ugaucguuuc uuugagaaa 19

<210> 1394
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1394
uuucucaaag aaacgauca 19

<210> 1395
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1395
aucguuucuu ugagaaaaa 19

<210> 1396
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1396
uuuuucucaa agaaacgau 19

<210> 1397
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1397
ucguuucuuu gagaaaaaa 19

<210> 1398
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1398
uuuuuucuca aagaaacga 19

<210> 1399
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1399

cguuucuuug agaaaaaaa 19

<210> 1400
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1400
uuuuuuucuc aaagaaacg 19

<210> 1401
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1401
guuucuuuga gaaaaaaau 19

<210> 1402
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1402
auuuuuuucu caaagaaac 19

<210> 1403
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1403
uuucuuugag aaaaaaauu 19

<210> 1404
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1404
aauuuuuuuc ucaaagaaa 19

<210> 1405
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1405
uucuuugaga aaaaaauug 19

<210> 1406
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1406
caauuuuuuu cucaaagaa 19

<210> 1407
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1407
ucuuugagaa aaaaauuga 19

<210> 1408
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1408
ucaauuuuuu ucucaaaga 19

<210> 1409
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1409
cuuugagaaa aaaauugau 19

<210> 1410
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1410
aucaauuuuu uucucaaag 19

<210> 1411
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1411
uuugagaaaa aaauugaug 19

<210> 1412
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1412
caucaauuuu uuucucaaa 19

<210> 1413
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1413
uugagaaaaa aauugauga 19

<210> 1414
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1414
ucaucaauuu uuuucucaa 19

<210> 1415
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1415
ugagaaaaaa auugaugag 19

<210> 1416
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1416
cucaucaauu uuuuucuca 19

<210> 1417
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1417
gagaaaaaaa uugaugaga 19

<210> 1418
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1418
ucucaucaau uuuuuucuc 19

<210> 1419
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1419
agaaaaaaau ugaugagaa 19

<210> 1420
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1420
uucucaucaa uuuuuuucu 19

<210> 1421
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1421
gaaaaaaauu gaugagaaa 19

<210> 1422
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1422
uuucucauca auuuuuuuc 19

<210> 1423
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1423
aaaaaaauug augagaaaa 19

<210> 1424
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1424
uuuucucauc aauuuuuuu 19

<210> 1425
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1425
aaaaaauuga ugagaaaaa 19

<210> 1426
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1426
uuuuucucau caauuuuuu 19

<210> 1427
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1427
aaaaauugau gagaaaaag 19

<210> 1428

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1428
cuuuuucuca ucaauuuuu 19

<210> 1429
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1429
aaaauugaug agaaaaaga 19

<210> 1430
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1430
ucuuuuucuc aucaauuuu 19

<210> 1431
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1431
aaauugauga gaaaaagaa 19

<210> 1432
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1432
uucuuuuucu caucaauuu 19

<210> 1433
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1433
aauugaugag aaaaagaau 19

<210> 1434
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1434
auucuuuuuc ucaucaauu 19

<210> 1435
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1435
auugaugaga aaaagaaug 19

<210> 1436
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1436
cauucuuuuu cucaucaau 19

<210> 1437
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1437
uugaugagaa aaagaauga 19

<210> 1438
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1438
ucauucuuuu ucucaucaa 19

<210> 1439
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1439
ugaugagaaa aagaaugac 19

<210> 1440
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1440
gucauucuuu uucucauca 19

<210> 1441
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1441
gaugagaaaa agaaugacc 19

<210> 1442
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 1442
ggucauucuu uuucucauc 19

<210> 1443
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1443
augagaaaaa gaaugacca 19

<210> 1444
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1444
uggucauucu uuuucucau 19

<210> 1445
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1445
ugagaaaaag aaugaccac 19

<210> 1446
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1446
guggucauuc uuuuucuca 19

<210> 1447
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1447
gagaaaaaga augaccaca 19

<210> 1448
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1448
uguggucauu cuuuuucuc 19

<210> 1449
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1449
agaaaaagaa ugaccacac 19

<210> 1450
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1450
guguggucau ucuuuuucu 19

<210> 1451
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1451
gaaaaagaau gaccacacc 19

<210> 1452
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1452
gguguggguca uucuuuuuc 19

<210> 1453
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1453
aaaaagaaug accacaccu 19

<210> 1454
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1454
aggugugguc auucuuuuu 19

<210> 1455
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1455
aaaagaauga ccacaccua 19

<210> 1456
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1456
uaggugguggu cauucuuuu 19

<210> 1457
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1457
aaagaaugac cacaccuau 19

<210> 1458
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1458
auaggugugg ucauucuuu 19

<210> 1459
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1459
aagaaugacc acaccuauc 19

<210> 1460
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1460
gauaggugug gucauucuu 19

<210> 1461
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1461
agaaugacca caccuaucg 19

<210> 1462
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1462
cgauaggugu ggucauucu 19

<210> 1463
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1463

gaaugaccac accuaucga 19

<210> 1464
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1464
ucgauaggug uggucauuc 19

<210> 1465
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1465
aaugaccaca ccuaucgag 19

<210> 1466
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1466
cucgauaggu guggucauu 19

<210> 1467
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1467
augaccacac cuaucgagu 19

<210> 1468
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1468
acucgauagg uguggucau 19

<210> 1469
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1469
ccacaccuau cgaguuuuu 19

<210> 1470
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1470
aaaaacucga uaggugugg 19

<210> 1471
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1471
cacaccuauc gaguuuuua 19

<210> 1472
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1472
uaaaaacucg auaggugug 19

<210> 1473
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1473
acaccuaucg aguuuuuaa 19

<210> 1474
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1474
uuaaaaacuc gauaggugu 19

<210> 1475
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1475
caccuaucga guuuuuaaa 19

<210> 1476
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1476
uuuaaaaacu cgauaggug 19

<210> 1477
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1477
accuaucgag uuuuuaaaa 19

<210> 1478
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1478
uuuuaaaaac ucgauaggu 19

<210> 1479
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1479
ccuaucgagu uuuuaaaac 19

<210> 1480
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1480
guuuuaaaaa cucgauagg 19

<210> 1481
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1481
cuaucgaguu uuuaaaacu 19

<210> 1482
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1482
aguuuuaaaa acucgauag 19

<210> 1483
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1483
uaucgaguuu uuaaaacug 19

<210> 1484
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1484
caguuuuaaa aacucgaua 19

<210> 1485
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1485
aucgaguuuu uaaaacugu 19

<210> 1486
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1486
acaguuuuaa aaacucgau 19

<210> 1487
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1487
ucgaguuuuu aaaacugug 19

<210> 1488
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1488
cacaguuuua aaaacucga 19

<210> 1489
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1489
cgaguuuuua aaacuguga 19

<210> 1490
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1490
ucacaguuuu aaaaacucg 19

<210> 1491
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1491
gaguuuuuaa aacugugaa 19

<210> 1492

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1492
uucacaguuu uaaaaacuc 19

<210> 1493
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1493
aguuuuuaaa acugugaac 19

<210> 1494
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1494
guucacaguu uuaaaaacu 19

<210> 1495
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1495
guuuuuaaaa cugugaacc 19

<210> 1496
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1496
gguucacagu uuuaaaaac 19

<210> 1497
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1497
uuuuuaaaac ugugaaccg 19

<210> 1498
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1498
cgguucacag uuuuaaaaa 19

<210> 1499
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1499
uuuuaaaacu gugaaccgg 19

<210> 1500
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1500
ccgguucaca guuuuaaaa 19

<210> 1501
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1501
uuuaaaacug ugaaccggc 19

<210> 1502
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1502
gccgguucac aguuuuaaa 19

<210> 1503
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1503
uuaaaacugu gaaccggcg 19

<210> 1504
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1504
cgccgguuca caguuuuaa 19

<210> 1505
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1505
uaaaacugug aaccggcga 19

<210> 1506
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 1506
ucgccgguuc acaguuuua 19

<210> 1507
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1507
aaaacuguga accggcgag 19

<210> 1508
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1508
cucgccgguu cacaguuuu 19

<210> 1509
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1509
aaacugugaa ccggcgagc 19

<210> 1510
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1510
gcucgccggu ucacaguuu 19

<210> 1511
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1511
aacugugaac cggcgagca 19

<210> 1512
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1512
ugcucgccgg uucacaguu 19

<210> 1513
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1513
acugugaacc ggcgagcac 19

<210> 1514
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1514
gugcucgccg guucacagu 19

<210> 1515
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1515
cugugaaccg gcgagcaca 19

<210> 1516
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1516
ugugcucgcc gguucacag 19

<210> 1517
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1517
ugugaaccgg cgagcacac 19

<210> 1518
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1518
gugugcucgc cgguucaca 19

<210> 1519
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1519
gugaaccggc gagcacaca 19

<210> 1520
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1520
ugugugcucg ccgguucac 19

<210> 1521
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1521
ugaaccggcg agcacacau 19

<210> 1522
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1522
augugugcuc gccgguuca 19

<210> 1523
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1523
gaaccggcga gcacacauc 19

<210> 1524
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1524
gaugugugcu cgccgguuc 19

<210> 1525
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1525
aaccggcgag cacacaucu 19

<210> 1526
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1526
agaugugugc ucgccgguu 19

<210> 1527
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1527

accggcgagc acacaucuu 19

<210> 1528
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1528
aagaugugug cucgccggu 19

<210> 1529
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1529
ccggcgagca cacaucuuc 19

<210> 1530
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1530
gaagaugugu gcucgccgg 19

<210> 1531
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1531
cggcgagcac acaucuucc 19

<210> 1532
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1532
ggaagaugug ugcucgccg 19

<210> 1533
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1533
ggcgagcaca caucuuccc 19

<210> 1534
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1534
gggaagaugu gugcucgcc 19

<210> 1535
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1535
auggcagaug acuauucag 19

<210> 1536
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1536
cugaauaguc aucugccau 19

<210> 1537
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1537
ggcagaugac uauucagac 19

<210> 1538
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1538
gucugaauag ucaucugcc 19

<210> 1539
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1539
gcagaugacu auucagacu 19

<210> 1540
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1540
agucugaaua gucaucugc 19

<210> 1541
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1541
cagaugacua uucagacuc 19

<210> 1542
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1542
gagucugaau agucaucug 19

<210> 1543
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1543
agaugacuau ucagacucc 19

<210> 1544
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1544
ggagucugaa uagucaucu 19

<210> 1545
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1545
gaugacuauu cagacuccc 19

<210> 1546
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1546
gggagucuga auagucauc 19

<210> 1547
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1547
augacuauuc agacucccu 19

<210> 1548
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1548
agggagucug aauagucau 19

<210> 1549
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1549
ugacuauuca gacucccuc 19

<210> 1550
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1550
gagggagucu gaauaguca 19

<210> 1551
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1551
gacuauucag acucccuca 19

<210> 1552
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1552
ugagggaguc ugaauaguc 19

<210> 1553
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1553
acuauucaga cucccucau 19

<210> 1554
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1554
augagggagu cugaauagu 19

<210> 1555
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1555
cuauucagac ucccucauc 19

<210> 1556

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1556
gaugagggag ucugaauag 19

<210> 1557
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1557
uauucagacu cccucauca 19

<210> 1558
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1558
ugaugaggga gucugaaua 19

<210> 1559
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1559
auucagacuc ccucaucac 19

<210> 1560
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1560
gugaugaggg agucugaau 19

<210> 1561
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1561
uucagacucc cucaucacc 19

<210> 1562
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1562
ggugaugagg gagucugaa 19

<210> 1563
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1563
ucagacuccc ucaucacca 19

<210> 1564
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1564
uggugaugag ggagucuga 19

<210> 1565
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1565
cagacucccu caucaccaa 19

<210> 1566
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1566
uuggugauga gggagucug 19

<210> 1567
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1567
agacucccuc aucaccaaa 19

<210> 1568
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1568
uuuggugaug agggagucu 19

<210> 1569
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1569
gacucccuca ucaccaaaa 19

<210> 1570
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 1570
uuuuggugau gagggaguc 19

<210> 1571
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1571
acucccucau caccaaaaa 19

<210> 1572
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1572
uuuuugguga ugagggagu 19

<210> 1573
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1573
cucccucauc accaaaaag 19

<210> 1574
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1574
cuuuuuggug augagggag 19

<210> 1575
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1575
ucccucauca ccaaaaagc 19

<210> 1576
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1576
gcuuuuuggu gaugaggga 19

<210> 1577
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1577
cccucaucac caaaaagca 19

<210> 1578
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1578
ugcuuuuugg ugaugaggg 19

<210> 1579
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1579
gugucagucu ggugcagua 19

<210> 1580
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1580
uacugcacca gacugacac 19

<210> 1581
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1581
ugucagucug gugcaguaa 19

<210> 1582
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1582
uuacugcacc agacugaca 19

<210> 1583
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1583
gucagucugg ugcaguaau 19

<210> 1584
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1584
auuacugcac cagacugac 19

<210> 1585
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1585
ucagucuggu gcaguaaug 19

<210> 1586
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1586
cauuacugca ccagacuga 19

<210> 1587
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1587
cagucuggug caguaauga 19

<210> 1588
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1588
ucauuacugc accagacug 19

<210> 1589
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1589
agucuggugc aguaaugac 19

<210> 1590
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1590
gucauuacug caccagacu 19

<210> 1591
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1591

cuggugcagu aaugacuac 19

<210> 1592
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1592
guagucauua cugcaccag 19

<210> 1593
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1593
uggugcagua augacuacc 19

<210> 1594
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1594
gguagucauu acugcacca 19

<210> 1595
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1595
gugcaguaau gacuaccua 19

<210> 1596
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1596
uagguaguca uuacugcac 19

<210> 1597
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1597
ugcaguaaug acuaccuag 19

<210> 1598
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1598
cuagguaguc auuacugca 19

<210> 1599
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1599
gcaguaauga cuaccuagg 19

<210> 1600
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1600
ccuagguagu cauuacugc 19

<210> 1601
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1601
caguaaugac uaccuagga 19

<210> 1602
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1602
uccuagguag ucauuacug 19

<210> 1603
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1603
aguaaugacu accuaggaa 19

<210> 1604
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1604
uuccuaggua gucauuacu 19

<210> 1605
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1605
guaaugacua ccuaggaau 19

<210> 1606
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1606
auuccuaggu agucauuac 19

<210> 1607
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1607
uaaugacuac cuaggaaug 19

<210> 1608
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1608
cauuccuagg uagucauua 19

<210> 1609
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1609
aaugacuacc uaggaauga 19

<210> 1610
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1610
ucauuccuag guagucauu 19

<210> 1611
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1611
augacuaccu aggaaugag 19

<210> 1612
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1612
cucauuccua gguagucau 19

<210> 1613
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1613
ugacuaccua ggaaugagu 19

<210> 1614
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1614
acucauuccu agguaguca 19

<210> 1615
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1615
gacuaccuag gaaugaguc 19

<210> 1616
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1616
gacucauucc uagguaguc 19

<210> 1617
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1617
acuaccuagg aaugagucg 19

<210> 1618
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1618
cgacucauuc cuagguagu 19

<210> 1619
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1619
cuaccuagga augagucgc 19

<210> 1620

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1620
gcgacucauu ccuagguag 19

<210> 1621
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1621
uaccuaggaa ugagucgcc 19

<210> 1622
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1622
ggcgacucau uccuaggua 19

<210> 1623
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1623
accuaggaau gagucgcca 19

<210> 1624
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1624
uggcgacuca uuccuaggu 19

<210> 1625
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1625
ccuaggaaug agucgccac 19

<210> 1626
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1626
guggcgacuc auuccuagg 19

<210> 1627
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1627
cuaggaauga gucgccacc 19

<210> 1628
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1628
gguggcgacu cauuccuag 19

<210> 1629
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1629
uaggaaugag ucgccaccc 19

<210> 1630
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1630
ggguggcgac ucauuccua 19

<210> 1631
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1631
aggaaugagu cgccaccca 19

<210> 1632
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1632
uggguggcga cucauuccu 19

<210> 1633
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1633
ggaaugaguc gccacccac 19

<210> 1634
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 1634
guggguggcg acucauucc 19

<210> 1635
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1635
gaaugagucg ccacccacg 19

<210> 1636
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1636
cguggguggc gacucauuc 19

<210> 1637
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1637
aaugagucgc cacccacgg 19

<210> 1638
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1638
ccgugggugg cgacucauu 19

<210> 1639
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1639
augagucgcc acccacggg 19

<210> 1640
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1640
cccgugggug gcgacucau 19

<210> 1641
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1641
ugagucgcca cccacgggu 19

<210> 1642
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1642
acccgugggu ggcgacuca 19

<210> 1643
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1643
gagucgccac ccacgggug 19

<210> 1644
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1644
cacccguggg uggcgacuc 19

<210> 1645
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1645
agucgccacc cacgggugu 19

<210> 1646
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1646
acacccgugg guggcgacu 19

<210> 1647
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1647
gucgccaccc acgggugug 19

<210> 1648
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1648
cacacccgug gguggcgac 19

<210> 1649
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1649
ucgccaccca cggggugugu 19

<210> 1650
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1650
acacacccgu ggguggcga 19

<210> 1651
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1651
cgccacccac gggugugug 19

<210> 1652
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1652
cacacacccg uggguggcg 19

<210> 1653
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1653
gccacccacg ggugugugg 19

<210> 1654
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1654
ccacacaccc guggguggc 19

<210> 1655
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1655

ccacccacgg gugugguggg 19

<210> 1656
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1656
cccacacacc cgugggugg 19

<210> 1657
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1657
cacccacggg ugugugggg 19

<210> 1658
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1658
ccccacacac ccgugggug 19

<210> 1659
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1659
acccacgggu guguggggc 19

<210> 1660
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1660
gccccacaca cccgugggu 19

<210> 1661
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1661
cccacgggug ugugggggca 19

<210> 1662
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1662
ugccccacac acccguggg 19

<210> 1663
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1663
ccacgggugu gugggggcag 19

<210> 1664
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1664
cugccccaca cacccgugg 19

<210> 1665
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1665
cacgggugug uggggcagu 19

<210> 1666
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1666
acugccccac acacccgug 19

<210> 1667
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1667
acgggugugu ggggcaguu 19

<210> 1668
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1668
aacugcccca cacacccgu 19

<210> 1669
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1669
cgggugugug gggcaguua 19

<210> 1670
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1670
uaacugcccc acacacccg 19

<210> 1671
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1671
gggugugugg ggcaguuau 19

<210> 1672
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1672
auaacugccc cacacaccc 19

<210> 1673
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1673
ggugugуggg gcaguuaug 19

<210> 1674
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1674
cauaacugcc ccacacacc 19

<210> 1675
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1675
gugugugggg caguuaugg 19

<210> 1676
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1676
ccauaacugc cccacacac 19

<210> 1677
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1677
ugugugggggc aguuaugga 19

<210> 1678
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1678
uccauaacug ccccacaca 19

<210> 1679
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1679
gugugggggca guuauggac 19

<210> 1680
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1680
guccauaacu gccccacac 19

<210> 1681
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1681
gugggggcagu uauggacac 19

<210> 1682
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1682
guguccauaa cugccccac 19

<210> 1683
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1683
uggggcaguu auggacacu 19

<210> 1684

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1684
aguguccaua acugcccca 19

<210> 1685
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1685
gggcaguuau ggacacuuu 19

<210> 1686
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1686
aaagugucca uaacugccc 19

<210> 1687
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1687
ggcaguuaug gacacuuug 19

<210> 1688
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1688
caaagugucc auaacugcc 19

<210> 1689
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1689
gcaguuaugg acacuuuga 19

<210> 1690
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1690
ucaaaguguc cauaacugc 19

<210> 1691
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1691
caguuaugga cacuuugaa 19

<210> 1692
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1692
uucaaagugu ccauaacug 19

<210> 1693
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1693
aguuauggac acuuugaaa 19

<210> 1694
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1694
uuucaaagug uccauaacu 19

<210> 1695
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1695
guuauggaca cuuugaaac 19

<210> 1696
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1696
guuucaaagu guccauaac 19

<210> 1697
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1697
uuauggacac uuugaaaca 19

<210> 1698
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 1698
uguuucaaag uguccauaa 19

<210> 1699
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1699
uauggacacu uugaaacaa 19

<210> 1700
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1700
uuguuucaaa guguccaua 19

<210> 1701
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1701
auggacacuu ugaaacaac 19

<210> 1702
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1702
guuguuucaa aguguccau 19

<210> 1703
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1703
gacacuuuga aacaacaug 19

<210> 1704
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1704
cauguuguuu caaaguguc 19

<210> 1705
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1705
acacuuugaa acaacaugg 19

<210> 1706
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1706
ccauguuguu ucaaagugu 19

<210> 1707
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1707
cacuuugaaa caacauggu 19

<210> 1708
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1708
accauguugu uucaaagug 19

<210> 1709
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1709
acuuugaaac aacauggug 19

<210> 1710
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1710
caccauguug uuucaaagu 19

<210> 1711
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1711
cuuugaaaca acauggugc 19

<210> 1712
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1712
gcaccauguu guuucaaag 19

<210> 1713
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1713
uuugaaacaa cauggugcu 19

<210> 1714
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1714
agcaccaugu uguuucaaa 19

<210> 1715
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1715
uugaaacaac auggugcug 19

<210> 1716
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1716
cagcaccaug uuguuucaa 19

<210> 1717
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1717
ugaaacaaca uggugcugg 19

<210> 1718
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1718
ccagcaccau guuguuuca 19

<210> 1719
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1719

gaaacaacau ggugcuggg 19

<210> 1720
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1720
cccagcacca uguuguuuc 19

<210> 1721
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1721
aaacaacaug gugcugggg 19

<210> 1722
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1722
ccccagcacc auguuguuu 19

<210> 1723
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1723
aacaacaugg ugcuggggc 19

<210> 1724
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1724
gccccagcac cauguuguu 19

<210> 1725
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1725
acaacauggu gcuggggca 19

<210> 1726
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1726
ugccccagca ccauguugu 19

<210> 1727
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1727
caacauggug cuggggcag 19

<210> 1728
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1728
cugccccagc accauguug 19

<210> 1729
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1729
aacauggugc uggggcagg 19

<210> 1730
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1730
ccugccccag caccauguu 19

<210> 1731
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1731
acauggugcu ggggcaggu 19

<210> 1732
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1732
accugcccca gcaccaugu 19

<210> 1733
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1733
cauggugcug gggcaggug 19

<210> 1734
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1734
caccugcccc agcaccaug 19

<210> 1735
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1735
auggugcugg ggcaggugg 19

<210> 1736
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1736
ccaccugccc cagcaccau 19

<210> 1737
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1737
uggugcuggg gcagguggu 19

<210> 1738
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1738
accaccugcc ccagcacca 19

<210> 1739
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1739
ggugcugggg cagguggua 19

<210> 1740
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1740
uaccaccugc cccagcacc 19

<210> 1741
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1741
gugcuggggc aggugguac 19

<210> 1742
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1742
guaccaccug ccccagcac 19

<210> 1743
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1743
ugcuggggca ggugguacu 19

<210> 1744
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1744
aguaccaccu gccccagca 19

<210> 1745
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1745
gcuggggcag gugguacua 19

<210> 1746
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1746
uaguaccacc ugccccagc 19

<210> 1747
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1747
cuggggcagg ugguacuag 19

<210> 1748

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1748
cuaguaccac cugccccag 19

<210> 1749
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1749
uggggcaggu gguacuaga 19

<210> 1750
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1750
ucuaguacca ccugcccca 19

<210> 1751
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1751
gcagguggua cuagaaaua 19

<210> 1752
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1752
uauuucuagu accaccugc 19

<210> 1753
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1753
caggugguac uagaaauau 19

<210> 1754
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1754
auauuucuag uaccaccug 19

<210> 1755
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1755
aggugguacu agaaauauu 19

<210> 1756
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1756
aauauuucua guaccaccu 19

<210> 1757
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1757
ggugguacua gaaauauuu 19

<210> 1758
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1758
aaauauuucu aguaccacc 19

<210> 1759
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1759
gugguacuag aaauauuuc 19

<210> 1760
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1760
gaaauauuuc uaguaccac 19

<210> 1761
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1761
ugguacuaga aauauuucu 19

<210> 1762
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 1762
agaaauauuu cuaguacca 19

<210> 1763
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1763
gguacuagaa auauuucug 19

<210> 1764
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1764
cagaaauauu ucuaguacc 19

<210> 1765
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1765
guacuagaaa uauuucugg 19

<210> 1766
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1766
ccagaaauau uucuaguac 19

<210> 1767
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1767
uacuagaaau auuucugga 19

<210> 1768
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1768
uccagaaaua uuucuagua 19

<210> 1769
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1769
acuagaaaua uuucuggaa 19

<210> 1770
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1770
uuccagaaau auuucuagu 19

<210> 1771
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1771
cuagaaauau uucuggaac 19

<210> 1772
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1772
guuccagaaa uauuucuag 19

<210> 1773
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1773
uagaaauauu ucuggaacu 19

<210> 1774
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1774
aguuccagaa auauuucua 19

<210> 1775
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1775
agaaauauuu cuggaacua 19

<210> 1776
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1776
uaguuccaga aauauuucu 19

<210> 1777
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1777
gaaauauuuc uggaacuag 19

<210> 1778
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1778
cuaguuccag aaauauuuc 19

<210> 1779
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1779
aaauauuucu ggaacuagu 19

<210> 1780
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1780
acuaguucca gaaauauuu 19

<210> 1781
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1781
aauauuucug gaacuagua 19

<210> 1782
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1782
uacuaguucc agaaauauu 19

<210> 1783
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1783

uauuucugga acuaguaaa 19

<210> 1784
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1784
uuuacuaguu ccagaaaua 19

<210> 1785
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1785
uucuggaacu aguaaauuc 19

<210> 1786
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1786
gaauuuacua guuccagaa 19

<210> 1787
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1787
ucuggaacua guaaauucc 19

<210> 1788
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1788
ggaauuuacu aguuccaga 19

<210> 1789
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1789
uggaacuagu aaauuccau 19

<210> 1790
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1790
auggaauuua cuaguucca 19

<210> 1791
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1791
ggaacuagua aauuccaug 19

<210> 1792
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1792
cauggaauuu acuaguucc 19

<210> 1793
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1793
aacuaguaaa uuccaugug 19

<210> 1794
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1794
cacauggaau uuacuaguu 19

<210> 1795
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1795
acuaguaaau uccaugugg 19

<210> 1796
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1796
ccacauggaa uuuacuagu 19

<210> 1797
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1797
cuaguaaauu ccaugugga 19

<210> 1798
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1798
uccacaugga auuuacuag 19

<210> 1799
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1799
uaguaaauuc cauguggac 19

<210> 1800
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1800
guccacaugg aauuuacua 19

<210> 1801
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1801
aguaaauucc auguggacu 19

<210> 1802
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1802
aguccacaug gaauuuacu 19

<210> 1803
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1803
guaaauucca uguggacuu 19

<210> 1804
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1804
aaguccacau ggaauuuac 19

<210> 1805
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1805
uaaauuccau guggacuua 19

<210> 1806
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1806
uaaguccaca uggaauuua 19

<210> 1807
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1807
aaauuccaug uggacuuag 19

<210> 1808
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1808
cuaaguccac auggaauuu 19

<210> 1809
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1809
aauuccaugu ggacuuaga 19

<210> 1810
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1810
ucuaagucca cauggaauu 19

<210> 1811
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1811
auuccaugug gacuuagag 19

<210> 1812

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1812
cucuaagucc acauggaau 19

<210> 1813
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1813
uuccaugugg acuuagagc 19

<210> 1814
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1814
gcucuaaguc cacauggaa 19

<210> 1815
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1815
ggagcuggca gaccuccau 19

<210> 1816
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1816
auggaggucu gccagcucc 19

<210> 1817
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1817
gagcuggcag accuccaug 19

<210> 1818
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1818
cauggagguc ugccagcuc 19

<210> 1819
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1819
agcuggcaga ccuccaugg 19

<210> 1820
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1820
ccauggaggu cugccagcu 19

<210> 1821
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1821
gcuggcagac cuccauggg 19

<210> 1822
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1822
cccauggagg ucugccagc 19

<210> 1823
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1823
cuggcagacc uccauggga 19

<210> 1824
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1824
ucccauggag gucugccag 19

<210> 1825
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1825
uggcagaccu ccaugggaa 19

<210> 1826
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 1826
uucccaugga ggucugcca 19

<210> 1827
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1827
ggcagaccuc caugggaaa 19

<210> 1828
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1828
uuucccaugg aggucugcc 19

<210> 1829
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1829
gcagaccucc augggaaag 19

<210> 1830
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1830
cuuucccaug gaggucugc 19

<210> 1831
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1831
cagaccucca ugggaaaga 19

<210> 1832
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1832
ucuuucccau ggaggucug 19

<210> 1833
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1833
agaccuccau gggaaagau 19

<210> 1834
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1834
aucuuuccca uggaggucu 19

<210> 1835
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1835
gaccuccaug ggaaagaug 19

<210> 1836
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1836
caucuuuccc auggagguc 19

<210> 1837
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1837
accuccaugg gaaagaugc 19

<210> 1838
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1838
gcaucuuucc cauggaggu 19

<210> 1839
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1839
cacucuuguu uuccucgug 19

<210> 1840
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1840
cacgaggaaa acaagagug 19

<210> 1841
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1841
acucuuguuu uccucgugc 19

<210> 1842
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1842
gcacgaggaa aacaagagu 19

<210> 1843
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1843
cucuuguuuu ccucgugcu 19

<210> 1844
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1844
agcacgagga aaacaagag 19

<210> 1845
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1845
ucuuguuuuc cucgugcuu 19

<210> 1846
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1846
aagcacgagg aaaacaaga 19

<210> 1847
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1847

uuguuuuccu cgugcuuug 19

<210> 1848
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1848
caaagcacga ggaaaacaa 19

<210> 1849
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1849
uguuuuccuc gugcuuugu 19

<210> 1850
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1850
acaaagcacg aggaaaaca 19

<210> 1851
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1851
guuuuccucg ugcuuugug 19

<210> 1852
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1852
cacaaagcac gaggaaaac 19

<210> 1853
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1853
uuuuccucgu gcuuugugg 19

<210> 1854
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1854
ccacaaagca cgaggaaaa 19

<210> 1855
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1855
uuuccucgug cuuuguggc 19

<210> 1856
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1856
gccacaaagc acgaggaaa 19

<210> 1857
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1857
uuccucgugc uuuguggcc 19

<210> 1858
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1858
ggccacaaag cacgaggaa 19

<210> 1859
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1859
uccucgugcu uuguggcca 19

<210> 1860
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1860
uggccacaaa gcacgagga 19

<210> 1861
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1861
ccucgugcuu uguggccaa 19

<210> 1862
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1862
uuggccacaa agcacgagg 19

<210> 1863
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1863
cucgugcuuu guggccaau 19

<210> 1864
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1864
auuggccaca aagcacgag 19

<210> 1865
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1865
ucgugcuuug uggccaaug 19

<210> 1866
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1866
cauuggccac aaagcacga 19

<210> 1867
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1867
cgugcuuugu ggccaauga 19

<210> 1868
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1868
ucauuggcca caaagcacg 19

<210> 1869
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1869
gugcuuugug gccaaugac 19

<210> 1870
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1870
gucauuggcc acaaagcac 19

<210> 1871
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1871
ugcuuugugg ccaaugacu 19

<210> 1872
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1872
agucauuggc cacaaagca 19

<210> 1873
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1873
gcuuuguggc caaugacuc 19

<210> 1874
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1874
gagucauugg ccacaaagc 19

<210> 1875
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1875
cuuuguggcc aaugacuca 19

<210> 1876

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1876
ugagucauug gccacaaag 19

<210> 1877
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1877
uuuguggcca augacucaa 19

<210> 1878
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1878
uugagucauu ggccacaaa 19

<210> 1879
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1879
uuguggccaa ugacucaac 19

<210> 1880
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1880
guugagucau uggccacaa 19

<210> 1881
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1881
uguggccaau gacucaacc 19

<210> 1882
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1882
gguugaguca uuggccaca 19

<210> 1883
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1883
guggccaaug acucaaccc 19

<210> 1884
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1884
ggguugaguc auuggccac 19

<210> 1885
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1885
uggccaauga cucaacccu 19

<210> 1886
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1886
aggguugagu cauuggcca 19

<210> 1887
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1887
ggccaaugac ucaacccuc 19

<210> 1888
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1888
gaggguugag ucauuggcc 19

<210> 1889
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1889
gccaaugacu caacccucu 19

<210> 1890
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 1890
agaggguuga gucauuggc 19

<210> 1891
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1891
ccaaugacuc aacccucuu 19

<210> 1892
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1892
aagaggguug agucauugg 19

<210> 1893
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1893
caaugacuca acccucuuc 19

<210> 1894
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1894
gaagaggguu gagucauug 19

<210> 1895
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1895
aaugacucaa cccucuuca 19

<210> 1896
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1896
ugaagagggu ugagucauu 19

<210> 1897
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1897
augacucaac ccucuucac 19

<210> 1898
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1898
gugaagaggg uugagucau 19

<210> 1899
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1899
ugacucaacc cucuucacc 19

<210> 1900
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1900
ggugaagagg guugaguca 19

<210> 1901
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1901
gacucaaccc ucuucaccc 19

<210> 1902
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1902
gggugaagag gguugaguc 19

<210> 1903
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1903
acucaacccu cuucacccu 19

<210> 1904
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1904
agggugaaga ggguugagu 19

<210> 1905
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1905
cucaacccuc uucacccug 19

<210> 1906
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1906
cagggugaag aggguugag 19

<210> 1907
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1907
ucaacccucu ucacccugg 19

<210> 1908
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1908
ccagggugaa gaggguuga 19

<210> 1909
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1909
caacccucuu cacccuggc 19

<210> 1910
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1910
gccaggguga agaggguug 19

<210> 1911
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1911

aacccucuuc acccuggcu 19

<210> 1912
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1912
agccagggug aagaggguu 19

<210> 1913
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1913
acccucuuca cccuggcua 19

<210> 1914
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1914
uagccagggu gaagagggu 19

<210> 1915
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1915
cccucuucac ccuggcuaa 19

<210> 1916
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1916
uuagccaggg ugaagaggg 19

<210> 1917
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1917
ccucuucacc cuggcuaag 19

<210> 1918
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1918
cuuagccagg gugaagagg 19

<210> 1919
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1919
cuucacccug gcuaagaug 19

<210> 1920
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1920
caucuuagcc agggugaag 19

<210> 1921
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1921
uucacccugg cuaagauga 19

<210> 1922
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1922
ucaucuuagc cagggugaa 19

<210> 1923
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1923
cacccuggcu aagaugaug 19

<210> 1924
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1924
caucaucuua gccagggug 19

<210> 1925
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1925
acccuggcua agaugaugc 19

<210> 1926
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1926
gcaucaucuu agccagggu 19

<210> 1927
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1927
cccuggcuaa gaugaugcc 19

<210> 1928
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1928
ggcaucaucu uagccaggg 19

<210> 1929
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1929
ccuggcuaag augaugcca 19

<210> 1930
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1930
uggcaucauc uuagccagg 19

<210> 1931
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1931
cuggcuaaga ugaugccag 19

<210> 1932
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1932
cuggcaucau cuuagccag 19

<210> 1933
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1933
uggcuaagau gaugccagg 19

<210> 1934
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1934
ccuggcauca ucuuagcca 19

<210> 1935
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1935
ggcuaagaug augccaggc 19

<210> 1936
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1936
gccuggcauc aucuuagcc 19

<210> 1937
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1937
gcuaagauga ugccaggcu 19

<210> 1938
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1938
agccuggcau caucuuagc 19

<210> 1939
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1939
cuaagaugau gccaggcug 19

<210> 1940

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1940
cagccuggca ucaucuuag 19

<210> 1941
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1941
uaagaugaug ccaggcugu 19

<210> 1942
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1942
acagccuggc aucaucuua 19

<210> 1943
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1943
aagaugaugc caggcugug 19

<210> 1944
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1944
cacagccugg caucaucuu 19

<210> 1945
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1945
agaugaugcc aggcuguga 19

<210> 1946
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1946
ucacagccug gcaucaucu 19

<210> 1947
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1947
gaugaugcca ggcugugag 19

<210> 1948
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1948
cucacagccu ggcaucauc 19

<210> 1949
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1949
augaugccag gcugugaga 19

<210> 1950
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1950
ucucacagcc uggcaucau 19

<210> 1951
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1951
ugaugccagg cugugagau 19

<210> 1952
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1952
aucucacagc cuggcauca 19

<210> 1953
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1953
augccaggcu gugagauuu 19

<210> 1954
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 1954
aaaucucaca gccuggcau 19

<210> 1955
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1955
ugccaggcug ugagauuua 19

<210> 1956
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1956
uaaaucucac agccuggca 19

<210> 1957
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1957
gccaggcugu gagauuuac 19

<210> 1958
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1958
guaaaucuca cagccuggc 19

<210> 1959
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1959
ccaggcugug agauuuacu 19

<210> 1960
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1960
aguaaaucuc acagccugg 19

<210> 1961
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1961
caggcuguga gauuuacuc 19

<210> 1962
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1962
gaguaaaucu cacagccug 19

<210> 1963
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1963
aggcugugag auuuacucu 19

<210> 1964
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1964
agaguaaauc ucacagccu 19

<210> 1965
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1965
ggcugugaga uuuacucug 19

<210> 1966
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1966
cagaguaaau cucacagcc 19

<210> 1967
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1967
gcugugagau uuacucuga 19

<210> 1968
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1968
ucagaguaaa ucucacagc 19

<210> 1969
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1969
gugagauuua cucugauuc 19

<210> 1970
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1970
gaaucagagu aaaucucac 19

<210> 1971
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1971
ugagauuuac ucugauucu 19

<210> 1972
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1972
agaaucagag uaaaucuca 19

<210> 1973
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1973
gagauuuacu cugauucug 19

<210> 1974
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1974
cagaaucaga guaaaucuc 19

<210> 1975
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1975

agauuuacuc ugauucugg 19

<210> 1976
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1976
ccagaaucag aguaaaucu 19

<210> 1977
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1977
gauuuacucu gauucuggg 19

<210> 1978
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1978
cccagaauca gaguaaauc 19

<210> 1979
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1979
auuuacucug auucuggga 19

<210> 1980
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1980
ucccagaauc agaguaaau 19

<210> 1981
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1981
uuuacucuga uucugggaa 19

<210> 1982
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1982
uucccagaau cagaguaaa 19

<210> 1983
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1983
uuacucugau ucugggaac 19

<210> 1984
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1984
guucccagaa ucagaguaa 19

<210> 1985
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1985
uacucugauu cugggaacc 19

<210> 1986
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1986
gguucccaga aucagagua 19

<210> 1987
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1987
acucugauuc ugggaacca 19

<210> 1988
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1988
ugguucccag aaucagagu 19

<210> 1989
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1989
cucugauucu gggaaccau 19

<210> 1990
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1990
augguuccca gaaucagag 19

<210> 1991
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1991
ucugauucug ggaaccaug 19

<210> 1992
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1992
caugguuccc agaaucaga 19

<210> 1993
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1993
cugauucugg gaaccaugc 19

<210> 1994
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1994
gcaugguucc cagaaucag 19

<210> 1995
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1995
ugauucuggg aaccaugcc 19

<210> 1996
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1996
ggcaugguuc ccagaauca 19

<210> 1997
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1997
gauucuggga accaugccu 19

<210> 1998
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1998
aggcaugguu cccagaauc 19

<210> 1999
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 1999
auucugggaa ccaugccuc 19

<210> 2000
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2000
gaggcauggu ucccagaau 19

<210> 2001
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2001
uucugggaac caugccucc 19

<210> 2002
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2002
ggaggcaugg uucccagaa 19

<210> 2003
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2003
ucugggaacc augccucca 19

<210> 2004

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2004
uggaggcaug guucccaga 19

<210> 2005
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2005
cugggaacca ugccuccau 19

<210> 2006
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2006
auggaggcau gguucccag 19

<210> 2007
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2007
ugggaaccau gccuccaug 19

<210> 2008
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2008
cauggaggca ugguuccca 19

<210> 2009
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2009
gggaaccaug ccuccauga 19

<210> 2010
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2010
ucauggaggc augguuccc 19

<210> 2011
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2011
gaaccaugcc uccaugauc 19

<210> 2012
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2012
gaucauggag gcaugguuc 19

<210> 2013
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2013
aaccaugccu ccaugaucc 19

<210> 2014
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2014
ggaucaugga ggcaugguu 19

<210> 2015
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2015
accaugccuc caugaucca 19

<210> 2016
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2016
uggaucaugg aggcauggu 19

<210> 2017
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2017
ccaugccucc augauccaa 19

<210> 2018
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 2018
uuggaucaug gaggcaugg 19

<210> 2019
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2019
caugccucca ugauccaag 19

<210> 2020
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2020
cuuggaucau ggaggcaug 19

<210> 2021
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2021
augccuccau gauccaagg 19

<210> 2022
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2022
ccuuggauca uggaggcau 19

<210> 2023
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2023
ugccuccaug auccaaggg 19

<210> 2024
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2024
cccuuggauc auggaggca 19

<210> 2025
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2025
uccaugaucc aagggauuc 19

<210> 2026
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2026
gaaucccuug gaucaugga 19

<210> 2027
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2027
ccaugaucca agggauucg 19

<210> 2028
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2028
cgaaucccuu ggaucaugg 19

<210> 2029
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2029
caugauccaa gggauucga 19

<210> 2030
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2030
ucgaaucccu uggaucaug 19

<210> 2031
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2031
augauccaag ggauucgaa 19

<210> 2032
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2032
uucgaauccc uuggaucau 19

<210> 2033
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2033
ugauccaagg gauucgaaa 19

<210> 2034
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2034
uuucgaaucc cuuggauca 19

<210> 2035
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2035
gauccaaggg auucgaaac 19

<210> 2036
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2036
guuucgaauc ccuuggauc 19

<210> 2037
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2037
uccaagggau ucgaaacag 19

<210> 2038
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2038
cuguuucgaa ucccuugga 19

<210> 2039
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2039

ccaagggauu cgaaacagc 19

<210> 2040
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2040
gcuguuucga aucccuugg 19

<210> 2041
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2041
caagggauuc gaaacagcc 19

<210> 2042
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2042
ggcuguuucg aaucccuug 19

<210> 2043
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2043
aagggauucg aaacagccg 19

<210> 2044
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2044
cggcuguuuc gaaucccuu 19

<210> 2045
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2045
agggauucga aacagccga 19

<210> 2046
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2046
ucggcuguuu cgaaucccu 19

<210> 2047
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2047
gggauucgaa acagccgag 19

<210> 2048
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2048
cucggcuguu ucgaauccc 19

<210> 2049
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2049
ggauucgaaa cagccgagu 19

<210> 2050
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2050
acucggcugu uucgaaucc 19

<210> 2051
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2051
gauucgaaac agccgagug 19

<210> 2052
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2052
cacucggcug uuucgaauc 19

<210> 2053
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2053
auucgaaaca gccgagugc 19

<210> 2054
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2054
gcacucggcu guuucgaau 19

<210> 2055
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2055
uucgaaacag ccgagugcc 19

<210> 2056
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2056
ggcacucggc uguuucgaa 19

<210> 2057
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2057
ucgaaacagc cgagugcca 19

<210> 2058
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2058
uggcacucgg cuguuucga 19

<210> 2059
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2059
cgaaacagcc gagugccaa 19

<210> 2060
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2060
uuggcacucg gcuguuucg 19

<210> 2061
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2061
gaaacagccg agugccaaa 19

<210> 2062
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2062
uuuggcacuc ggcuguuuc 19

<210> 2063
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2063
aaacagccga gugccaaag 19

<210> 2064
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2064
cuuuggcacu cggcuguuu 19

<210> 2065
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2065
aacagccgag ugccaaagu 19

<210> 2066
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2066
acuuuggcac ucggcuguu 19

<210> 2067
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2067
acagccgagu gccaaagua 19

<210> 2068

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2068
uacuuuggca cucggcugu 19

<210> 2069
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2069
cagccgagug ccaaaguac 19

<210> 2070
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2070
guacuuuggc acucggcug 19

<210> 2071
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2071
gccgagugcc aaaguacau 19

<210> 2072
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2072
auguacuuug gcacucggc 19

<210> 2073
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2073
ccgagugcca aaguacauc 19

<210> 2074
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2074
gauguacuuu ggcacucgg 19

<210> 2075
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2075
cgagugccaa aguacaucu 19

<210> 2076
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2076
agauguacuu uggcacucg 19

<210> 2077
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2077
gagugccaaa guacaucuu 19

<210> 2078
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2078
aagauguacu uuggcacuc 19

<210> 2079
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2079
agugccaaag uacaucuuc 19

<210> 2080
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2080
gaagauguac uuuggcacu 19

<210> 2081
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2081
gugccaaagu acaucuucc 19

<210> 2082
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 2082
ggaagaugua cuuuggcac 19

<210> 2083
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2083
ugccaaagua caucuuccg 19

<210> 2084
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2084
cggaagaugu acuuuggca 19

<210> 2085
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2085
gccaaaguac aucuuccgc 19

<210> 2086
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2086
gcggaagaug uacuuuggc 19

<210> 2087
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2087
ccaaaguaca ucuuccgcc 19

<210> 2088
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2088
ggcggaagau guacuuugg 19

<210> 2089
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2089
caaaguacau cuuccgcca 19

<210> 2090
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2090
uggcggaaga uguacuuug 19

<210> 2091
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2091
aaaguacauc uuccgccac 19

<210> 2092
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2092
guggcggaag auguacuuu 19

<210> 2093
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2093
aaguacaucu uccgccaca 19

<210> 2094
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2094
uguggcggaa gauguacuu 19

<210> 2095
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2095
aguacaucuu ccgccacaa 19

<210> 2096
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2096
uuguggcgga agauguacu 19

<210> 2097
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2097
guacaucuuc cgccacaau 19

<210> 2098
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2098
auuguggcgg aagauguac 19

<210> 2099
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2099
uacaucuucc gccacaaug 19

<210> 2100
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2100
cauuguggcg gaagaugua 19

<210> 2101
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2101
acaucuuccg ccacaauga 19

<210> 2102
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2102
ucauuguggc ggaagaugu 19

<210> 2103
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2103

caucuuccgc cacaaugau 19

<210> 2104
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2104
aucauugugg cggaagaug 19

<210> 2105
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2105
aucuuccgcc acaaugaug 19

<210> 2106
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2106
caucauugug gcggaagau 19

<210> 2107
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2107
ucuuccgcca caaugaugu 19

<210> 2108
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2108
acaucauugu ggcggaaga 19

<210> 2109
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2109
cuuccgccac aaugauguc 19

<210> 2110
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2110
gacaucauug uggcggaag 19

<210> 2111
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2111
uuccgccaca augauguca 19

<210> 2112
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2112
ugacaucauu guggcggaa 19

<210> 2113
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2113
uccgccacaa ugaugucag 19

<210> 2114
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2114
cugacaucau uguggcgga 19

<210> 2115
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2115
ccgccacaau gaugucagc 19

<210> 2116
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2116
gcugacauca uuguggcgg 19

<210> 2117
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2117
cgccacaaug augucagcc 19

<210> 2118
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2118
ggcugacauc auuguggcg 19

<210> 2119
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2119
gccacaauga ugucagcca 19

<210> 2120
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2120
uggcugacau cauuguggc 19

<210> 2121
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2121
cucagagaac ugcugcaaa 19

<210> 2122
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2122
uuugcagcag uucucugag 19

<210> 2123
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2123
ucagagaacu gcugcaaag 19

<210> 2124
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2124
cuuugcagca guucucuga 19

<210> 2125
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2125
cagagaacug cugcaaaga 19

<210> 2126
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2126
ucuuugcagc aguucucug 19

<210> 2127
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2127
agagaacugc ugcaaagau 19

<210> 2128
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2128
aucuuugcag caguucucu 19

<210> 2129
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2129
gagaacugcu gcaaagauc 19

<210> 2130
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2130
gaucuuugca gcaguucuc 19

<210> 2131
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2131
agaacugcug caaagaucu 19

<210> 2132

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2132
agaucuuugc agcaguucu 19

<210> 2133
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2133
gaacugcugc aaagaucug 19

<210> 2134
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2134
cagaucuuug cagcaguuc 19

<210> 2135
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2135
aacugcugca aagaucuga 19

<210> 2136
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2136
ucagaucuuu gcagcaguu 19

<210> 2137
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2137
acugcugcaa agaucugac 19

<210> 2138
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2138
gucagaucuu ugcagcagu 19

<210> 2139
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2139
cugcugcaaa gaucugacc 19

<210> 2140
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2140
ggucagaucu uugcagcag 19

<210> 2141
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2141
ugcugcaaag aucugaccc 19

<210> 2142
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2142
gggucagauc uuugcagca 19

<210> 2143
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2143
ucagucccca agauugugg 19

<210> 2144
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2144
ccacaaucuu ggggacuga 19

<210> 2145
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2145
caguccccaa gauuguggc 19

<210> 2146
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 2146
gccacaaucu uggggacug 19

<210> 2147
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2147
agucccccaag auuguggca 19

<210> 2148
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2148
ugccacaauc uuggggacu 19

<210> 2149
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2149
uccccaagau uguggcauu 19

<210> 2150
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2150
aaugccacaa ucuuggggga 19

<210> 2151
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2151
ccccaagauu guggcauuu 19

<210> 2152
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2152
aaaugccaca aucuuggggg 19

<210> 2153
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2153
cccaagauug uggcauuug 19

<210> 2154
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2154
caaaugccac aaucuuggg 19

<210> 2155
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2155
ccaagauugu ggcauuuga 19

<210> 2156
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2156
ucaaaugcca caaucuugg 19

<210> 2157
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2157
caagauugug gcauuugaa 19

<210> 2158
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2158
uucaaaugcc acaaucuug 19

<210> 2159
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2159
aagauugugg cauuugaaa 19

<210> 2160
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2160
uuucaaaugc cacaaucuu 19

<210> 2161
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2161
agauuguggc auuugaaac 19

<210> 2162
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2162
guuucaaaug ccacaaucu 19

<210> 2163
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2163
gauuguggca uuugaaacu 19

<210> 2164
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2164
aguuucaaau gccacaauc 19

<210> 2165
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2165
auuguggcau uugaaacug 19

<210> 2166
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2166
caguuucaaa ugccacaau 19

<210> 2167
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2167

uuguggcauu ugaaacugu 19

<210> 2168
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2168
acaguuucaa augccacaa 19

<210> 2169
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2169
uguggcauuu gaaacuguc 19

<210> 2170
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2170
gacaguuuca aaugccaca 19

<210> 2171
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2171
guggcauuug aaacugucc 19

<210> 2172
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2172
ggacaguuuc aaaugccac 19

<210> 2173
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2173
uggcauuuga aacugucca 19

<210> 2174
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2174
uggacaguuu caaaugcca 19

<210> 2175
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2175
ggcauuugaa acuguccau 19

<210> 2176
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2176
auggacaguu ucaaaugcc 19

<210> 2177
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2177
gcauuugaaa cuguccauu 19

<210> 2178
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2178
aauggacagu uucaaaugc 19

<210> 2179
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2179
cauuugaaac uguccauuc 19

<210> 2180
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2180
gaauggacag uuucaaaug 19

<210> 2181
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2181
auuugaaacu guccauuca 19

<210> 2182
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2182
ugaauggaca guuucaaau 19

<210> 2183
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2183
uugaaacugu ccauucaau 19

<210> 2184
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2184
auugaaugga caguuucaa 19

<210> 2185
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2185
ugaaacuguc cauucaaug 19

<210> 2186
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2186
cauugaaugg acaguuuca 19

<210> 2187
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2187
gaaacugucc auucaaugg 19

<210> 2188
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2188
ccauugaaug gacaguuuc 19

<210> 2189
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2189
aaacugucca uucaaugga 19

<210> 2190
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2190
uccauugaau ggacaguuu 19

<210> 2191
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2191
aacuguccau ucaauggau 19

<210> 2192
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2192
auccauugaa uggacaguu 19

<210> 2193
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2193
acuguccauu caauggaug 19

<210> 2194
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2194
cauccauuga auggacagu 19

<210> 2195
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2195
cuguccauuc aauggaugg 19

<210> 2196

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2196
ccauccauug aauggacag 19

<210> 2197
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2197
uguccauuca auggauggg 19

<210> 2198
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2198
cccauccauu gaauggaca 19

<210> 2199
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2199
guccauucaa uggaugggg 19

<210> 2200
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2200
ccccauccau ugaauggac 19

<210> 2201
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2201
uccauucaau ggauggggc 19

<210> 2202
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2202
gccccaucca uugaaugga 19

<210> 2203
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2203
gugugcccac uggaagagc 19

<210> 2204
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2204
gcucuuccag ugggcacac 19

<210> 2205
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2205
ugugcccacu ggaagagcu 19

<210> 2206
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2206
agcucuucca gugggcaca 19

<210> 2207
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2207
gugcccacug gaagagcug 19

<210> 2208
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2208
cagcucuucc agugggcac 19

<210> 2209
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2209
ugcccacugg aagagcugu 19

<210> 2210
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 2210
acagcucuuc cagugggca 19

<210> 2211
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2211
gcccacugga agagcugug 19

<210> 2212
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2212
cacagcucuu ccagugggc 19

<210> 2213
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2213
cccacuggaa gagcugugu 19

<210> 2214
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2214
acacagcucu uccaguggg 19

<210> 2215
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2215
ccacuggaag agcugugug 19

<210> 2216
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2216
cacacagcuc uuccagugg 19

<210> 2217
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2217
cacuggaaga gcuguguga 19

<210> 2218
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2218
ucacacagcu cuuccagug 19

<210> 2219
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2219
acuggaagag cugugugau 19

<210> 2220
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2220
aucacacagc ucuuccagu 19

<210> 2221
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2221
cuggaagagc ugugugaug 19

<210> 2222
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2222
caucacacag cucuuccag 19

<210> 2223
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2223
uggaagagcu gugugaugu 19

<210> 2224
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2224
acaucacaca gcucuucca 19

<210> 2225
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2225
ggaagagcug ugugaugug 19

<210> 2226
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2226
cacaucacac agcucuucc 19

<210> 2227
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2227
gaagagcugu gugaugugg 19

<210> 2228
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2228
ccacaucaca cagcucuuc 19

<210> 2229
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2229
aagagcugug ugauguggc 19

<210> 2230
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2230
gccacaucac acagcucuu 19

<210> 2231
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2231

agagcugugu gauguggcc 19

<210> 2232
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2232
ggccacauca cacagcucu 19

<210> 2233
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2233
gagcugugug auguggccc 19

<210> 2234
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2234
gggccacauc acacagcuc 19

<210> 2235
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2235
agcuguguga uguggccca 19

<210> 2236
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2236
ugggccacau cacacagcu 19

<210> 2237
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2237
gcugugugau guggcccau 19

<210> 2238
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2238
augggccaca ucacacagc 19

<210> 2239
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2239
cugugugaug uggcccaug 19

<210> 2240
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2240
caugggccac aucacacag 19

<210> 2241
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2241
ugugugaugu ggcccauga 19

<210> 2242
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2242
ucaugggcca caucacaca 19

<210> 2243
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2243
gugugaugug gcccaugag 19

<210> 2244
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2244
cucaugggcc acaucacac 19

<210> 2245
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2245
ugugaugugg cccaugagu 19

<210> 2246
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2246
acucaugggc cacaucaca 19

<210> 2247
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2247
gauguggccc augaguuug 19

<210> 2248
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2248
caaacucaug ggccacauc 19

<210> 2249
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2249
auguggccca ugaguuugg 19

<210> 2250
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2250
ccaaacucau gggccacau 19

<210> 2251
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2251
uguggcccau gaguuugga 19

<210> 2252
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2252
uccaaacuca ugggccaca 19

<210> 2253
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2253
guggcccaug aguuuggag 19

<210> 2254
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2254
cuccaaacuc augggccac 19

<210> 2255
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2255
uggcccauga guuuggagc 19

<210> 2256
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2256
gcuccaaacu caugggcca 19

<210> 2257
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2257
ggcccaugag uuuggagca 19

<210> 2258
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2258
ugcuccaaac ucaugggcc 19

<210> 2259
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2259
gcccaugagu uuggagcaa 19

<210> 2260

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2260
uugcuccaaa cucaugggc 19

<210> 2261
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2261
cccaugaguu uggagcaau 19

<210> 2262
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2262
auugcuccaa acucauggg 19

<210> 2263
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2263
ccaugaguuu ggagcaauc 19

<210> 2264
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2264
gauugcucca aacucaugg 19

<210> 2265
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2265
augaguuugg agcaaucac 19

<210> 2266
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2266
gugauugcuc caaacucau 19

<210> 2267
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2267
ugaguuugga gcaaucacc 19

<210> 2268
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2268
ggugauugcu ccaaacuca 19

<210> 2269
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2269
aguuuggagc aaucaccuu 19

<210> 2270
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2270
aaggugauug cuccaaacu 19

<210> 2271
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2271
guuuggagca aucaccuuc 19

<210> 2272
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2272
gaaggugauu gcuccaaac 19

<210> 2273
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2273
uuuggagcaa ucaccuucg 19

<210> 2274
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 2274
cgaaggugau ugcuccaaa 19

<210> 2275
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2275
uuggagcaau caccuucgu 19

<210> 2276
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2276
acgaagguga uugcuccaa 19

<210> 2277
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2277
uggagcaauc accuucgug 19

<210> 2278
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2278
cacgaaggug auugcucca 19

<210> 2279
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2279
ggagcaauca ccuucgugg 19

<210> 2280
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2280
ccacgaaggu gauugcucc 19

<210> 2281
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2281
gagcaaucac cuucgugga 19

<210> 2282
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2282
uccacgaagg ugauugcuc 19

<210> 2283
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2283
agcaaucacc uucguggau 19

<210> 2284
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2284
auccacgaag gugauugcu 19

<210> 2285
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2285
gcaaucaccu ucguggaug 19

<210> 2286
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2286
cauccacgaa ggugauugc 19

<210> 2287
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2287
caaucaccuu cguggauga 19

<210> 2288
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2288
ucauccacga aggugauug 19

<210> 2289
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2289
aaucaccuuc guggaugag 19

<210> 2290
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2290
cucauccacg aaggugauu 19

<210> 2291
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2291
aucaccuucg uggaugagg 19

<210> 2292
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2292
ccucauccac gaaggugau 19

<210> 2293
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2293
ucaccuucgu ggaugaggu 19

<210> 2294
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2294
accucaucca cgaagguga 19

<210> 2295
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2295

caccuucgug gaugagguc 19

<210> 2296
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2296
gaccucaucc acgaaggug 19

<210> 2297
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2297
accuucgugg augaggucc 19

<210> 2298
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2298
ggaccucauc cacgaaggu 19

<210> 2299
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2299
ccuucgugga ugaggucca 19

<210> 2300
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2300
uggaccucau ccacgaagg 19

<210> 2301
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2301
cuucguggau gagguccac 19

<210> 2302
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2302
guggaccuca uccacgaag 19

<210> 2303
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2303
uucguggaug agguccacg 19

<210> 2304
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2304
cguggaccuc auccacgaa 19

<210> 2305
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2305
ucguggauga gguccacgc 19

<210> 2306
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2306
gcguggaccu cauccacga 19

<210> 2307
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2307
cguggaugag guccacgca 19

<210> 2308
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2308
ugcguggacc ucauccacg 19

<210> 2309
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2309
guggaugagg uccacgcag 19

<210> 2310
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2310
cugcguggac cucauccac 19

<210> 2311
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2311
uggaugaggu ccacgcagu 19

<210> 2312
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2312
acugcgugga ccucaucca 19

<210> 2313
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2313
ggaugagguc cacgcagug 19

<210> 2314
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2314
cacugcgugg accucaucc 19

<210> 2315
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2315
gaugaggucc acgcagugg 19

<210> 2316
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2316
ccacugcgug gaccucauc 19

<210> 2317
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2317
augaggucca cgcaguggg 19

<210> 2318
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2318
cccacugcgu ggaccucau 19

<210> 2319
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2319
ugagguccac gcagugggg 19

<210> 2320
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2320
ccccacugcg uggaccuca 19

<210> 2321
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2321
gagguccacg caguggggc 19

<210> 2322
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2322
gccccacugc guggaccuc 19

<210> 2323
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2323
agguccacgc aguggggcu 19

<210> 2324

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2324
agccccacug cguggaccu 19

<210> 2325
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2325
ggggcucgag gcggaggga 19

<210> 2326
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2326
ucccuccgcc ucgagcccc 19

<210> 2327
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2327
gggcucgagg cggagggau 19

<210> 2328
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2328
aucccuccgc cucgagccc 19

<210> 2329
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2329
ggcucgaggc ggagggauu 19

<210> 2330
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2330
aaucccuccg ccucgagcc 19

<210> 2331
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2331
gcucgaggcg gagggauug 19

<210> 2332
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2332
caaucccucc gccucgagc 19

<210> 2333
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2333
cucgaggcgg agggauugg 19

<210> 2334
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2334
ccaaucccuc cgccucgag 19

<210> 2335
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2335
ucgaggcgga gggauuggg 19

<210> 2336
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2336
cccaaucccu ccgccucga 19

<210> 2337
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2337
cgaggcggag ggauugggg 19

<210> 2338
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 2338
ccccaauccc uccgccucg 19

<210> 2339
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2339
gaggcggagg gauuugggga 19

<210> 2340
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2340
uccccaaucc cuccgccuc 19

<210> 2341
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2341
aggcggaggg auuggggau 19

<210> 2342
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2342
aucccccaauc ccuccgccu 19

<210> 2343
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2343
ggcggaggga uuggggauc 19

<210> 2344
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2344
gaucccccaau cccuccgcc 19

<210> 2345
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2345
gcggagggau uggggaucg 19

<210> 2346
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2346
cgaucccaa ucccuccgc 19

<210> 2347
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2347
cggagggauu ggggaucgg 19

<210> 2348
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2348
ccgaucccca aucccuccg 19

<210> 2349
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2349
ggagggauug gggaucggg 19

<210> 2350
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2350
cccgaucccc aaucccucc 19

<210> 2351
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2351
gagggauugg ggaucggga 19

<210> 2352
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2352
ucccgauccc caaucccuc 19

<210> 2353
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2353
agggauuggg gaucgggau 19

<210> 2354
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2354
aucccgaucc ccaaucccu 19

<210> 2355
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2355
gggauuggggg aucgggaug 19

<210> 2356
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2356
caucccgauc cccaauccc 19

<210> 2357
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2357
ggauuggggga ucgggaugg 19

<210> 2358
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2358
ccaucccgau ccccaaucc 19

<210> 2359
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2359

gauuggggau cgggaugga 19

<210> 2360
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2360
uccaucccga uccccaauc 19

<210> 2361
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2361
auuggggauc gggauggag 19

<210> 2362
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2362
cuccaucccg auccccaau 19

<210> 2363
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2363
uuggggaucg ggauggagu 19

<210> 2364
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2364
acuccauccc gauccccaa 19

<210> 2365
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2365
uggggaucgg gauggaguc 19

<210> 2366
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2366
gacuccaucc cgaucccca 19

<210> 2367
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2367
gggaucggga uggagucau 19

<210> 2368
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2368
augacuccau cccgauccc 19

<210> 2369
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2369
ggaucgggau ggagucaug 19

<210> 2370
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2370
caugacucca ucccgaucc 19

<210> 2371
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2371
gaucgggaug gagucaugc 19

<210> 2372
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2372
gcaugacucc aucccgauc 19

<210> 2373
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2373
aucgggaugg agucaugcc 19

<210> 2374
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2374
ggcaugacuc caucccgau 19

<210> 2375
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2375
ucgggaugga gucaugcca 19

<210> 2376
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2376
uggcaugacu ccaucccga 19

<210> 2377
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2377
cgggauggag ucaugccaa 19

<210> 2378
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2378
uuggcaugac uccaucccg 19

<210> 2379
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2379
gggauggagu caugccaaa 19

<210> 2380
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2380
uuuggcauga cuccauccc 19

<210> 2381
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2381
ggauggaguc augccaaaa 19

<210> 2382
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2382
uuuuggcaug acuccaucc 19

<210> 2383
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2383
gauggaguca ugccaaaaa 19

<210> 2384
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2384
uuuuuggcau gacuccauc 19

<210> 2385
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2385
auggagucau gccaaaaau 19

<210> 2386
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2386
auuuuuggca ugacuccau 19

<210> 2387
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2387
uggagucaug ccaaaaaug 19

<210> 2388

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2388
cauuuuuggc augacucca 19

<210> 2389
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2389
ggagucaugc caaaaaugg 19

<210> 2390
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2390
ccauuuuugg caugacucc 19

<210> 2391
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2391
gagucaugcc aaaaaugga 19

<210> 2392
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2392
uccauuuuug gcaugacuc 19

<210> 2393
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2393
agucaugcca aaaauggac 19

<210> 2394
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2394
guccauuuuu ggcaugacu 19

<210> 2395
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2395
ucaugccaaa aauggacau 19

<210> 2396
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2396
auguccauuu uuggcauga 19

<210> 2397
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2397
caugccaaaa auggacauc 19

<210> 2398
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2398
gauguccauu uuuggcaug 19

<210> 2399
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2399
gccaaaaaug gacaucauu 19

<210> 2400
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2400
aaugaugucc auuuuuggc 19

<210> 2401
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2401
caaaaaugga caucauuuc 19

<210> 2402
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 2402
gaaaugaugu ccauuuuug 19

<210> 2403
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2403
aaaaauggac aucauuucu 19

<210> 2404
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2404
agaaaugaug uccauuuuu 19

<210> 2405
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2405
aaaauggaca ucauuucug 19

<210> 2406
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2406
cagaaaugau guccauuuu 19

<210> 2407
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2407
aaauggacau cauuucugg 19

<210> 2408
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2408
ccagaaauga uguccauuu 19

<210> 2409
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2409
aauggacauc auuucugga 19

<210> 2410
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2410
uccagaaaug auguccauu 19

<210> 2411
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2411
auggacauca uuucuggaa 19

<210> 2412
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2412
uuccagaaau gauguccau 19

<210> 2413
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2413
uggacaucau uucuggaac 19

<210> 2414
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2414
guuccagaaa ugaugucca 19

<210> 2415
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2415
ggacaucauu ucuggaaca 19

<210> 2416
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2416
uguuccagaa augaugucc 19

<210> 2417
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2417
gacaucauuu cuggaacac 19

<210> 2418
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2418
guguuccaga aaugauguc 19

<210> 2419
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2419
acaucauuuc uggaacacu 19

<210> 2420
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2420
aguguuccag aaaugaugu 19

<210> 2421
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2421
caucauuucu ggaacacuu 19

<210> 2422
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2422
aaguguucca gaaaugaug 19

<210> 2423
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2423

aucauuucug gaacacuug 19

<210> 2424
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2424
caaguguucc agaaaugau 19

<210> 2425
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2425
ucauuucugg aacacuugg 19

<210> 2426
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2426
ccaaguguuc cagaaauga 19

<210> 2427
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2427
cauuucugga acacuuggc 19

<210> 2428
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2428
gccaaguguu ccagaaaug 19

<210> 2429
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2429
auuucuggaa cacuuggca 19

<210> 2430
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2430
ugccaagugu uccagaaau 19

<210> 2431
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2431
uuucuggaac acuuggcaa 19

<210> 2432
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2432
uugccaagug uuccagaaa 19

<210> 2433
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2433
uucuggaaca cuuggcaaa 19

<210> 2434
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2434
uuugccaagu guuccagaa 19

<210> 2435
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2435
ucuggaacac uuggcaaag 19

<210> 2436
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2436
cuuugccaag uguuccaga 19

<210> 2437
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2437
cuggaacacu uggcaaagc 19

<210> 2438
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2438
gcuuugccaa guguuccag 19

<210> 2439
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2439
uggaacacuu ggcaaagcc 19

<210> 2440
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2440
ggcuuugcca aguguucca 19

<210> 2441
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2441
ggaacacuug gcaaagccu 19

<210> 2442
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2442
aggcuuugcc aaguguucc 19

<210> 2443
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2443
gaacacuugg caaagccuu 19

<210> 2444
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2444
aaggcuuugc caaguguuc 19

<210> 2445
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2445
aacacuuggc aaagccuuu 19

<210> 2446
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2446
aaaggcuuug ccaaguguu 19

<210> 2447
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2447
acacuuggca aagccuuug 19

<210> 2448
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2448
caaaggcuuu gccaagugu 19

<210> 2449
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2449
cacuuggcaa agccuuugg 19

<210> 2450
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2450
ccaaaggcuu ugccaagug 19

<210> 2451
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2451
uguguuggag gguacaucg 19

<210> 2452

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2452
cgauguaccc uccaacaca 19

<210> 2453
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2453
guguuggagg guacaucgc 19

<210> 2454
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2454
gcgauguacc cuccaacac 19

<210> 2455
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2455
uguuggaggg uacaucgcc 19

<210> 2456
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2456
ggcgauguac ccuccaaca 19

<210> 2457
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2457
guuggagggu acaucgcca 19

<210> 2458
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2458
uggcgaugua cccuccaac 19

<210> 2459
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2459
uuggagggua caucgccag 19

<210> 2460
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2460
cuggcgaugu acccuccaa 19

<210> 2461
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2461
uggaggguac aucgccagc 19

<210> 2462
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2462
gcuggcgaug uacccucca 19

<210> 2463
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2463
ggaggguaca ucgccagca 19

<210> 2464
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2464
ugcuggcgau guacccucc 19

<210> 2465
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2465
gaggguacau cgccagcac 19

<210> 2466
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 2466
gugcuggcga uguacccuc 19

<210> 2467
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2467
aggguacauc gccagcacg 19

<210> 2468
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2468
cgugcuggcg auguacccu 19

<210> 2469
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2469
ggguacaucg ccagcacga 19

<210> 2470
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2470
ucgugcuggc gauguaccc 19

<210> 2471
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2471
gguacaucgc cagcacgag 19

<210> 2472
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2472
cucgugcugg cgauguacc 19

<210> 2473
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2473
guacaucgcc agcacgagu 19

<210> 2474
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2474
acucgugcug gcgauguac 19

<210> 2475
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2475
uacaucgcca gcacgaguu 19

<210> 2476
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2476
aacucgugcu ggcgaugua 19

<210> 2477
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2477
acaucgccag cacgaguuc 19

<210> 2478
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2478
gaacucgugc uggcgaugu 19

<210> 2479
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2479
caucgccagc acgaguucu 19

<210> 2480
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2480
agaacucgug cuggcgaug 19

<210> 2481
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2481
aucgccagca cgaguucuc 19

<210> 2482
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2482
gagaacucgu gcuggcgau 19

<210> 2483
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2483
ucgccagcac gaguucucu 19

<210> 2484
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2484
agagaacucg ugcuggcga 19

<210> 2485
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2485
cgccagcacg aguucucug 19

<210> 2486
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2486
cagagaacuc gugcuggcg 19

<210> 2487
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2487

gccagcacga guucucuga 19

<210> 2488
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2488
ucagagaacu cgugcuggc 19

<210> 2489
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2489
ccagcacgag uucucugau 19

<210> 2490
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2490
aucagagaac ucgugcugg 19

<210> 2491
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2491
cagcacgagu ucucugauu 19

<210> 2492
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2492
aaucagagaa cucgugcug 19

<210> 2493
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2493
agcacgaguu cucugauug 19

<210> 2494
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2494
caaucagaga acucgugcu 19

<210> 2495
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2495
gcacgaguuc ucugauuga 19

<210> 2496
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2496
ucaaucagag aacucgugc 19

<210> 2497
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2497
cacgaguucu cugauugac 19

<210> 2498
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2498
gucaaucaga gaacucgug 19

<210> 2499
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2499
cgaguucucu gauugacac 19

<210> 2500
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2500
gugucaauca gagaacucg 19

<210> 2501
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2501
guacgguccu augcugcug 19

<210> 2502
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2502
cagcagcaua ggaccguac 19

<210> 2503
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2503
uacgguccua ugcugcugg 19

<210> 2504
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2504
ccagcagcau aggaccgua 19

<210> 2505
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2505
acgguccuau gcugcuggc 19

<210> 2506
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2506
gccagcagca uaggaccgu 19

<210> 2507
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2507
cgguccuaug cugcuggcu 19

<210> 2508
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2508
agccagcagc auaggaccg 19

<210> 2509
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2509
gguccuaugc ugcuggcuu 19

<210> 2510
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2510
aagccagcag cauaggacc 19

<210> 2511
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2511
guccuaugcu gcuggcuuc 19

<210> 2512
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2512
gaagccagca gcauaggac 19

<210> 2513
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2513
uccuaugcug cuggcuuca 19

<210> 2514
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2514
ugaagccagc agcauagga 19

<210> 2515
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2515
ccuaugcugc uggcuucau 19

<210> 2516

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2516
augaagccag cagcauagg 19

<210> 2517
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2517
cuaugcugcu ggcuucauc 19

<210> 2518
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2518
gaugaagcca gcagcauag 19

<210> 2519
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2519
uaugcugcug gcuucaucu 19

<210> 2520
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2520
agaugaagcc agcagcaua 19

<210> 2521
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2521
augcugcugg cuucaucuu 19

<210> 2522
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2522
aagaugaagc cagcagcau 19

<210> 2523
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2523
ugcugcuggc uucaucuuc 19

<210> 2524
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2524
gaagaugaag ccagcagca 19

<210> 2525
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2525
gcugcuggcu ucaucuuca 19

<210> 2526
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2526
ugaagaugaa gccagcagc 19

<210> 2527
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2527
cugcuggcuu caucuucac 19

<210> 2528
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2528
gugaagauga agccagcag 19

<210> 2529
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2529
ugcuggcuuc aucuucacc 19

<210> 2530
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 2530
ggugaagaug aagccagca 19

<210> 2531
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2531
gcuggcuuca ucuucacca 19

<210> 2532
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2532
uggugaagau gaagccagc 19

<210> 2533
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2533
cuggcuucau cuucaccac 19

<210> 2534
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2534
guggugaaga ugaagccag 19

<210> 2535
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2535
uggcuucauc uucaccacc 19

<210> 2536
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2536
gguggugaag augaagcca 19

<210> 2537
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2537
ggcuucaucu ucaccaccu 19

<210> 2538
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2538
agguggugaa gaugaagcc 19

<210> 2539
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2539
gcuucaucuu caccaccuc 19

<210> 2540
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2540
gaggugguga agaugaagc 19

<210> 2541
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2541
cuucaucuuc accaccucu 19

<210> 2542
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2542
agagguggug aagaugaag 19

<210> 2543
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2543
uucaucuuca ccaccucuc 19

<210> 2544
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2544
gagagguggu gaagaugaa 19

<210> 2545
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2545
ucaucuucac caccucucu 19

<210> 2546
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2546
agagaggugg ugaagauga 19

<210> 2547
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2547
caucuucacc accucucug 19

<210> 2548
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2548
cagagaggug gugaagaug 19

<210> 2549
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2549
aucuucacca ccucucugc 19

<210> 2550
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2550
gcagagaggu ggugaagau 19

<210> 2551
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2551

ucuucaccac cucucugcc 19

<210> 2552
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2552
ggcagagagg uggugaaga 19

<210> 2553
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2553
cuucaccacc ucucugcca 19

<210> 2554
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2554
uggcagagag guggugaag 19

<210> 2555
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2555
uucaccaccu cucugccac 19

<210> 2556
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2556
guggcagaga gguggugaa 19

<210> 2557
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2557
ucaccaccuc ucugccacc 19

<210> 2558
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2558
gguggcagag aggugguga 19

<210> 2559
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2559
caccaccucu cugccaccc 19

<210> 2560
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2560
ggguggcaga gagguggug 19

<210> 2561
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2561
accaccucuc ugccaccca 19

<210> 2562
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2562
uggguggcag agagguggu 19

<210> 2563
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2563
ccaccucucu gccacccau 19

<210> 2564
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2564
auggguggca gagaggugg 19

<210> 2565
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2565
caccucucug ccacccaug 19

<210> 2566
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2566
caugggguggc agagaggug 19

<210> 2567
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2567
accucucugc cacccaugc 19

<210> 2568
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2568
gcaugggugg cagagaggu 19

<210> 2569
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2569
ccucucugcc acccaugcu 19

<210> 2570
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2570
agcaugggug gcagagagg 19

<210> 2571
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2571
cucucugcca cccaugcug 19

<210> 2572
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2572
cagcaugggu ggcagagag 19

<210> 2573
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2573
ucucugccac ccaugcugc 19

<210> 2574
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2574
gcagcauggg uggcagaga 19

<210> 2575
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2575
cucugccacc caugcugcu 19

<210> 2576
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2576
agcagcaugg guggcagag 19

<210> 2577
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2577
ucugccaccc augcugcug 19

<210> 2578
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2578
cagcagcaug gguggcaga 19

<210> 2579
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2579
cugccaccca ugcugcugg 19

<210> 2580

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2580
ccagcagcau ggguggcag 19

<210> 2581
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2581
ugccacccau gcugcuggc 19

<210> 2582
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2582
gccagcagca uggguggca 19

<210> 2583
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2583
gccacccaug cugcuggcu 19

<210> 2584
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2584
agccagcagc auggguggc 19

<210> 2585
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2585
ccacccaugc ugcuggcug 19

<210> 2586
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2586
cagccagcag caugggugg 19

<210> 2587
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2587
cacccaugcu gcuggcugg 19

<210> 2588
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2588
ccagccagca gcaugggug 19

<210> 2589
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2589
acccaugcug cuggcugga 19

<210> 2590
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2590
uccagccagc agcaugggu 19

<210> 2591
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2591
cccaugcugc uggcuggag 19

<210> 2592
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2592
cuccagccag cagcauggg 19

<210> 2593
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2593
ccaugcugcu ggcuggagc 19

<210> 2594
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 2594
gcuccagcca gcagcaugg 19

<210> 2595
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2595
caugcugcug gcuggagcc 19

<210> 2596
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2596
ggcuccagcc agcagcaug 19

<210> 2597
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2597
augcugcugg cuggagccc 19

<210> 2598
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2598
gggcuccagc cagcagcau 19

<210> 2599
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2599
ugcugcuggc uggagcccu 19

<210> 2600
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2600
agggcuccag ccagcagca 19

<210> 2601
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2601
gcugcuggcu ggagcccug 19

<210> 2602
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2602
cagggcucca gccagcagc 19

<210> 2603
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2603
cugcuggcug gagcccugg 19

<210> 2604
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2604
ccagggcucc agccagcag 19

<210> 2605
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2605
ugcuggcugg agcccugga 19

<210> 2606
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2606
uccagggcuc cagccagca 19

<210> 2607
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2607
gcuggcugga gcccuggag 19

<210> 2608
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2608
cuccagggcu ccagccagc 19

<210> 2609
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2609
cuggcuggag cccuggagu 19

<210> 2610
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2610
acuccagggc uccagccag 19

<210> 2611
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2611
uggcuggagc ccuggaguc 19

<210> 2612
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2612
gacuccaggg cuccagcca 19

<210> 2613
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2613
ggcuggagcc cuggagucu 19

<210> 2614
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2614
agacuccagg gcuccagcc 19

<210> 2615
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2615

gcuggagccc uggagucug 19

<210> 2616
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2616
cagacuccag ggcuccagc 19

<210> 2617
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2617
cuggagcccu ggagucugu 19

<210> 2618
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2618
acagacucca gggcuccag 19

<210> 2619
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2619
uggagcccug gagucugug 19

<210> 2620
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2620
cacagacucc agggcucca 19

<210> 2621
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2621
ggagcccugg agucugugc 19

<210> 2622
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2622
gcacagacuc cagggcucc 19

<210> 2623
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2623
gagcccugga gucugugcg 19

<210> 2624
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2624
cgcacagacu ccagggcuc 19

<210> 2625
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2625
agcccuggag ucugugcgg 19

<210> 2626
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2626
ccgcacagac uccagggcu 19

<210> 2627
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2627
gcccuggagu cugugcgga 19

<210> 2628
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2628
uccgcacaga cuccagggc 19

<210> 2629
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2629
ccuggagucu gugcggauc 19

<210> 2630
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2630
gauccgcaca gacuccagg 19

<210> 2631
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2631
cuggagucug ugcggaucc 19

<210> 2632
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2632
ggauccgcac agacuccag 19

<210> 2633
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2633
ggagucugug cggauccug 19

<210> 2634
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2634
caggauccgc acagacucc 19

<210> 2635
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2635
gagucugugc ggauccuga 19

<210> 2636
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2636
ucaggauccg cacagacuc 19

<210> 2637
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2637
agucugugcg gauccugaa 19

<210> 2638
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2638
uucaggaucc gcacagacu 19

<210> 2639
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2639
gucugugcgg auccugaag 19

<210> 2640
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2640
cuucaggauc cgcacagac 19

<210> 2641
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2641
ucugugcgga uccugaaga 19

<210> 2642
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2642
ucuucaggau ccgcacaga 19

<210> 2643
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2643
cugugcggau ccugaagag 19

<210> 2644

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2644
cucuucagga uccgcacag 19

<210> 2645
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2645
ugugcggauc cugaagagc 19

<210> 2646
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2646
gcucuucagg auccgcaca 19

<210> 2647
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2647
gugcggaucc ugaagagcg 19

<210> 2648
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2648
cgcucuucag gauccgcac 19

<210> 2649
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2649
ugcggauccu gaagagcgc 19

<210> 2650
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2650
gcgcucuuca ggauccgca 19

<210> 2651
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2651
gcggauccug aagagcgcu 19

<210> 2652
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2652
agcgcucuuc aggauccgc 19

<210> 2653
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2653
cggauccuga agagcgcug 19

<210> 2654
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2654
cagcgcucuu caggauccg 19

<210> 2655
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2655
ggauccugaa gagcgcuga 19

<210> 2656
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2656
ucagcgcucu ucaggaucc 19

<210> 2657
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2657
gauccugaag agcgcugag 19

<210> 2658
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 2658
cucagcgcuc uucaggauc 19

<210> 2659
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2659
auccugaaga gcgcugagg 19

<210> 2660
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2660
ccucagcgcu cuucaggau 19

<210> 2661
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2661
uccugaagag cgcugaggg 19

<210> 2662
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2662
cccucagcgc ucuucagga 19

<210> 2663
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2663
ccugaagagc gcugaggga 19

<210> 2664
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2664
ucccucagcg cucuucagg 19

<210> 2665
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2665
cugaagagcg cugagggac 19

<210> 2666
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2666
gucccucagc gcucuucag 19

<210> 2667
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2667
ugaagagcgc ugagggacg 19

<210> 2668
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2668
cgucccucag cgcucuuca 19

<210> 2669
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2669
gaagagcgcu gagggacgg 19

<210> 2670
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2670
ccgucccuca gcgcucuuc 19

<210> 2671
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2671
aagagcgcug agggacggg 19

<210> 2672
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2672
cccgucccuc agcgcucuu 19

<210> 2673
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2673
agagcgcuga gggacgggu 19

<210> 2674
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2674
acccgucccu cagcgcucu 19

<210> 2675
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2675
gagcgcugag ggacgggug 19

<210> 2676
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2676
cacccguccc ucagcgcuc 19

<210> 2677
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2677
agcgcugagg gacgggugc 19

<210> 2678
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2678
gcacccgucc cucagcgcu 19

<210> 2679
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2679

gcgcugaggg acgggugcu 19

<210> 2680
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2680
agcacccguc ccucagcgc 19

<210> 2681
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2681
cgcugaggga cgggugcuu 19

<210> 2682
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2682
aagcacccgu cccucagcg 19

<210> 2683
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2683
gcugagggac gggugcuuc 19

<210> 2684
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2684
gaagcacccg ucccucagc 19

<210> 2685
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2685
cugagggacg ggugcuucg 19

<210> 2686
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2686
cgaagcaccc gucccucag 19

<210> 2687
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2687
ugagggacgg gugcuucgc 19

<210> 2688
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2688
gcgaagcacc cgucccuca 19

<210> 2689
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2689
gagggacggg ugcuucgcc 19

<210> 2690
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2690
ggcgaagcac ccgucccuc 19

<210> 2691
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2691
agggacgggu gcuucgccg 19

<210> 2692
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2692
cggcgaagca cccgucccu 19

<210> 2693
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2693
gggacgggug cuucgccgc 19

<210> 2694
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2694
gcggcgaagc acccguccc 19

<210> 2695
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2695
ggacgggugc uucgccgcc 19

<210> 2696
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2696
ggcggcgaag cacccgucc 19

<210> 2697
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2697
gacgggugcu ucgccgcca 19

<210> 2698
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2698
uggcggcgaa gcacccguc 19

<210> 2699
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2699
acgggugcuu cgccgccag 19

<210> 2700
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2700
cuggcggcga agcacccgu 19

<210> 2701
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2701
cgggugcuuc gccgccagc 19

<210> 2702
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2702
gcuggcggcg aagcacccg 19

<210> 2703
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2703
gggugcuucg ccgccagca 19

<210> 2704
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2704
ugcuggcggc gaagcaccc 19

<210> 2705
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2705
ggugcuucgc cgccagcac 19

<210> 2706
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2706
gugcuggcgg cgaagcacc 19

<210> 2707
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2707
gugcuucgcc gccagcacc 19

<210> 2708

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2708
ggugcuggcg gcgaagcac 19

<210> 2709
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2709
ugcuucgccg ccagcacca 19

<210> 2710
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2710
uggugcuggc ggcgaagca 19

<210> 2711
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2711
gcuucgccgc cagcaccag 19

<210> 2712
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2712
cuggugcugg cggcgaagc 19

<210> 2713
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2713
cuucgccgcc agcaccagc 19

<210> 2714
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2714
gcuggugcug gcggcgaag 19

<210> 2715
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2715
uucgccgcca gcaccagcg 19

<210> 2716
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2716
cgcuggugcu ggcggcgaa 19

<210> 2717
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2717
ucgccgccag caccagcgc 19

<210> 2718
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2718
gcgcuggugc uggcggcga 19

<210> 2719
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2719
cgccgccagc accagcgca 19

<210> 2720
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2720
ugcgcuggug cuggcggcg 19

<210> 2721
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2721
gccgccagca ccagcgcaa 19

<210> 2722
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 2722
uugcgcuggu gcuggcggc 19

<210> 2723
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2723
ccgccagcac cagcgcaac 19

<210> 2724
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2724
guugcgcugg ugcuggcgg 19

<210> 2725
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2725
cgccagcacc agcgcaacg 19

<210> 2726
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2726
cguugcgcug gugcuggcg 19

<210> 2727
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2727
gccagcacca gcgcaacgu 19

<210> 2728
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2728
acguugcgcu ggugcuggc 19

<210> 2729
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2729
cucaugagac agaugcuaa 19

<210> 2730
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2730
uuagcaucug ucucaugag 19

<210> 2731
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2731
ucaugagaca gaugcuaau 19

<210> 2732
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2732
auuagcaucu gucucauga 19

<210> 2733
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2733
caugagacag augcuaaug 19

<210> 2734
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2734
cauuagcauc ugucucaug 19

<210> 2735
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2735
augagacaga ugcuaaugg 19

<210> 2736
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2736
ccauuagcau cugucucau 19

<210> 2737
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2737
ugagacagau gcuaaugga 19

<210> 2738
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2738
uccauuagca ucugucuca 19

<210> 2739
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2739
agacagaugc uaauggaug 19

<210> 2740
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2740
cauccauuag caucugucu 19

<210> 2741
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2741
gacagaugcu aauggaugc 19

<210> 2742
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2742
gcauccauua gcaucuguc 19

<210> 2743
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2743

acagaugcua auggaugcc 19

<210> 2744
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2744
ggcauccauu agcaucugu 19

<210> 2745
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2745
cagaugcuaa uggaugccg 19

<210> 2746
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2746
cggcauccau uagcaucug 19

<210> 2747
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2747
agaugcuaau ggaugccgg 19

<210> 2748
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2748
ccggcaucca uuagcaucu 19

<210> 2749
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2749
gaugcuaaug gaugccggc 19

<210> 2750
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2750
gccggcaucc auuagcauc 19

<210> 2751
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2751
augcuaaugg augccggcc 19

<210> 2752
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2752
ggccggcauc cauuagcau 19

<210> 2753
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2753
ugcuaaugga ugccggccu 19

<210> 2754
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2754
aggccggcau ccauuagca 19

<210> 2755
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2755
gcuaauggau gccggccuc 19

<210> 2756
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2756
gaggccggca uccauuagc 19

<210> 2757
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2757
cuaauggaug ccggccucc 19

<210> 2758
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2758
ggaggccggc auccauuag 19

<210> 2759
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2759
uaauggaugc cggccuccc 19

<210> 2760
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2760
gggaggccgg cauccauua 19

<210> 2761
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2761
aauggaugcc ggccucccu 19

<210> 2762
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2762
agggaggccg gcauccauu 19

<210> 2763
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2763
auggaugccg gccucccug 19

<210> 2764
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2764
cagggaggcc ggcauccau 19

<210> 2765
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2765
uggaugccgg ccucccugu 19

<210> 2766
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2766
acagggaggc cggcaucca 19

<210> 2767
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2767
ggaugccggc cucccuguu 19

<210> 2768
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2768
aacagggagg ccggcaucc 19

<210> 2769
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2769
gaugccggcc ucccuguug 19

<210> 2770
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2770
caacagggag gccggcauc 19

<210> 2771
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2771
augccggccu cccuguugu 19

<210> 2772

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2772
acaacaggga ggccggcau 19

<210> 2773
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2773
ugccggccuc ccuguuguc 19

<210> 2774
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2774
gacaacaggg aggccggca 19

<210> 2775
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2775
gccggccucc cuguugucc 19

<210> 2776
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2776
ggacaacagg gaggccggc 19

<210> 2777
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2777
ccggccuccc uguugucca 19

<210> 2778
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2778
uggacaacag ggaggccgg 19

<210> 2779
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2779
cggccucccu guuguccac 19

<210> 2780
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2780
guggacaaca gggaggccg 19

<210> 2781
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2781
ggccucccug uuguccacu 19

<210> 2782
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2782
aguggacaac agggaggcc 19

<210> 2783
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2783
gccucccugu uguccacug 19

<210> 2784
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2784
caguggacaa cagggaggc 19

<210> 2785
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2785
ccucccuguu guccacugc 19

<210> 2786
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 2786
gcaguggaca acagggagg 19

<210> 2787
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2787
cucccuguug uccacugcc 19

<210> 2788
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2788
ggcaguggac aacagggag 19

<210> 2789
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2789
ucccuguugu ccacugccc 19

<210> 2790
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2790
gggcagugga caacaggga 19

<210> 2791
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2791
cccuguuguc cacugcccc 19

<210> 2792
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2792
ggggcagugg acaacaggg 19

<210> 2793
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2793
ccuguugucc acugcccca 19

<210> 2794
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2794
uggggcagug gacaacagg 19

<210> 2795
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2795
cuguugucca cugccccag 19

<210> 2796
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2796
cuggggcagu ggacaacag 19

<210> 2797
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2797
uguuguccac ugccccagc 19

<210> 2798
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2798
gcuggggcag uggacaaca 19

<210> 2799
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2799
guuguccacu gccccagcc 19

<210> 2800
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2800
ggcuggggca guggacaac 19

<210> 2801
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2801
uuguccacug ccccagcca 19

<210> 2802
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2802
uggcuggggc aguggacaa 19

<210> 2803
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2803
uguccacugc cccagccac 19

<210> 2804
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2804
guggcugggg caguggaca 19

<210> 2805
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2805
guccacugcc ccagccaca 19

<210> 2806
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2806
uguggcuggg gcaguggac 19

<210> 2807
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2807

uccacugccc cagccacau 19

<210> 2808
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2808
auguggcugg ggcagugga 19

<210> 2809
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2809
ccacugcccc agccacauc 19

<210> 2810
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2810
gauguggcug gggcagugg 19

<210> 2811
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2811
cacugcccca gccacauca 19

<210> 2812
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2812
ugauguggcu ggggcagug 19

<210> 2813
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2813
acugccccag ccacaucau 19

<210> 2814
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2814
augauguggc uggggcagu 19

<210> 2815
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2815
cugccccagc cacaucauc 19

<210> 2816
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2816
gaugaugugg cuggggcag 19

<210> 2817
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2817
ugccccagcc acaucaucc 19

<210> 2818
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2818
ggaugaugug gcuggggca 19

<210> 2819
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2819
gccccagcca caucauccc 19

<210> 2820
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2820
gggaugaugu ggcuggggc 19

<210> 2821
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2821
ccccagccac aucaucccu 19

<210> 2822
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2822
agggaugaug uggcugggg 19

<210> 2823
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2823
cccagccaca ucaucccug 19

<210> 2824
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2824
cagggaugau guggcuggg 19

<210> 2825
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2825
ccagccacau caucccugu 19

<210> 2826
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2826
acagggauga uguggcugg 19

<210> 2827
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2827
cagccacauc aucccugug 19

<210> 2828
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2828
cacagggaug auguggcug 19

<210> 2829
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2829
agccacauca ucccugugc 19

<210> 2830
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2830
gcacagggau gauguggcu 19

<210> 2831
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2831
gccacaucau cccugugcg 19

<210> 2832
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2832
cgcacaggga ugauguggc 19

<210> 2833
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2833
ccacaucauc ccugugcgg 19

<210> 2834
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2834
ccgcacaggg augaugugg 19

<210> 2835
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2835
cacaucaucc cugugcggg 19

<210> 2836

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2836
cccgcacagg gaugaugug 19

<210> 2837
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2837
acaucauccc ugugcgggu 19

<210> 2838
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2838
acccgcacag ggaugaugu 19

<210> 2839
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2839
aucaucccug ugcggguug 19

<210> 2840
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2840
caacccgcac agggaugau 19

<210> 2841
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2841
ucaucccugu gcggguugc 19

<210> 2842
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2842
gcaacccgca cagggauga 19

<210> 2843
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2843
caucccugug cggguugca 19

<210> 2844
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2844
ugcaacccgc acagggaug 19

<210> 2845
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2845
aucccugugc ggguugcag 19

<210> 2846
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2846
cugcaacccg cacagggau 19

<210> 2847
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2847
ucccugugcg gguugcaga 19

<210> 2848
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2848
ucugcaaccc gcacaggga 19

<210> 2849
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2849
ccugugcggg uugcagaug 19

<210> 2850
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 2850
caucugcaac ccgcacagg 19

<210> 2851
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2851
cugugcgggu ugcagaugc 19

<210> 2852
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2852
gcaucugcaa cccgcacag 19

<210> 2853
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2853
ugugcggguu gcagaugcu 19

<210> 2854
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2854
agcaucugca acccgcaca 19

<210> 2855
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2855
gugcggguug cagaugcug 19

<210> 2856
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2856
cagcaucugc aacccgcac 19

<210> 2857
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2857
ugcggguugc agaugcugc 19

<210> 2858
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2858
gcagcaucug caacccgca 19

<210> 2859
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2859
gcggguugca gaugcugcu 19

<210> 2860
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2860
agcagcaucu gcaacccgc 19

<210> 2861
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2861
cggguugcag augcugcua 19

<210> 2862
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2862
uagcagcauc ugcaacccg 19

<210> 2863
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2863
ggguugcaga ugcugcuaa 19

<210> 2864
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2864
uuagcagcau cugcaaccc 19

<210> 2865
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2865
gguugcagau gcugcuaaa 19

<210> 2866
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2866
uuuagcagca ucugcaacc 19

<210> 2867
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2867
guugcagaug cugcuaaaa 19

<210> 2868
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2868
uuuuagcagc aucugcaac 19

<210> 2869
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2869
uugcagaugc ugcuaaaaa 19

<210> 2870
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2870
uuuuuagcag caucugcaa 19

<210> 2871
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2871

ugcagaugcu gcuaaaaac 19

<210> 2872
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2872
guuuuuagca gcaucugca 19

<210> 2873
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2873
gcagaugcug cuaaaaaca 19

<210> 2874
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2874
uguuuuuagc agcaucugc 19

<210> 2875
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2875
cagaugcugc uaaaaacac 19

<210> 2876
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2876
guguuuuuag cagcaucug 19

<210> 2877
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2877
gaagucugug augaacuaa 19

<210> 2878
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2878
uuaguucauc acagacuuc 19

<210> 2879
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2879
agucugugau gaacuaaug 19

<210> 2880
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2880
cauuaguuca ucacagacu 19

<210> 2881
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2881
ucugugauga acuaaugag 19

<210> 2882
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2882
cucauuaguu caucacaga 19

<210> 2883
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2883
cugugaugaa cuaaugagc 19

<210> 2884
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2884
gcucauuagu ucaucacag 19

<210> 2885
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2885
gugaugaacu aaugagcag 19

<210> 2886
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2886
cugcucauua guucaucac 19

<210> 2887
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2887
ugaugaacua augagcaga 19

<210> 2888
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2888
ucugcucauu aguucauca 19

<210> 2889
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2889
gaugaacuaa ugagcagac 19

<210> 2890
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2890
gucugcucau uaguucauc 19

<210> 2891
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2891
augaacuaau gagcagaca 19

<210> 2892
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2892
ugucugcuca uuaguucau 19

<210> 2893
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2893
ugaacuaaug agcagacau 19

<210> 2894
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2894
augucugcuc auuaguuca 19

<210> 2895
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2895
gaacuaauga gcagacaua 19

<210> 2896
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2896
uaugucugcu cauuaguuc 19

<210> 2897
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2897
aacuaaugag cagacauaa 19

<210> 2898
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2898
uuaugucugc ucauuaguu 19

<210> 2899
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2899
acuaaugagc agacauaac 19

<210> 2900

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2900
guuaugucug cucauuagu 19

<210> 2901
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2901
aaugagcaga cauaacauc 19

<210> 2902
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2902
gauguuaugu cugcucauu 19

<210> 2903
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2903
augagcagac auaacaucu 19

<210> 2904
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2904
agauguuaug ucugcucau 19

<210> 2905
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2905
ugagcagaca uaacaucua 19

<210> 2906
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2906
uagauguuau gucugcuca 19

<210> 2907
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2907
gugcaagcaa ucaauuacc 19

<210> 2908
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2908
gguaauugau ugcuugcac 19

<210> 2909
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2909
ugcaagcaau caauuaccc 19

<210> 2910
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2910
ggguaauuga uugcuugca 19

<210> 2911
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2911
gcaagcaauc aauuacccu 19

<210> 2912
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2912
aggguaauug auugcuugc 19

<210> 2913
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2913
aagcaaucaa uuacccuac 19

<210> 2914
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 2914
guaggguaau ugauugcuu 19

<210> 2915
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2915
gugccccggg gagaagagc 19

<210> 2916
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2916
gcucuucucc ccggggcac 19

<210> 2917
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2917
ugccccgggg agaagagcu 19

<210> 2918
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2918
agcucuucuc cccggggca 19

<210> 2919
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2919
gccccgggga gaagagcuc 19

<210> 2920
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2920
gagcucuucu ccccggggc 19

<210> 2921
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2921
ccccggggag aagagcucc 19

<210> 2922
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2922
ggagcucuuc uccccgggg 19

<210> 2923
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2923
cccggggaga agagcuccu 19

<210> 2924
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2924
aggagcucuu cuccccggg 19

<210> 2925
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2925
ccggggagaa gagcuccua 19

<210> 2926
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2926
uaggagcucu ucuccccgg 19

<210> 2927
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2927
cggggagaag agcuccuac 19

<210> 2928
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2928
guaggagcuc uucucccccg 19

<210> 2929
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2929
ggggagaaga gcuccuacg 19

<210> 2930
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2930
cguaggagcu cuucucccc 19

<210> 2931
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2931
gggagaagag cuccuacgg 19

<210> 2932
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2932
ccguaggagc ucuucuccc 19

<210> 2933
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2933
ggagaagagc uccuacgga 19

<210> 2934
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2934
uccguaggag cucuucucc 19

<210> 2935
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2935

gagaagagcu ccuacggau 19

<210> 2936
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2936
auccguagga gcucuucuc 19

<210> 2937
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2937
accccucacc acacacccc 19

<210> 2938
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2938
ggggugugug gugaggggu 19

<210> 2939
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2939
ccccucacca cacacccca 19

<210> 2940
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2940
uggggugugu ggugagggg 19

<210> 2941
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2941
cccucaccac acaccccag 19

<210> 2942
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2942
cuggggugug uggugaggg 19

<210> 2943
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2943
ccucaccaca caccccaga 19

<210> 2944
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2944
ucuggggugu guggugagg 19

<210> 2945
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2945
cucaccacac accccagau 19

<210> 2946
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2946
aucuggggug uguggugag 19

<210> 2947
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2947
ucaccacaca ccccagaug 19

<210> 2948
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2948
caucuggggu gugugguga 19

<210> 2949
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2949
caccacacac cccagauga 19

<210> 2950
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2950
ucaucugggg uguguggug 19

<210> 2951
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2951
accacacacc ccagaugau 19

<210> 2952
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2952
aucaucuggg gugugguggu 19

<210> 2953
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2953
ccacacaccc cagaugaug 19

<210> 2954
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2954
caucaucugg ggugugugg 19

<210> 2955
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2955
cacacacccc agaugauga 19

<210> 2956
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2956
ucaucaucug ggugugugg 19

<210> 2957
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2957
acacacccca gaugaugaa 19

<210> 2958
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2958
uucaucaucu ggggugugu 19

<210> 2959
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2959
cacaccccag augaugaac 19

<210> 2960
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2960
guucaucauc uggggugug 19

<210> 2961
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2961
acaccccaga ugaugaacu 19

<210> 2962
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2962
aguucaucau cuggggugu 19

<210> 2963
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2963
caccccagau gaugaacua 19

<210> 2964

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2964
uaguucauca ucuggggug 19

<210> 2965
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2965
accccagaug augaacuac 19

<210> 2966
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2966
guaguucauc aucuggggu 19

<210> 2967
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2967
cccagaugau gaacuacuu 19

<210> 2968
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2968
aaguaguuca ucaucuggg 19

<210> 2969
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2969
ccagaugaug aacuacuuc 19

<210> 2970
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2970
gaaguaguuc aucaucugg 19

<210> 2971
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2971
cagaugauga acuacuucc 19

<210> 2972
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2972
ggaaguaguu caucaucug 19

<210> 2973
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2973
agaugaugaa cuacuuccu 19

<210> 2974
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2974
aggaaguagu ucaucaucu 19

<210> 2975
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2975
gaugaugaac uacuuccuu 19

<210> 2976
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2976
aaggaaguag uucaucauc 19

<210> 2977
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2977
augaugaacu acuuccuug 19

<210> 2978
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 2978
caaggaagua guucaucau 19

<210> 2979
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2979
ugaugaacua cuuccuuga 19

<210> 2980
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2980
ucaaggaagu aguucauca 19

<210> 2981
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2981
gaugaacuac uuccuugag 19

<210> 2982
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2982
cucaaggaag uaguucauc 19

<210> 2983
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2983
augaacuacu uccuugaga 19

<210> 2984
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2984
ucucaaggaa guaguucau 19

<210> 2985
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2985
ugaacuacuu ccuugagaa 19

<210> 2986
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2986
uucucaagga aguaguuca 19

<210> 2987
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2987
gaacuacuuc cuugagaau 19

<210> 2988
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2988
auucucaagg aaguaguuc 19

<210> 2989
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2989
aacuacuucc uugagaauc 19

<210> 2990
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2990
gauucucaag gaaguaguu 19

<210> 2991
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2991
acuacuuccu ugagaaucu 19

<210> 2992
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2992
agauucucaa ggaaguagu 19

<210> 2993
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2993
cuacuuccuu gagaaucug 19

<210> 2994
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2994
cagauucuca aggaaguag 19

<210> 2995
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2995
uacuuccuug agaaucugc 19

<210> 2996
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2996
gcagauucuc aaggaagua 19

<210> 2997
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2997
acuuccuuga gaaucugcu 19

<210> 2998
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2998
agcagauucu caaggaagu 19

<210> 2999
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 2999

uggaagcaag uggggcugg 19

<210> 3000
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3000
ccagccccac uugcuucca 19

<210> 3001
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3001
ggaagcaagu ggggcugga 19

<210> 3002
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3002
uccagcccca cuugcuucc 19

<210> 3003
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3003
gaagcaagug gggcuggaa 19

<210> 3004
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3004
uuccagcccc acuugcuuc 19

<210> 3005
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3005
aagcaagugg ggcuggaac 19

<210> 3006
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3006
guuccagccc cacuugcuu 19

<210> 3007
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3007
agcaaguggg gcuggaacu 19

<210> 3008
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3008
aguuccagcc ccacuugcu 19

<210> 3009
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3009
gcaagugggg cuggaacug 19

<210> 3010
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3010
caguuccagc cccacuugc 19

<210> 3011
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3011
caagugggggc uggaacuga 19

<210> 3012
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3012
ucaguuccag ccccacuug 19

<210> 3013
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3013
aagugggggcu ggaacugaa 19

<210> 3014
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3014
uucaguucca gccccacuu 19

<210> 3015
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3015
agugggggcug gaacugaag 19

<210> 3016
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3016
cuucaguucc agccccacu 19

<210> 3017
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3017
gugggggcugg aacugaagc 19

<210> 3018
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3018
gcuucaguuc cagccccac 19

<210> 3019
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3019
uggggcugga acugaagcc 19

<210> 3020
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3020
ggcuucaguu ccagcccca 19

<210> 3021
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3021
cauuccucag cugagugca 19

<210> 3022
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3022
ugcacucagc ugaggaaug 19

<210> 3023
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3023
auuccucagc ugagugcaa 19

<210> 3024
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3024
uugcacucag cugaggaau 19

<210> 3025
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3025
uuccucagcu gagugcaac 19

<210> 3026
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3026
guugcacuca gcugaggaa 19

<210> 3027
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3027
uccucagcug agugcaacu 19

<210> 3028

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3028
aguugcacuc agcugagga 19

<210> 3029
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3029
ccucagcuga gugcaacuu 19

<210> 3030
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3030
aaguugcacu cagcugagg 19

<210> 3031
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3031
cucagcugag ugcaacuuc 19

<210> 3032
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3032
gaaguugcac ucagcugag 19

<210> 3033
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3033
ucagcugagu gcaacuucu 19

<210> 3034
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3034
agaaguugca cucagcuga 19

<210> 3035
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3035
cagcugagug caacuucug 19

<210> 3036
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3036
cagaaguugc acucagcug 19

<210> 3037
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3037
agcugagugc aacuucugc 19

<210> 3038
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3038
gcagaaguug cacucagcu 19

<210> 3039
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3039
gcugagugca acuucugca 19

<210> 3040
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3040
ugcagaaguu gcacucagc 19

<210> 3041
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3041
cugagugcaa cuucugcag 19

<210> 3042
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 3042
cugcagaagu ugcacucag 19

<210> 3043
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3043
ugagugcaac uucugcagg 19

<210> 3044
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3044
ccugcagaag uugcacuca 19

<210> 3045
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3045
gagugcaacu ucugcagga 19

<210> 3046
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3046
uccugcagaa guugcacuc 19

<210> 3047
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3047
agugcaacuu cugcaggag 19

<210> 3048
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3048
cuccugcaga aguugcacu 19

<210> 3049
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3049
gugcaacuuc ugcaggagg 19

<210> 3050
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3050
ccuccugcag aaguugcac 19

<210> 3051
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3051
ugcaacuucu gcaggaggc 19

<210> 3052
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3052
gccuccugca gaaguugca 19

<210> 3053
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3053
gcaacuucug caggaggcc 19

<210> 3054
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3054
ggccuccugc agaaguugc 19

<210> 3055
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3055
caacuucugc aggaggcca 19

<210> 3056
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3056
uggccuccug cagaaguug 19

<210> 3057
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3057
aacuucugca ggaggccac 19

<210> 3058
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3058
guggccuccu gcagaaguu 19

<210> 3059
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3059
acuucugcag gaggccacu 19

<210> 3060
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3060
aguggccucc ugcagaagu 19

<210> 3061
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3061
cuucugcagg aggccacug 19

<210> 3062
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3062
caguggccuc cugcagaag 19

<210> 3063
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3063

uucugcagga ggccacugc 19

<210> 3064
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3064
gcaguggccu ccugcagaa 19

<210> 3065
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3065
ucugcaggag gccacugca 19

<210> 3066
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3066
ugcaguggcc uccugcaga 19

<210> 3067
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3067
cugcaggagg ccacugcau 19

<210> 3068
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3068
augcaguggc cuccugcag 19

<210> 3069
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3069
ugcaggaggc cacugcauu 19

<210> 3070
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3070
aaugcagugg ccuccugca 19

<210> 3071
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3071
gcaggaggcc acugcauuu 19

<210> 3072
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3072
aaaugcagug gccuccugc 19

<210> 3073
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3073
caggaggcca cugcauuuu 19

<210> 3074
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3074
aaaaugcagu ggccuccug 19

<210> 3075
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3075
aggaggccac ugcauuuug 19

<210> 3076
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3076
caaaaugcag uggccuccu 19

<210> 3077
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3077
ggaggccacu gcauuuuga 19

<210> 3078
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3078
ucaaaaugca guggccucc 19

<210> 3079
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3079
gaggccacug cauuuugaa 19

<210> 3080
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3080
uucaaaaugc aguggccuc 19

<210> 3081
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3081
aggccacugc auuuugaag 19

<210> 3082
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3082
cuucaaaaug caguggccu 19

<210> 3083
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3083
ggccacugca uuuugaagu 19

<210> 3084
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3084
acuucaaaau gcaguggcc 19

<210> 3085
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3085
gccacugcau uuugaagug 19

<210> 3086
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3086
cacuucaaaa ugcaguggc 19

<210> 3087
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3087
ccacugcauu uugaaguga 19

<210> 3088
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3088
ucacuucaaa augcagugg 19

<210> 3089
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3089
cacugcauuu ugaagugau 19

<210> 3090
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3090
aucacuucaa aaugcagug 19

<210> 3091
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3091
acugcauuuu gaagugaug 19

<210> 3092

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3092
caucacuuca aaaugcagu 19

<210> 3093
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3093
cugcauuuug aagugauga 19

<210> 3094
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3094
ucaucacuuc aaaaugcag 19

<210> 3095
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3095
ugcauuuuga agugaugag 19

<210> 3096
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3096
cucaucacuu caaaaugca 19

<210> 3097
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3097
gcauuuugaa gugaugagu 19

<210> 3098
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3098
acucaucacu ucaaaaugc 19

<210> 3099
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3099
cauuuugaag ugaugagug 19

<210> 3100
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3100
cacucaucac uucaaaaug 19

<210> 3101
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3101
auuuugaagu gaugaguga 19

<210> 3102
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3102
ucacucauca cuucaaaau 19

<210> 3103
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3103
uuuugaagug augagugaa 19

<210> 3104
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3104
uucacucauc acuucaaaa 19

<210> 3105
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3105
uugaagugau gagugaaag 19

<210> 3106
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 3106
cuuucacuca ucacuucaa 19

<210> 3107
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3107
ugaagugaug agugaaaga 19

<210> 3108
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3108
ucuuucacuc aucacuuca 19

<210> 3109
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3109
gaagugauga gugaaagag 19

<210> 3110
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3110
cucuuucacu caucacuuc 19

<210> 3111
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3111
aagugaugag ugaaagaga 19

<210> 3112
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3112
ucucuuucac ucaucacuu 19

<210> 3113
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3113
agugaugagu gaaagagag 19

<210> 3114
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3114
cucucuuuca cucaucacu 19

<210> 3115
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3115
gugaugagug aaagagaga 19

<210> 3116
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3116
ucucucuuuc acucaucac 19

<210> 3117
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3117
ugaugaguga aagagagaa 19

<210> 3118
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3118
uucucucuuu cacucauca 19

<210> 3119
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3119
gaugagugaa agagagaag 19

<210> 3120
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3120
cuucucucuu ucacucauc 19

<210> 3121
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3121
augagugaaa gagagaagu 19

<210> 3122
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3122
acuucucucu uucacucau 19

<210> 3123
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3123
ugagugaaag agagaaguc 19

<210> 3124
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3124
gacuucucuc uuucacuca 19

<210> 3125
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3125
gagugaaaga gagaagucc 19

<210> 3126
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3126
ggacuucucu cuuucacuc 19

<210> 3127
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3127

agugaaagag agaaguccu 19

<210> 3128
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3128
aggacuucuc ucuuucacu 19

<210> 3129
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3129
gugaaagaga gaaguccua 19

<210> 3130
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3130
uaggacuucu cucuuucac 19

<210> 3131
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3131
ugaaagagag aaguccuau 19

<210> 3132
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3132
auaggacuuc ucucuuuca 19

<210> 3133
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3133
gaaagagaga aguccuauu 19

<210> 3134
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3134
aauaggacuu cucucuuuc 19

<210> 3135
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3135
aaagagagaa guccuauuu 19

<210> 3136
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3136
aaauaggacu ucucucuuu 19

<210> 3137
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3137
aagagagaag uccuauuuc 19

<210> 3138
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3138
gaaauaggac uucucucuu 19

<210> 3139
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3139
agagagaagu ccuauuucu 19

<210> 3140
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3140
agaaauagga cuucucucu 19

<210> 3141
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3141
gagagaaguc cuauuucuc 19

<210> 3142
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3142
gagaaauagg acuucucuc 19

<210> 3143
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3143
agagaagucc uauuucuca 19

<210> 3144
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3144
ugagaaauag gacuucucu 19

<210> 3145
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3145
gagaaguccu auuucucag 19

<210> 3146
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3146
cugagaaaua ggacuucuc 19

<210> 3147
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3147
agaaguccua uuucucagg 19

<210> 3148
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3148
ccugagaaau aggacuucu 19

<210> 3149
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3149
gaaguccuau uucucaggc 19

<210> 3150
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3150
gccugagaaa uaggacuuc 19

<210> 3151
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3151
aaguccuauu ucucaggcu 19

<210> 3152
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3152
agccugagaa auaggacuu 19

<210> 3153
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3153
aguccuauuu cucaggcuu 19

<210> 3154
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3154
aagccugaga aauaggacu 19

<210> 3155
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3155
guccuauuuc ucaggcuug 19

<210> 3156

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3156
caagccugag aaauaggac 19

<210> 3157
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3157
uccuauuucu caggcuuga 19

<210> 3158
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3158
ucaagccuga gaaauagga 19

<210> 3159
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3159
ccuauuucuc aggcuugag 19

<210> 3160
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3160
cucaagccug agaaauagg 19

<210> 3161
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3161
cuauuucuca ggcuugagc 19

<210> 3162
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3162
gcucaagccu gagaaauag 19

<210> 3163
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3163
uauuucucag gcuugagca 19

<210> 3164
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3164
ugcucaagcc ugagaaaua 19

<210> 3165
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3165
auuucucagg cuugagcaa 19

<210> 3166
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3166
uugcucaagc cugagaaau 19

<210> 3167
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3167
uuucucaggc uugagcaag 19

<210> 3168
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3168
cuugcucaag ccugagaaa 19

<210> 3169
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3169
uucucaggcu ugagcaagu 19

<210> 3170
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 3170
acuugcucaa gccugagaa 19

<210> 3171
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3171
ucucaggcuu gagcaaguu 19

<210> 3172
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3172
aacuugcuca agccugaga 19

<210> 3173
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3173
cucaggcuug agcaaguug 19

<210> 3174
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3174
caacuugcuc aagccugag 19

<210> 3175
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3175
ucaggcuuga gcaaguugg 19

<210> 3176
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3176
ccaacuugcu caagccuga 19

<210> 3177
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3177
caggcuugag caaguuggu 19

<210> 3178
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3178
accaacuugc ucaagccug 19

<210> 3179
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3179
gcuugagcaa guugguauc 19

<210> 3180
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3180
gauaccaacu ugcucaagc 19

<210> 3181
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3181
uugagcaagu ugguaucug 19

<210> 3182
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3182
cagauaccaa cuugcucaa 19

<210> 3183
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3183
ugagcaaguu gguaucugc 19

<210> 3184
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3184
gcagauacca acuugcuca 19

<210> 3185
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3185
gagcaaguug guaucugcu 19

<210> 3186
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3186
agcagauacc aacuugcuc 19

<210> 3187
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3187
agcaaguugg uaucugcuc 19

<210> 3188
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3188
gagcagauac caacuugcu 19

<210> 3189
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3189
gcaaguuggu aucugcuca 19

<210> 3190
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3190
ugagcagaua ccaacuugc 19

<210> 3191
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3191

caaguuggua ucugcucag 19

<210> 3192
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3192
cugagcagau accaacuug 19

<210> 3193
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3193
aaguugguau cugcucagg 19

<210> 3194
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3194
ccugagcaga uaccaacuu 19

<210> 3195
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3195
aguugguauc ugcucaggc 19

<210> 3196
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3196
gccugagcag auaccaacu 19

<210> 3197
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3197
guugguaucu gcucaggcc 19

<210> 3198
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3198
ggccugagca gauaccaac 19

<210> 3199
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3199
uugguaucug cucaggccu 19

<210> 3200
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3200
aggccugagc agauaccaa 19

<210> 3201
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3201
ugguaucugc ucaggccug 19

<210> 3202
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3202
caggccugag cagauacca 19

<210> 3203
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3203
gguaucugcu caggccuga 19

<210> 3204
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3204
ucaggccuga gcagauacc 19

<210> 3205
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3205
guaucugcuc aggccugag 19

<210> 3206
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3206
cucaggccug agcagauac 19

<210> 3207
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3207
uaucugcuca ggccugagc 19

<210> 3208
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3208
gcucaggccu gagcagaua 19

<210> 3209
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3209
aucugcucag gccugagca 19

<210> 3210
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3210
ugcucaggcc ugagcagau 19

<210> 3211
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3211
ucugcucagg ccugagcau 19

<210> 3212
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3212
augcucaggc cugagcaga 19

<210> 3213
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3213
cugcucaggc cugagcaug 19

<210> 3214
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3214
caugcucagg ccugagcag 19

<210> 3215
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3215
ugcucaggcc ugagcauga 19

<210> 3216
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3216
ucaugcucag gccugagca 19

<210> 3217
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3217
gcucaggccu gagcaugac 19

<210> 3218
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3218
gucaugcuca ggccugagc 19

<210> 3219
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3219
cucaggccug agcaugacc 19

<210> 3220

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3220
ggucaugcuc aggccugag 19

<210> 3221
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3221
ucaggccuga gcaugaccu 19

<210> 3222
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3222
aggucaugcu caggccuga 19

<210> 3223
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3223
caggccugag caugaccuc 19

<210> 3224
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3224
gaggucaugc ucaggccug 19

<210> 3225
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3225
aggccugagc augaccuca 19

<210> 3226
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3226
ugaggucaug cucaggccu 19

<210> 3227
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3227
cacuuaaccc caggccauu 19

<210> 3228
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3228
aauggccugg gguuaagug 19

<210> 3229
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3229
acuuaacccc aggccauua 19

<210> 3230
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3230
uaauggccug gggguuaagu 19

<210> 3231
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3231
cuuaacccca ggccauuau 19

<210> 3232
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3232
auaauggccu gggguuaag 19

<210> 3233
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3233
uuaaccccag gccauuauc 19

<210> 3234
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 3234
gauaauggcc ugggguuaa 19

<210> 3235
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3235
uaaccccagg ccauuauca 19

<210> 3236
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3236
ugauaauggc cugggguua 19

<210> 3237
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3237
aaccccaggc cauuaucau 19

<210> 3238
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3238
augauaaugg ccugggguu 19

<210> 3239
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3239
accccaggcc auuaucaua 19

<210> 3240
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3240
uaugauaaug gccuggggu 19

<210> 3241
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3241
cccaggccau uaucauauc 19

<210> 3242
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3242
gauaugauaa uggccuggg 19

<210> 3243
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3243
ccaggccauu aucauaucc 19

<210> 3244
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3244
ggauaugaua auggccugg 19

<210> 3245
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3245
caggccauua ucauaucca 19

<210> 3246
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3246
uggauaugau aauggccug 19

<210> 3247
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3247
aggccauuau cauauccag 19

<210> 3248
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3248
cuggauauga uaauggccu 19

<210> 3249
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3249
ggccauuauc auauccaga 19

<210> 3250
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3250
ucuggauaug auaauggcc 19

<210> 3251
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3251
gccauuauca uauccagau 19

<210> 3252
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3252
aucuggauau gauaauggc 19

<210> 3253
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3253
cuucagaguu gucuuuaua 19

<210> 3254
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3254
uauaaagaca acucugaag 19

<210> 3255
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3255

uucagaguug ucuuuauau 19

<210> 3256
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3256
auauaaagac aacucugaa 19

<210> 3257
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3257
ucagaguugu cuuuauaug 19

<210> 3258
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3258
cauauaaaga caacucuga 19

<210> 3259
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3259
agaguugucu uuauaugug 19

<210> 3260
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3260
cacauauaaa gacaacucu 19

<210> 3261
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3261
uugucuuuau augugaauu 19

<210> 3262
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3262
aauucacaua uaaagacaa 19

<210> 3263
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3263
ugucuuuaua ugugaauua 19

<210> 3264
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3264
uaauucacau auaaagaca 19

<210> 3265
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3265
gucuuuauau gugaauuaa 19

<210> 3266
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3266
uuaauucaca uauaaagac 19

<210> 3267
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3267
ucuuuauaug ugaauuaag 19

<210> 3268
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3268
cuuaauucac auauaaaga 19

<210> 3269
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3269
cuuuauaugu gaauuaagu 19

<210> 3270
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3270
acuuaauuca cauauaaag 19

<210> 3271
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3271
uuuauaugug aauuaaguu 19

<210> 3272
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3272
aacuuaauuc acauauaaa 19

<210> 3273
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3273
uuauauguga auuaaguua 19

<210> 3274
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3274
uaacuuaauu cacauauaa 19

<210> 3275
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3275
uauaugugaa uuaaguuau 19

<210> 3276
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3276
auaacuuaau ucacauaua 19

<210> 3277
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3277
auaugugaau uaaguuaua 19

<210> 3278
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3278
uauaacuuaa uucacauau 19

<210> 3279
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3279
uaugugaauu aaguuauau 19

<210> 3280
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3280
auauaacuua auucacaua 19

<210> 3281
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3281
augugaauua aguuauauu 19

<210> 3282
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3282
aauauaacuu aauucacau 19

<210> 3283
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3283
ugugaauuaa guuauauua 19

<210> 3284

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3284
uaauauaacu uaauucaca 19

<210> 3285
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3285
gugaauuaag uuauauuaa 19

<210> 3286
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3286
uuaauauaac uuaauucac 19

<210> 3287
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3287
ugaauuaagu uauauuaaa 19

<210> 3288
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3288
uuuaauauaa cuuaauuca 19

<210> 3289
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3289
gaauuaaguu auauuaaau 19

<210> 3290
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3290
auuuaauaua acuuaauuc 19

<210> 3291
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3291
aauuaaguua uauuaaauu 19

<210> 3292
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3292
aauuuaauau aacuuaauu 19

<210> 3293
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3293
auuaaguuau auuaaauuu 19

<210> 3294
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3294
aaauuuaaua uaacuuaau 19

<210> 3295
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3295
uuaaguuaua uuaaauuuu 19

<210> 3296
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3296
aaaauuuaau auaacuuaa 19

<210> 3297
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3297
uaaguuauau uaaauuuua 19

<210> 3298
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 3298
uaaaauuuaa uauaacuua 19

<210> 3299
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3299
aaguuauauu aaauuuuaa 19

<210> 3300
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3300
uuaaaauuua auauaacuu 19

<210> 3301
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3301
aguuauauua aauuuuaau 19

<210> 3302
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3302
auuaaaauuu aauauaacu 19

<210> 3303
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3303
guuauauuaa auuuuaauc 19

<210> 3304
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3304
gauuaaaauu uaauauaac 19

<210> 3305
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3305
uauauuaaau uuuaaucua 19

<210> 3306
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3306
uagauuaaaa uuuaauaua 19

<210> 3307
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3307
auauuaaauu uuaaucuau 19

<210> 3308
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3308
auagauuaaa auuuaauau 19

<210> 3309
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3309
uauuaaauuu uaaucuaua 19

<210> 3310
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3310
uauagauuaa aauuuaaua 19

<210> 3311
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3311
auuaaauuuu aaucuauag 19

<210> 3312
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3312
cuauagauua aaauuuaau 19

<210> 3313
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3313
uuaaauuuua aucuauagu 19

<210> 3314
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3314
acuauagauu aaaauuuaa 19

<210> 3315
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3315
uaaauuuuaa ucuauagua 19

<210> 3316
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3316
uacuauagau uaaaauuua 19

<210> 3317
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3317
aaauuuuaau cuauaguaa 19

<210> 3318
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3318
uuacuauaga uuaaaauuu 19

<210> 3319
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3319

uuuuaaucua uaguaaaaa 19

<210> 3320
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3320
uuuuuacuau agauuaaaa 19

<210> 3321
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3321
uuuaaucuau aguaaaaac 19

<210> 3322
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3322
guuuuuacua uagauuaaa 19

<210> 3323
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3323
uuaaucuaua guaaaaaca 19

<210> 3324
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3324
uguuuuuacu auagauuaa 19

<210> 3325
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3325
uaaucuauag uaaaaacau 19

<210> 3326
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3326
auguuuuuac uauagauua 19

<210> 3327
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3327
aaucuauagu aaaaacaua 19

<210> 3328
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3328
uauguuuuua cuauagauu 19

<210> 3329
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3329
aucuauagua aaaacauag 19

<210> 3330
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3330
cuauguuuuu acuauagau 19

<210> 3331
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3331
ucuauaguaa aaacauagu 19

<210> 3332
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3332
acuauguuuu uacuauaga 19

<210> 3333
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3333
cuauaguaaa aacauaguc 19

<210> 3334
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3334
gacuauguuu uuacuauag 19

<210> 3335
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3335
uauaguaaaa acauagucc 19

<210> 3336
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3336
ggacuauguu uuuacuaua 19

<210> 3337
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3337
auaguaaaaa cauaguccu 19

<210> 3338
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3338
aggacuaugu uuuuacuau 19

<210> 3339
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3339
uaguaaaaac auaguccug 19

<210> 3340
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3340
caggacuaug uuuuuacua 19

<210> 3341
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3341
aguaaaaaca uaguccugg 19

<210> 3342
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3342
ccaggacuau guuuuuacu 19

<210> 3343
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3343
guaaaaacau aguccugga 19

<210> 3344
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3344
uccaggacua uguuuuuac 19

<210> 3345
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3345
uaaaaacaua guccuggaa 19

<210> 3346
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3346
uuccaggacu auguuuuua 19

<210> 3347
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3347
aaaaacauag uccuggaaa 19

<210> 3348

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3348
uuuccaggac uauguuuuu 19

<210> 3349
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3349
aaaacauagu ccuggaaau 19

<210> 3350
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3350
auuuccagga cuauguuuu 19

<210> 3351
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3351
aaacauaguc cuggaaaua 19

<210> 3352
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3352
uauuuccagg acuauguuu 19

<210> 3353
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3353
aacauagucc uggaaauaa 19

<210> 3354
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3354
uuauuuccag gacuauguu 19

<210> 3355
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3355
acauaguccu ggaaauaaa 19

<210> 3356
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3356
uuuauuucca ggacuaugu 19

<210> 3357
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3357
cauaguccug gaaauaaau 19

<210> 3358
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3358
auuuauuucc aggacuaug 19

<210> 3359
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3359
auaguccugg aaauaaauu 19

<210> 3360
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3360
aauuuauuuc caggacuau 19

<210> 3361
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3361
uaguccugga aauaaauuc 19

<210> 3362
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 3362
gaauuuauuu ccaggacua 19

<210> 3363
<211> 19
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 3363
guccuggaaa uaaauucuu 19

<210> 3364
<211> 19
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 3364
aagaauuuau uuccaggac 19

<210> 3365
<211> 19
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 3365
uccuggaaau aaauucuug 19

<210> 3366
<211> 19
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 3366
caagaauuua uuuccagga 19

<210> 3367
<211> 16
<212> белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический пептид"

<400> 3367
Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 3368
<211> 11
<212> белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический пептид"

<400> 3368
Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro
1 5 10

<210> 3369
<211> 13
<212> белок
<213> Вирус иммунодефицита человека 1

<400> 3369
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 3370
<211> 16
<212> белок
<213> Drosophila sp.

<400> 3370
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 3371
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3371
caugccaaaa auggacauca u 21

<210> 3372
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3372
augaugucca uuuuuggcau gac 23

<210> 3373
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 3373
auuuugaagu gaugagugaa a 21

<210> 3374
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3374
uuucacucau cacuucaaaa ugc 23

<210> 3375
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3375
aguuauauua aauuuuaauc u 21

<210> 3376
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3376
agauuaaaau uuaauauaac uua 23

<210> 3377
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3377
gcauuuugaa gugaugagug a 21

<210> 3378
<211> 23

<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3378
ucacucauca cuucaaaaug cag 23

<210> 3379
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3379
gaacuaauga gcagacauaa c 21

<210> 3380
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3380
guuaugucug cucauuaguu cau 23

<210> 3381
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3381
aaugaccaca ccuaucgagu u 21

<210> 3382
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3382
aacucgauag gugugucau ucu 23

<210> 3383
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3383
uaaauuuuaa ucuauaguaa a 21

<210> 3384
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3384
uuuacuauag auuaaaauuu aau 23

<210> 3385
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3385
uucaguauga ucguuucuuu g 21

<210> 3386
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3386
caaagaaacg aucauacuga aaa 23

<210> 3387
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3387
cacuuuucag uaugaucguu u 21

<210> 3388
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3388
aaacgaucau acugaaaagu gga 23

<210> 3389
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3389
aaaucuguuu ccacuuuuca g 21

<210> 3390
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3390
cugaaaagug gaaacagauu uug 23

<210> 3391
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3391
cauuugaaac uguccauuca a 21

<210> 3392
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3392
uugaauggac aguuucaaau gcc 23

<210> 3393
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3393
ccuaucgagu uuuuaaaacu g 21

<210> 3394
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3394
caguuuuaaa aacucgauag gug 23

<210> 3395
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3395
gaccagaaag agugucucau c 21

<210> 3396
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3396
gaugagacac ucuuucuggu cuu 23

<210> 3397
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3397
accagaaaga gugucucauc u 21

<210> 3398
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3398
agaugagaca cucuuucugg ucu 23

<210> 3399
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3399
acuaaugagc agacauaaca u 21

<210> 3400
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3400
auguuauguc ugcucauuag uuc 23

<210> 3401
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3401
uaguaaaaac auaguccugg a 21

<210> 3402
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3402
uccaggacua uguuuuuacu aua 23

<210> 3403
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3403
uauuucugga acuaguaaau u 21

<210> 3404
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3404
aauuuacuag uuccagaaau auu 23

<210> 3405
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 3405
uucugcaaag ccagucuuga g 21

<210> 3406
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3406
cucaagacug gcuuugcaga aga 23

<210> 3407
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3407
gaggaaagag guugcugaaa c 21

<210> 3408
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3408
guuucagcaa ccucuuuccu cac 23

<210> 3409
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3409
gguacuagaa auauuucugg a 21

<210> 3410
<211> 23

<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3410
uccagaaaua uuucuaguac cac 23

<210> 3411
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3411
gacaucaugc aaaagcaaag a 21

<210> 3412
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3412
ucuuugcuuu ugcaugaugu ccu 23

<210> 3413
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3413
aaauuuuaau cuauaguaaa a 21

<210> 3414
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3414
uuuuacuaua gauuaaaauu uaa 23

<210> 3415
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3415
caugauccaa gggauucgaa a 21

<210> 3416
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3416
uuucgaaucc cuuggaucau gga 23

<210> 3417
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3417
agaccagaaa gagugucuca u 21

<210> 3418
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3418
augagacacu cuuucugguc uuu 23

<210> 3419
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3419
auccugaaga gcgcugaggg a 21

<210> 3420
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3420
ucccucagcg cucuucagga ucc 23

<210> 3421
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3421
gucugugaug aacuaaugag c 21

<210> 3422
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3422
gcucauuagu ucaucacaga cuu 23

<210> 3423
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3423
cagaaagagu gucucaucuu c 21

<210> 3424
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3424
gaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 3425
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3425
acuuuucagu augaucguuu c 21

<210> 3426
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3426
gaaacgauca uacugaaaag ugg 23

<210> 3427
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3427
ucaugccaaa aauggacauc a 21

<210> 3428
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3428
ugauguccau uuuuggcaug acu 23

<210> 3429
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3429
aauauuucug gaacuaguaa a 21

<210> 3430
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3430
uuuacuaguu ccagaaauau uuc 23

<210> 3431
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3431
cuucuucaag auaacuugcc a 21

<210> 3432
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3432
uggcaaguua ucuugaagaa gau 23

<210> 3433
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3433
uuucaguaug aucguuucuu u 21

<210> 3434
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3434
aaagaaacga ucauacugaa aag 23

<210> 3435
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3435
cccagugugg uuagugugaa a 21

<210> 3436
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3436
uuucacacua accacacugg ggc 23

<210> 3437
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 3437
gcugugagau uuacucugau u 21

<210> 3438
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3438
aaucagagua aaucucacag ccu 23

<210> 3439
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3439
aggcuugagc aaguugguau c 21

<210> 3440
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3440
gauaccaacu ugcucaagcc uga 23

<210> 3441
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3441
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 3442
<211> 23

<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3442
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 3443
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3443
auuucuggaa cuaguaaauu c 21

<210> 3444
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3444
gaauuuacua guuccagaaa uau 23

<210> 3445
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3445
ugugaugugg cccaugaguu u 21

<210> 3446
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3446
aaacucaugg gccacaucac aca 23

<210> 3447
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3447
aagagagaag uccuauuucu c 21

<210> 3448
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3448
gagaaauagg acuucucucu uuc 23

<210> 3449
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3449
uggcagcaca gaugaaucag a 21

<210> 3450
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3450
ucugauucau cugugcugcc agg 23

<210> 3451
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3451
augaucguuu cuuugagaaa a 21

<210> 3452
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3452
uuuucucaaa gaaacgauca uac 23

<210> 3453
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3453
ucuggaacua guaaauucca u 21

<210> 3454
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3454
auggaauuua cuaguuccag aaa 23

<210> 3455
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3455
gcccauucuu aucccgagu 19

<210> 3456
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3456
acucgggaua agaaugggc 19

<210> 3457
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3457
ggaaccaugc cuccaugau 19

<210> 3458
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3458
aucauggagg caugguucc 19

<210> 3459
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3459
uggagucugu gcggauccu 19

<210> 3460
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3460
aggauccgca cagacucca 19

<210> 3461
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3461
cacccacggg uguguggga 19

<210> 3462
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3462
ucccacacac ccgugggug 19

<210> 3463
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3463
ggagucugug cggauccua 19

<210> 3464
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3464
uaggauccgc acagacucc 19

<210> 3465
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3465
caaaacugcc ccaagauga 19

<210> 3466
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3466
ucaucuuggg gcaguuuug 19

<210> 3467
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3467
gccuccauga uccaaggga 19

<210> 3468
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3468
ucccuuggau cauggaggc 19

<210> 3469
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 3469
caucaucccu gugcggguu 19

<210> 3470
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3470
aacccgcaca gggaugaug 19

<210> 3471
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3471
acccacgggu gugugggga 19

<210> 3472
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3472
uccccacaca cccgugggu 19

<210> 3473
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3473
cacaucaucc cugugcgga 19

<210> 3474
<211> 19

<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3474
uccgcacagg gaugaugug 19

<210> 3475
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3475
cagaaagagu gucucaucu 19

<210> 3476
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3476
agaugagaca cucuuucug 19

<210> 3477
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3477
ccuccaugau ccaagggau 19

<210> 3478
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3478
aucccuugga ucauggagg 19

<210> 3479
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3479
ugcccauucu uaucccgaa 19

<210> 3480
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3480
uucgggauaa gaaugggca 19

<210> 3481
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3481
cuucacccug gcuaagaua 19

<210> 3482
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3482
uaucuuagcc agggugaag 19

<210> 3483
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3483
aucaucccug ugcggguua 19

<210> 3484
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3484
uaacccgcac agggaugau 19

<210> 3485
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3485
agaaagagug ucucaucuu 19

<210> 3486
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3486
aagaugagac acucuuucu 19

<210> 3487
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3487
cuccaugauc caagggauu 19

<210> 3488
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3488
aaucccuugg aucauggag 19

<210> 3489
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3489
ccauucuuau cccgaguca 19

<210> 3490
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3490
ugacucggga uaagaaugg 19

<210> 3491
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3491
cacccuggcu aagaugaua 19

<210> 3492
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3492
uaucaucuua gccagggug 19

<210> 3493
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3493
ucaucccugu gcggguuga 19

<210> 3494
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3494
ucaacccgca cagggauga 19

<210> 3495
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3495
aagagugucu caucuucuu 19

<210> 3496
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3496
aagaagauga gacacucuu 19

<210> 3497
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3497
gucaugccaa aaauggaca 19

<210> 3498
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3498
uguccauuuu uggcaugac 19

<210> 3499
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3499
cauucuuauc ccgagucca 19

<210> 3500
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3500
uggacucggg auaagaaug 19

<210> 3501
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 3501
acccuggcua agaugauga 19

<210> 3502
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3502
ucaucaucuu agccagggu 19

<210> 3503
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3503
cucuucaccc uggcuaaga 19

<210> 3504
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3504
ucuuagccag ggugaagag 19

<210> 3505
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3505
augccaaaaa uggacauca 19

<210> 3506
<211> 19

<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3506
ugauguccau uuuuggcau 19

<210> 3507
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3507
ugccccaaga ugauggaau 19

<210> 3508
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3508
auuccaucau cuuggggca 19

<210> 3509
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3509
gaaccaugcc uccaugaua 19

<210> 3510
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3510
uaucauggag gcaugguuc 19

<210> 3511
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3511
ucuucacccu ggcuaagau 19

<210> 3512
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3512
aucuuagcca gggugaaga 19

<210> 3513
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3513
ugccaaaaau ggacaucau 19

<210> 3514
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3514
augaugucca uuuuuggca 19

<210> 3515
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3515
ccagaaagag ugucucaua 19

<210> 3516
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3516
uaugagacac ucuuucugg 19

<210> 3517
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3517
gaaacugucc auucaauga 19

<210> 3518
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3518
ucauugaaug gacaguuuc 19

<210> 3519
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3519
ucacccuggc uaagaugau 19

<210> 3520
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3520
aucaucuuag ccaggguga 19

<210> 3521
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3521
cccuggaguc ugugcggau 19

<210> 3522
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3522
auccgcacag acuccaggg 19

<210> 3523
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3523
gaaagagugu cucaucuua 19

<210> 3524
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3524
uaagaugaga cacucuuuc 19

<210> 3525
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3525
uggagcccug gagucugua 19

<210> 3526
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3526
uacagacucc agggcucca 19

<210> 3527
<211> 23
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 3527
augaugucca uuuuuggcau gac 23

<210> 3528
<211> 21
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 3528
auuuugaagu gaugagugaa a 21

<210> 3529
<211> 23
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 3529
uuucacucau cacuucaaaa ugc 23

<210> 3530

<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3530
aguuauauua aauuuuaauc u 21

<210> 3531
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3531
agauuaaaau uuaauauaac uua 23

<210> 3532
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3532
gcauuuugaa gugaugagug a 21

<210> 3533
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3533
ucacucauca cuucaaaaug cag 23

<210> 3534
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3534
gaacuaauga gcagacauaa c 21

<210> 3535
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3535
guuaugucug cucauuaguu cau 23

<210> 3536
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3536
aaugaccaca ccuaucgagu u 21

<210> 3537
<211> 23

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3537
aacucgauag gugguggucau ucu 23

<210> 3538
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3538
uaaauuuuaa ucuauaguaa a 21

<210> 3539
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3539
uuuacuauag auuaaaauuu aau 23

<210> 3540
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3540
uucaguauga ucguuucuuu g 21

<210> 3541
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3541
caaagaaacg aucauacuga aaa 23

<210> 3542
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3542
cacuuuucag uaugaucguu u 21

<210> 3543
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3543
aaacgaucau acugaaaagu gga 23

<210> 3544
<211> 21
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 3544
aaaucuguuu ccacuuuuca g 21

<210> 3545
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3545
cugaaaagug gaaacagauu uug 23

<210> 3546
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3546
cauuugaaac uguccauuca a 21

<210> 3547
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3547
uugaauggac aguuucaaau gcc 23

<210> 3548
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3548
ccuaucgagu uuuuaaaacu g 21

<210> 3549
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3549
caguuuuaaa aacucgauag gug 23

<210> 3550
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3550
gaccagaaag agugucucau c 21

<210> 3551
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3551
gaugagacac ucuuucuggu cuu 23

<210> 3552
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3552
accagaaaga gugucucauc u 21

<210> 3553
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3553
agaugagaca cucuuucugg ucu 23

<210> 3554
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3554
acuaaugagc agacauaaca u 21

<210> 3555
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3555
auguuauguc ugcucauuag uuc 23

<210> 3556
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3556
uaguaaaaac auaguccugg a 21

<210> 3557
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3557
uccaggacua uguuuuuacu aua 23

<210> 3558
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3558
uauuucugga acuaguaaau u 21

<210> 3559
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3559
aauuuacuag uuccagaaau auu 23

<210> 3560
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3560
uucugcaaag ccagucuuga g 21

<210> 3561
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3561
cucaagacug gcuuugcaga aga 23

<210> 3562
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3562
gaggaaagag guugcugaaa c 21

<210> 3563
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3563
guuucagcaa ccucuuuccu cac 23

<210> 3564
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3564
gguacuagaa auauuucugg a 21

<210> 3565
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3565

uccagaaaua uuucuaguac cac 23

<210> 3566
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3566
gacaucaugc aaaagcaaag a 21

<210> 3567
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3567
ucuuugcuuu ugcaugaugu ccu 23

<210> 3568
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3568
aaauuuuaau cuauaguaaa a 21

<210> 3569
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3569
uuuuacuaua gauuaaaauu uaa 23

<210> 3570
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3570
caugauccaa gggauucgaa a 21

<210> 3571
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3571
uuucgaaucc cuuggaucau gga 23

<210> 3572
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3572
agaccagaaa gagugucuca u 21

<210> 3573
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3573
augagacacu cuuucugguc uuu 23

<210> 3574
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3574
auccugaaga gcgcugaggg a 21

<210> 3575
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3575
ucccucagcg cucuucagga ucc 23

<210> 3576
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3576
gucugugaug aacuaaugag c 21

<210> 3577
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3577
gcucauuagu ucaucacaga cuu 23

<210> 3578
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3578
cagaaagagu gucucaucuu c 21

<210> 3579
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3579
gaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 3580
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3580
acuuuucagu augaucguuu c 21

<210> 3581
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3581
gaaacgauca uacugaaaag ugg 23

<210> 3582
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3582
ucaugccaaa aauggacauc a 21

<210> 3583
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3583
ugauguccau uuuuggcaug acu 23

<210> 3584
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3584
aauauuucug gaacuaguaa a 21

<210> 3585
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3585
uuuacuaguu ccagaaauau uuc 23

<210> 3586
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3586
cuucuucaag auaacuugcc a 21

<210> 3587
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3587
uggcaaguua ucuugaagaa gau 23

<210> 3588
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3588
uuucaguaug aucguuucuu u 21

<210> 3589
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3589
aaagaaacga ucauacugaa aag 23

<210> 3590
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3590
cccagugugg uuagugugaa a 21

<210> 3591
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3591
uuucacacua accacacugg ggc 23

<210> 3592
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3592
gcugugagau uuacucugau u 21

<210> 3593
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3593
aaucagagua aaucucacag ccu 23

<210> 3594

<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3594
aggcuugagc aaguugguau c 21

<210> 3595
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3595
gauaccaacu ugcucaagcc uga 23

<210> 3596
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3596
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 3597
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3597
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 3598
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3598
auuucuggaa cuaguaaauu c 21

<210> 3599
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3599
gaauuuacua guuccagaaa uau 23

<210> 3600
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3600
ugugaugugg cccaugaguu u 21

<210> 3601
<211> 23

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3601
aaacucaugg gccacaucac aca 23

<210> 3602
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3602
aagagagaag uccuauuucu c 21

<210> 3603
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3603
gagaaauagg acuucucucu uuc 23

<210> 3604
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3604
uggcagcaca gaugaaucag a 21

<210> 3605
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3605
ucugauucau cugugcugcc agg 23

<210> 3606
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3606
augaucguuu cuuugagaaa a 21

<210> 3607
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3607
uuuucucaaa gaaacgauca uac 23

<210> 3608
<211> 21
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 3608
ucuggaacua guaaauucca u 21

<210> 3609
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3609
auggaauuua cuaguuccag aaa 23

<210> 3610
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3610
gcccauucuu aucccgagu 19

<210> 3611
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3611
acucgggaua agaaugggc 19

<210> 3612
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3612
ggaaccaugc cuccaugau 19

<210> 3613
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3613
aucauggagg caugguucc 19

<210> 3614
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3614
uggagucugu gcggauccu 19

<210> 3615
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3615
aggauccgca cagacucca 19

<210> 3616
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3616
cacccacggg ugugguggga 19

<210> 3617
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3617
ucccacacac ccgugggug 19

<210> 3618
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3618
ggagucugug cggauccua 19

<210> 3619
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3619
uaggauccgc acagacucc 19

<210> 3620
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3620
caaaacugcc ccaagauga 19

<210> 3621
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3621
ucaucuuggg gcaguuuug 19

<210> 3622
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3622
gccuccauga uccaaggga 19

<210> 3623
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3623
ucccuuggau cauggaggc 19

<210> 3624
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3624
caucaucccu gugcggguu 19

<210> 3625
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3625
aacccgcaca gggaugaug 19

<210> 3626
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3626
acccacgggu gugugggga 19

<210> 3627
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3627
uccccacaca cccgugggu 19

<210> 3628
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3628
cacaucaucc cugugcgga 19

<210> 3629
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3629

uccgcacagg gaugaugug 19

<210> 3630
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3630
cagaaagagu gucucaucu 19

<210> 3631
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3631
agaugagaca cucuuucug 19

<210> 3632
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3632
ccuccaugau ccaagggau 19

<210> 3633
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3633
aucccuugga ucauggagg 19

<210> 3634
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3634
ugcccauucu uaucccgaa 19

<210> 3635
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3635
uucgggauaa gaaugggca 19

<210> 3636
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3636
cuucacccug gcuaagaua 19

<210> 3637
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3637
uaucuuagcc agggugaag 19

<210> 3638
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3638
aucaucccug ugcgggguua 19

<210> 3639
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3639
uaacccgcac agggaugau 19

<210> 3640
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3640
agaaagagug ucucaucuu 19

<210> 3641
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3641
aagaugagac acucuuucu 19

<210> 3642
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3642
cuccaugauc caagggauu 19

<210> 3643
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3643
aaucccuugg aucauggag 19

<210> 3644
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3644
ccauucuuau cccgaguca 19

<210> 3645
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3645
ugacucggga uaagaaugg 19

<210> 3646
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3646
cacccuggcu aagaugaua 19

<210> 3647
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3647
uaucaucuua gccagggug 19

<210> 3648
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3648
ucaucccugu gcggguuga 19

<210> 3649
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3649
ucaacccgca cagggauga 19

<210> 3650
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3650
aagagugucu caucuucuu 19

<210> 3651
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3651
aagaagauga gacacucuu 19

<210> 3652
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3652
gucaugccaa aaauggaca 19

<210> 3653
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3653
uguccauuuu uggcaugac 19

<210> 3654
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3654
cauucuuauc ccgagucca 19

<210> 3655
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3655
uggacucggg auaagaaug 19

<210> 3656
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3656
acccuggcua agaugauga 19

<210> 3657
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3657
ucaucaucuu agccagggu 19

<210> 3658

<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3658
cucuucaccc uggcuaaga 19

<210> 3659
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3659
ucuuagccag ggugaagag 19

<210> 3660
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3660
augccaaaaa uggacauca 19

<210> 3661
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3661
ugauguccau uuuuggcau 19

<210> 3662
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3662
ugccccaaga ugauggaau 19

<210> 3663
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3663
auuccaucau cuuggggca 19

<210> 3664
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3664
gaaccaugcc uccaugaua 19

<210> 3665
<211> 19

<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3665
uaucauggag gcaugguuc 19

<210> 3666
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3666
ucuucacccu ggcuaagau 19

<210> 3667
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3667
aucuuagcca gggugaaga 19

<210> 3668
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3668
ugccaaaaau ggacaucau 19

<210> 3669
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3669
augaugucca uuuuuggca 19

<210> 3670
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3670
ccagaaagag ugucucaua 19

<210> 3671
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3671
uaugagacac ucuuucugg 19

<210> 3672
<211> 19
<212> PHK

<213> Homo sapiens

<400> 3672
gaaacugucc auucaauga 19

<210> 3673
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3673
ucauugaaug gacaguuuc 19

<210> 3674
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3674
ucacccuggc uaagaugau 19

<210> 3675
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3675
aucaucuuag ccaggguga 19

<210> 3676
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3676
cccuggaguc ugugcggau 19

<210> 3677
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3677
auccgcacag acuccaggg 19

<210> 3678
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3678
gaaagagugu cucaucuua 19

<210> 3679
<211> 19
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 3679
uaagaugaga cacucuuuc 19

<210> 3680
<211> 19
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 3680
uggagcccug gagucugua 19

<210> 3681
<211> 19
<212> РНК
<213> Homo sapiens

<400> 3681
uacagacucc agggcucca 19

<210> 3682
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3682
cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 3683
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3683
ucgaaguacu cagcguaagt t 21

<210> 3684
<211> 21
<212> РНК

<213> Homo sapiens

<400> 3684
caugccaaaa auggacauca u 21

<210> 3685
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3685
caggcaaauc ucuguuguut t 21

<210> 3686
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3686
aacaacagag auuugccugt t 21

<210> 3687
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3687
gaaaaaaauu gaugagaaat t 21

<210> 3688

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3688
uuucucauca auuuuuuuct t 21

<210> 3689
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3689
ggaaagaugc cgcacucuut t 21

<210> 3690
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3690
aagagugcgg caucuuucct t 21

<210> 3691
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3691
ugucucaucu ucuucaagat t 21

<210> 3692
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3692
ucuugaagaa gaugagacat t 21

<210> 3693
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3693
acaucuacgu gcaagcaaut t 21

<210> 3694
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3694
auugcuugca cguagaugut t 21

<210> 3695
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3695
uucucugauu gacaccguat t 21

<210> 3696
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3696
uacgguguca aucagagaat t 21

<210> 3697
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3697
gcugcuggcu ucaucuucat t 21

<210> 3698
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3698
ugaagaugaa gccagcagct t 21

<210> 3699
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3699
agcgcaacgu caaacucaut t 21

<210> 3700
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3700
augaguuuga cguugcgcut t 21

<210> 3701
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3701
uauuucugga acuaguaaat t 21

<210> 3702
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3702
uuuacuaguu ccagaaauat t 21

<210> 3703
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3703
gguuguguug gaggguacat t 21

<210> 3704
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3704
uguacccucc aacacaacct t 21

<210> 3705
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3705
gugucagucu ggugcaguat t 21

<210> 3706
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3706
uacugcacca gacugacact t 21

<210> 3707
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3707
cuuuguggcc aaugacucat t 21

<210> 3708
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3708
ugagucauug gccacaaagt t 21

<210> 3709
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3709
agaugcugcu aaaaacacat t 21

<210> 3710
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3710
uguguuuuua gcagcaucut t 21

<210> 3711
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3711
gagucaugcc aaaaauggat t 21

<210> 3712
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3712
uccauuuuug gcaugacuct t 21

<210> 3713
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3713
cugugcggau ccugaagagt t 21

<210> 3714
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3714
cucuucagga uccgcacagt t 21

<210> 3715
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3715
cacuuugaaa caacauggut t 21

<210> 3716
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3716
accauguugu uucaaagugt t 21

<210> 3717
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3717
aagugaugag ugaaagagat t 21

<210> 3718
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3718
ucucuuucac ucaucacuut t 21

<210> 3719
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3719
aucugcuagu cacauggaat t 21

<210> 3720
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3720
uuccauguga cuagcagaut t 21

<210> 3721
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3721
uggggcaggu gguacuagat t 21

<210> 3722
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3722
ucuaguacca ccugccccat t 21

<210> 3723
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3723
gcagaugacu auucagacut t 21

<210> 3724
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3724
agucugaaua gucaucugct t 21

<210> 3725
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3725
gccucauucc ucagcugagt t 21

<210> 3726
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3726
cucagcugag gaaugaggct t 21

<210> 3727
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3727
guaugaucgu uucuuugagt t 21

<210> 3728
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3728
cucaaagaaa cgaucauact t 21

<210> 3729
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3729
uauccagaug gucuucagat t 21

<210> 3730
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3730
ucugaagacc aucuggauat t 21

<210> 3731
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3731

uagugugaaa accgauggat t 21

<210> 3732
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3732
uccaucgguu uucacacuat t 21

<210> 3733
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3733
uccccauggc agaugacuat t 21

<210> 3734
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3734
uagucaucug ccauggggat t 21

<210> 3735
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3735
ccacugcagc aguacacuat t 21

<210> 3736
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3736
uaguguacug cugcaguggt t 21

<210> 3737
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3737
cugugaaccg gcgagcacat t 21

<210> 3738
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3738
ugugcucgcc gguucacagt t 21

<210> 3739
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3739
gguccuaugc ugcuggcuut t 21

<210> 3740
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3740
aagccagcag cauaggacct t 21

<210> 3741
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3741
agccuuuggu uguguuggat t 21

<210> 3742
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3742
uccaacacaa ccaaaggcut t 21

<210> 3743
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3743
aauuccaugu ggacuuagat t 21

<210> 3744
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3744
ucuaagucca cauggaauut t 21

<210> 3745
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3745
ccagggcacu gcaagcaaat t 21

<210> 3746
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3746
uuugcuugca gugcccuggt t 21

<210> 3747
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3747
cuuuucagua ugaucguuut t 21

<210> 3748
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 3748
aaacgaucau acugaaaagt t 21

<210> 3749
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3749
gaaucagaga ggcagcagut t 21

<210> 3750
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3750
acugcugccu cucugauuct t 21

<210> 3751
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3751
gcaaagaucu gaccccucat t 21

<210> 3752

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3752
ugagggguca gaucuuugct t 21

<210> 3753
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3753
ggagaagagc uccuacggat t 21

<210> 3754
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3754
uccguaggag cucuucucct t 21

<210> 3755
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3755
ccaugaguuu ggagcaauct t 21

<210> 3756
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3756
gauugcucca aacucauggt t 21

<210> 3757
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3757
cuuugagaaa aaaauugaut t 21

<210> 3758
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3758
aucaauuuuu uucucaaagt t 21

<210> 3759
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3759
ugagcagaca uaacaucuat t 21

<210> 3760
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3760
uagauguuau gucugcucat t 21

<210> 3761
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3761
cgugcaagca aucaauuact t 21

<210> 3762
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3762
guaauugauu gcuugcacgt t 21

<210> 3763
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3763
aaagcaaaga ccagaaagat t 21

<210> 3764
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3764
ucuuucuggu cuuugcuuut t 21

<210> 3765
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3765
ggaugugcag gaaaugaaut t 21

<210> 3766
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3766
auucauuucc ugcacaucct t 21

<210> 3767
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3767
cagcauacuu ccugaacaut t 21

<210> 3768
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3768
auguucagga aguaugcugt t 21

<210> 3769
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3769
gcagcacaga ugaaucagat t 21

<210> 3770
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3770
ucugauucau cugugcugct t 21

<210> 3771
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3771
ucuguuguuc uaugcccaat t 21

<210> 3772
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3772
uugggcauag aacaacagat t 21

<210> 3773
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3773
ugagacagau gcuaauggat t 21

<210> 3774
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3774
uccauuagca ucugucucat t 21

<210> 3775
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3775
gccaaugacu caacccucut t 21

<210> 3776
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3776
agaggguuga gucauuggct t 21

<210> 3777
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3777
gagugcaacu ucugcaggat t 21

<210> 3778
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3778
uccugcagaa guugcacuct t 21

<210> 3779
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3779
gugaaagaga gaaguccuat t 21

<210> 3780
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3780
uaggacuucu cucuuucact t 21

<210> 3781
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3781
uaacuugcca aaaucuguut t 21

<210> 3782
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3782
aacagauuuu ggcaaguuat t 21

<210> 3783
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3783
aagccagucu ugagcuucat t 21

<210> 3784
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3784
ugaagcucaa gacuggcuut t 21

<210> 3785
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3785
cacuuuucag uaugaucgut t 21

<210> 3786
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3786
acgaucauac ugaaaagugt t 21

<210> 3787
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3787
gcagcagugu cuucugcaat t 21

<210> 3788
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3788
uugcagaaga cacugcugct t 21

<210> 3789
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3789
uccugaacau ggagagugut t 21

<210> 3790
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3790
acacucucca uguucaggat t 21

<210> 3791
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3791
auuucuggaa cacuuggcat t 21

<210> 3792
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3792
ugccaagugu uccagaaaut t 21

<210> 3793
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3793
caguacacua ccaacagaut t 21

<210> 3794
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3794
aucuguuggu aguguacugt t 21

<210> 3795
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3795

gcaugaccuc aauuauuuct t 21

<210> 3796
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3796
gaaauaauug aggucaugct t 21

<210> 3797
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3797
agaacugcug caaagaucut t 21

<210> 3798
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3798
agaucuuugc agcaguucut t 21

<210> 3799
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3799
cacccagau gaugaacuat t 21

<210> 3800
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3800
uaguucauca ucuggggugt t 21

<210> 3801
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3801
gauccaaggg auucgaaact t 21

<210> 3802
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3802
guuucgaauc ccuuggauct t 21

<210> 3803
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3803
cucaucacca aaaagcaagt t 21

<210> 3804
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3804
cuugcuuuuu ggugaugagt t 21

<210> 3805
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3805
acaacauggu gcuggggcat t 21

<210> 3806
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3806
ugccccagca ccauguugut t 21

<210> 3807
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3807
gaucguuucu uugagaaaat t 21

<210> 3808
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3808
uuuucucaaa gaaacgauct t 21

<210> 3809
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3809
cagcacgagu ucucugauut t 21

<210> 3810
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3810
aaucagagaa cucgugcugt t 21

<210> 3811
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3811
aaugauguca gccaccucat t 21

<210> 3812
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 3812
ugagguggcu gacaucauut t 21

<210> 3813
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3813
aguuauggac acuuugaaat t 21

<210> 3814
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3814
uuucaaagug uccauaacut t 21

<210> 3815
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3815
gaugaugaac uacuuccuut t 21

<210> 3816

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3816
aaggaaguag uucaucauct t 21

<210> 3817
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3817
gcaggaaaug aaugccgugt t 21

<210> 3818
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3818
cacggcauuc auuuccugct t 21

<210> 3819
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3819
ucuucaagau aacuugccat t 21

<210> 3820
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3820
uggcaaguua ucuugaagat t 21

<210> 3821
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3821
cgauggaggg gaucccagut t 21

<210> 3822
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3822
acugggaucc ccuccaucgt t 21

<210> 3823
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3823
ccaaaaagca agugucagut t 21

<210> 3824
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3824
acugacacuu gcuuuuuggt t 21

<210> 3825
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3825
gauuggggau cgggauggat t 21

<210> 3826
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3826
uccaucccga uccccaauct t 21

<210> 3827
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3827
cccuggaguc ugugcggaut t 21

<210> 3828
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3828
auccgcacag acuccagggt t 21

<210> 3829
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3829
guugucuuua uaugugaaut t 21

<210> 3830
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3830
auucacauau aaagacaact t 21

<210> 3831
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3831
cgggcauugu ccacugcagt t 21

<210> 3832
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3832
cugcagugga caaugcccgt t 21

<210> 3833
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3833
uauucagacu cccucaucat t 21

<210> 3834
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3834
ugaugaggga gucugaauat t 21

<210> 3835
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3835
cacugcauuu ugaagugaut t 21

<210> 3836
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3836
aucacuucaa aaugcagugt t 21

<210> 3837
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3837
ccagaaagag ugucucauct t 21

<210> 3838
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3838
gaugagacac ucuuucuggt t 21

<210> 3839
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3839
aggcggaggg auuggggaut t 21

<210> 3840
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3840
aucccccaauc ccuccgccut t 21

<210> 3841
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3841
agaccuccau gggaaagaut t 21

<210> 3842
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3842
aucuuuccca uggaggucut t 21

<210> 3843
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3843
gcaggaggcc acugcauuut t 21

<210> 3844
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3844
aaaugcagug gccuccugct t 21

<210> 3845
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3845
aucuguuucc acuuuucagt t 21

<210> 3846
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3846
cugaaaagug gaaacagaut t 21

<210> 3847
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3847
agagaagucc uauuucucat t 21

<210> 3848
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3848
ugagaaauag gacuucucut t 21

<210> 3849
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3849
gucuucagag uugucuuuat t 21

<210> 3850
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3850
uaaagacaac ucugaagact t 21

<210> 3851
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3851
ggcuggaacu gaagccucat t 21

<210> 3852
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3852
ugaggcuuca guuccagcct t 21

<210> 3853
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3853
gccauuauca uauccagaut t 21

<210> 3854
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3854
aucuggauau gauaauggct t 21

<210> 3855
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3855
agcaggcccc agugugguut t 21

<210> 3856
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3856
aaccacacug gggccugcut t 21

<210> 3857
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3857
ucagcugagu gcaacuucut t 21

<210> 3858
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3858
agaaguugca cucagcugat t 21

<210> 3859
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3859

gagcacacau cuuccccaut t 21

<210> 3860
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3860
auggggaaga ugugugcuct t 21

<210> 3861
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3861
acuuccagga caucaugcat t 21

<210> 3862
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3862
ugcaugaugu ccuggaagut t 21

<210> 3863
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3863
ccuaucgagu uuuuaaaact t 21

<210> 3864
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3864
guuuuaaaaa cucgauaggt t 21

<210> 3865
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3865
cuuccuugag aaucugcuat t 21

<210> 3866
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3866
uagcagauuc ucaaggaagt t 21

<210> 3867
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3867
accaacagau caaagaaact t 21

<210> 3868
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3868
guuucuuuga ucuguuggut t 21

<210> 3869
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3869
uaaccccagg ccauuaucat t 21

<210> 3870
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3870
ugauaauggc cuggguuat t 21

<210> 3871
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3871
ccaugccucc augauccaat t 21

<210> 3872
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3872
uuggaucaug gaggcauggt t 21

<210> 3873
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3873
ugaugaacua augagcagat t 21

<210> 3874
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3874
ucugcucauu aguucaucat t 21

<210> 3875
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3875
ccugaagagc gcugagggat t 21

<210> 3876
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 3876
ucccucagcg cucuucaggt t 21

<210> 3877
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3877
aacacuuggc aaagccuuut t 21

<210> 3878
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3878
aaaggcuuug ccaaguguut t 21

<210> 3879
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3879
ucugcagaaa gcaggcaaat t 21

<210> 3880

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3880
uuugccugcu uucugcagat t 21

<210> 3881
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3881
ccggccuccc uguuguccat t 21

<210> 3882
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3882
uggacaacag ggaggccggt t 21

<210> 3883
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3883
caucaucccu gugcggguut t 21

<210> 3884
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3884
aacccgcaca gggaugaugt t 21

<210> 3885
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3885
ugugcggguu gcagaugcut t 21

<210> 3886
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3886
agcaucugca acccgcacat t 21

<210> 3887
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3887
ggaaagaggu ugcugaaact t 21

<210> 3888
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3888
guuucagcaa ccucuuucct t 21

<210> 3889
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3889
agguccacgc aguggggcut t 21

<210> 3890
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3890
agccccacug cguggaccut t 21

<210> 3891
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3891
ugccgugagg aaagagguut t 21

<210> 3892
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3892
aaccucuuuc cucacggcat t 21

<210> 3893
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3893
gcuaauggau gccggccuct t 21

<210> 3894
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3894
gaggccggca uccauuagct t 21

<210> 3895
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3895
gaagcaagug gggcuggaat t 21

<210> 3896
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3896
uuccagcccc acuugcuuct t 21

<210> 3897
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3897
caucuuccgc cacaaugaut t 21

<210> 3898
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3898
aucauugugg cggaagaugt t 21

<210> 3899
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3899
auuucucagg cuugagcaat t 21

<210> 3900
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3900
uugcucaagc cugagaaaut t 21

<210> 3901
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3901
cccgaguccc ccaggccuut t 21

<210> 3902
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3902
aaggccuggg ggacucgggt t 21

<210> 3903
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3903
caagcaaaug cccuuuccut t 21

<210> 3904
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3904
aggaaagggc auuugcuugt t 21

<210> 3905
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3905
ccccucaguc cccaagauut t 21

<210> 3906
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3906
aaucuugggg acugaggggt t 21

<210> 3907
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3907
cuacggugcc ccggggagat t 21

<210> 3908
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3908
ucucccccggg gcaccguagt t 21

<210> 3909
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3909
aaaacugccc caagaugaut t 21

<210> 3910
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3910
aucaucuugg ggcaguuuut t 21

<210> 3911
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3911
acaaaacugc uaaggccaat t 21

<210> 3912
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3912
uuggccuuag caguuuugut t 21

<210> 3913
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3913
gauucuggga accaugccut t 21

<210> 3914
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3914
aggcaugguu cccagaauct t 21

<210> 3915
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3915
ccagauggca cacagcuuct t 21

<210> 3916
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3916
gaagcugugu gccaucuggt t 21

<210> 3917
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3917
agggauucga aacagccgat t 21

<210> 3918
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3918
ucggcuguuu cgaaucccut t 21

<210> 3919
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3919
cucugcaguc cucagcgcat t 21

<210> 3920
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3920
ugcgcugagg acugcagagt t 21

<210> 3921
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3921
ccgccgccuc ugcaguccut t 21

<210> 3922
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3922
aggacugcag aggcggcggt t 21

<210> 3923
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3923

cuggcuggag cccuggagut t 21

<210> 3924
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3924
acuccagggc uccagccagt t 21

<210> 3925
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3925
gacaucaugc aaaagcaaat t 21

<210> 3926
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3926
uuugcuuuug caugauguct t 21

<210> 3927
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3927
gcuugagcaa guugguauct t 21

<210> 3928
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3928
gauaccaacu ugcucaagct t 21

<210> 3929
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3929
caggcuguga gauuuacuct t 21

<210> 3930
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3930
gaguaaaucu cacagccugt t 21

<210> 3931
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3931
agagcugugu gauguggcct t 21

<210> 3932
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3932
ggccacauca cacagcucut t 21

<210> 3933
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3933
ggagcuggca gaccuccaut t 21

<210> 3934
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3934
auggaggucu gccagcucct t 21

<210> 3935
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3935
aucccagugg acugcugaat t 21

<210> 3936
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3936
uucagcaguc cacugggaut t 21

<210> 3937
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3937
gucaaacuca ugagacagat t 21

<210> 3938
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3938
ucugucucau gaguuugact t 21

<210> 3939
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3939
cuuuccuggc agcacagaut t 21

<210> 3940
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 3940
aucugugcug ccaggaaagt t 21

<210> 3941
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3941
cccuccggcc agugagaaat t 21

<210> 3942
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3942
uuucucacug gccggagggt t 21

<210> 3943
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3943
cuaccuagga augagucgct t 21

<210> 3944

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3944
gcgacucauu ccuagguagt t 21

<210> 3945
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3945
cccaagauug uggcauuugt t 21

<210> 3946
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3946
caaaugccac aaucuugggt t 21

<210> 3947
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3947
gagcaaucac cuucguggat t 21

<210> 3948
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3948
uccacgaagg ugauugcuct t 21

<210> 3949
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3949
ugcccauucu uaucccgagt t 21

<210> 3950
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 3950
cucgggauaa gaaugggcat t 21

<210> 3951
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3951
aaggccaagg uccaacagat t 21

<210> 3952
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3952
ucuguuggac cuuggccuut t 21

<210> 3953
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3953
cacacagcuu ccgucuggat t 21

<210> 3954
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3954
uccagacgga agcugugugt t 21

<210> 3955
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3955
uuaugggcu cgaggcggat t 21

<210> 3956
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3956
uccgccucga gccccauaat t 21

<210> 3957
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3957
ugucuucugc aaagccagut t 21

<210> 3958
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3958
acuggcuuug cagaagacat t 21

<210> 3959
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3959
aggccugagc augaccucat t 21

<210> 3960
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3960
ugaggucaug cucaggccut t 21

<210> 3961
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3961
augugaauua aguuauauut t 21

<210> 3962
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3962
aauauaacuu aauucacaut t 21

<210> 3963
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3963
acugcugaag aacuuccagt t 21

<210> 3964
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3964
cuggaaguuc uucagcagut t 21

<210> 3965
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3965
ugagaaagac aaaacugcut t 21

<210> 3966
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3966
agcaguuuug ucuuucucat t 21

<210> 3967
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3967
ucagccaccu cagagaacut t 21

<210> 3968
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3968
aguucucuga gguggcugat t 21

<210> 3969
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3969
ggcaacgagc guuucguuut t 21

<210> 3970
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3970
aaacgaaacg cucguugcct t 21

<210> 3971
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3971
ccugauggau cccagcagat t 21

<210> 3972
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3972
ucugcuggga uccaucaggt t 21

<210> 3973
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3973
ugugcccacu ggaagagcut t 21

<210> 3974
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3974
agcucuucca gugggcacat t 21

<210> 3975
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3975
ccacaggagc cagcauacut t 21

<210> 3976
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3976
aguaugcugg cuccuguggt t 21

<210> 3977
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3977
gugguacuag aaauauuuct t 21

<210> 3978
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3978
gaaauauuuc uaguaccact t 21

<210> 3979
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3979
uucgccgcug cccauucuut t 21

<210> 3980
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3980
aagaaugggc agcggcgaat t 21

<210> 3981
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3981
ccgccagcac cagcgcaact t 21

<210> 3982
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3982
guugcgcugg ugcuggcggt t 21

<210> 3983
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3983
cgcugaggga cgggugcuut t 21

<210> 3984
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3984
aagcacccgu cccucagcgt t 21

<210> 3985
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3985
uggacuucuc gacuugagut t 21

<210> 3986
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3986
acucaagucg agaaguccat t 21

<210> 3987
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3987

aaagaaaccc cuccggccat t 21

<210> 3988
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3988
uggccggagg gguuucuuut t 21

<210> 3989
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3989
uugacaccgu acgguccuat t 21

<210> 3990
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3990
uaggaccgua cggugucaat t 21

<210> 3991
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3991
cccucuucac ccuggcuaat t 21

<210> 3992
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3992
uuagccaggg ugaagagggt t 21

<210> 3993
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3993
cccccaggcc uuucugcagt t 21

<210> 3994
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3994
cugcagaaag gccugggggt t 21

<210> 3995
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3995
augcccaaaa cugccccaat t 21

<210> 3996
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3996
uuggggcagu uuugggcaut t 21

<210> 3997
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3997
cuugagugcc cgccuccuut t 21

<210> 3998
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3998
aaggaggcgg gcacucaagt t 21

<210> 3999
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 3999
ggguacaucg ccagcacgat t 21

<210> 4000
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4000
ucgugcuggc gauguaccct t 21

<210> 4001
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4001
gugugggca guuauggact t 21

<210> 4002
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4002
guccauaacu gccccacact t 21

<210> 4003
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4003
acauaguccu ggaaauaaat t 21

<210> 4004
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 4004
uuuauuucca ggacuaugut t 21

<210> 4005
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4005
aucccagcag aguccagaut t 21

<210> 4006
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4006
aucuggacuc ugcugggaut t 21

<210> 4007
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4007
cuagauucuu uccacaggat t 21

<210> 4008

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4008
uccuguggaa agaaucuagt t 21

<210> 4009
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4009
uuguuuuccu cgugcuuugt t 21

<210> 4010
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4010
caaagcacga ggaaaacaat t 21

<210> 4011
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4011
ccuccuucgc cgccgccuct t 21

<210> 4012
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4012
gaggcggcgg cgaaggaggt t 21

<210> 4013
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4013
ugaggcugcu cccggacaat t 21

<210> 4014
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4014
uuguccggga gcagccucat t 21

<210> 4015
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4015
ccaacagacu ccugauggat t 21

<210> 4016
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4016
uccaucagga gucuguuggt t 21

<210> 4017
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4017
ucacauggaa gcaagugggt t 21

<210> 4018
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4018
cccacuugcu uccaugugat t 21

<210> 4019
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4019
cauucaaugg auggggcggt t 21

<210> 4020
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4020
ccgccccauc cauugaaugt t 21

<210> 4021
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4021
aggaaugagu cgccacccat t 21

<210> 4022
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4022
uggguggcga cucauuccut t 21

<210> 4023
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4023
uggacuuaga gcgggagcut t 21

<210> 4024
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4024
agcucccgcu cuaaguccat t 21

<210> 4025
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4025
cuaaaaacac agaagucugt t 21

<210> 4026
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4026
cagacuucug uguuuuuagt t 21

<210> 4027
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4027
cccucaccac acaccccagt t 21

<210> 4028
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4028
cuggggugug uggugagggt t 21

<210> 4029
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4029
aauccuugcu ucagggacut t 21

<210> 4030
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4030
agucccugaa gcaaggauut t 21

<210> 4031
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4031
uuguggcauu ugaaacugut t 21

<210> 4032
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4032
acaguuucaa augccacaat t 21

<210> 4033
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4033
ucaauuaccc uacggugcct t 21

<210> 4034
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4034
ggcaccguag gguaauugat t 21

<210> 4035
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4035
caagccagcc ccucgggcat t 21

<210> 4036
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4036
ugcccgaggg gcuggcuugt t 21

<210> 4037
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4037
gagucuuccc ugccuggaut t 21

<210> 4038
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4038
auccaggcag ggaagacuct t 21

<210> 4039
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4039
uggagagugu uguucgccgt t 21

<210> 4040
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4040
cggcgaacaa cacucuccat t 21

<210> 4041
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4041
accccuugcc ugccacaagt t 21

<210> 4042
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4042
cuuguggcag gcaaggggut t 21

<210> 4043
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4043
cuggauggau gaguggcuut t 21

<210> 4044
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4044
aagccacuca uccauccagt t 21

<210> 4045
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4045
caagaugaug gaaguugggt t 21

<210> 4046
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4046
cccaacuucc aucaucuugt t 21

<210> 4047
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4047
uuucguuugg acuucucgat t 21

<210> 4048
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4048
ucgagaaguc caaacgaaat t 21

<210> 4049
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4049
ucaucuucac caccucucut t 21

<210> 4050
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4050
agagaggugg ugaagaugat t 21

<210> 4051
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4051

ugcccaguuc uucccgcugt t 21

<210> 4052
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4052
cagcgggaag aacugggcat t 21

<210> 4053
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4053
aaaaauggac aucauuucut t 21

<210> 4054
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4054
agaaaugaug uccauuuuut t 21

<210> 4055
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4055
cuugagcuuc aggaggaugt t 21

<210> 4056
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4056
cauccuccug aagcucaagt t 21

<210> 4057
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4057
ccucucugcc acccaugcut t 21

<210> 4058
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4058
agcaugggug gcagagaggt t 21

<210> 4059
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4059
aaagucagga ucccuaagat t 21

<210> 4060
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4060
ucuuagggau ccugacuuut t 21

<210> 4061
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4061
cgaccacgga ggaauccuut t 21

<210> 4062
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4062
aaggauuccu ccguggucgt t 21

<210> 4063
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4063
uuccgucugg acaccccuut t 21

<210> 4064
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4064
aaggguguc cagacggaat t 21

<210> 4065
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4065
ccacccaugc ugcuggcugt t 21

<210> 4066
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4066
cagccagcag cauggguggt t 21

<210> 4067
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4067
ugagaaaaag aaugaccact t 21

<210> 4068
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 4068
guggucauuc uuuuucucat t 21

<210> 4069
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4069
uaagaugaug ccaggcugut t 21

<210> 4070
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4070
acagccuggc aucaucuuat t 21

<210> 4071
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4071
aguuauauua aauuuuaaut t 21

<210> 4072

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4072
auuaaaauuu aauauaacut t 21

<210> 4073
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4073
ucuucccgcu guggggacat t 21

<210> 4074
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4074
uguccccaca gcgggaagat t 21

<210> 4075
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4075
ugccacaagc cagggcacut t 21

<210> 4076
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4076
agugcccugg cuuguggcat t 21

<210> 4077
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4077
agcgcaguua ugcccaguut t 21

<210> 4078
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4078
aacugggcau aacugcgcut t 21

<210> 4079
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4079
ggaccaggag aaagucaggt t 21

<210> 4080
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4080
ccugacuuuc uccuggucct t 21

<210> 4081
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4081
uguccacugc cccagccact t 21

<210> 4082
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4082
guggcugggg caguggacat t 21

<210> 4083
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4083
aucgcggccu gaggcugcut t 21

<210> 4084
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4084
agcagccuca ggccgcgaut t 21

<210> 4085
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4085
ggggaugugg ggaccaggat t 21

<210> 4086
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4086
uccuggucc cacaucccct t 21

<210> 4087
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4087
cuggaaauaa auucuugcut t 21

<210> 4088
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4088
agcaagaauu uauuuccagt t 21

<210> 4089
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4089
uugaaacugu ccauucaaut t 21

<210> 4090
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4090
auugaaugga caguuucaat t 21

<210> 4091
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4091
gugggacac gaccacggat t 21

<210> 4092
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4092
uccguggucg ugucccccact t 21

<210> 4093
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4093
cgcagugggg cuuuaugggt t 21

<210> 4094
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4094
cccauaaagc cccacugcgt t 21

<210> 4095
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4095
uugucuuuau augugaauut t 21

<210> 4096
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4096
aauucacaua uaaagacaat t 21

<210> 4097
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4097
ucacccuggc uaagaugaut t 21

<210> 4098
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4098
aucaucuuag ccagggugat t 21

<210> 4099
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4099
guaucugcuc aggccugagt t 21

<210> 4100
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4100
cucaggccug agcagauact t 21

<210> 4101
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4101
augaguggcu ucuucuccat t 21

<210> 4102
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4102
uggagaagaa gccacucaut t 21

<210> 4103
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4103
gaaguugggg ccaagccagt t 21

<210> 4104
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4104
cuggcuuggc cccaacuuct t 21

<210> 4105
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4105
ucagggacuc gggacccugt t 21

<210> 4106
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4106
caggguccg agucccugat t 21

<210> 4107
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4107
uccuacggau ugccccccact t 21

<210> 4108
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4108
gugggggcaa uccguaggat t 21

<210> 4109
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4109
uuacucugau ucugggaact t 21

<210> 4110
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4110
guucccagaa ucagaguaat t 21

<210> 4111
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4111
aucccuaaga gucuucccut t 21

<210> 4112
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4112
agggaagacu cuuagggaut t 21

<210> 4113
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4113
ugccaaagua caucuuccgt t 21

<210> 4114
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4114
cggaagaugu acuuuggcat t 21

<210> 4115
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4115

uccucggguu uaggggaugt t 21

<210> 4116
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4116
caucccccuaa acccgaggat t 21

<210> 4117
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4117
ugcugaaacc ucagcaggct t 21

<210> 4118
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4118
gccugcugag guuucagcat t 21

<210> 4119
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4119
ccacccacgg gugugugggt t 21

<210> 4120
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4120
cccacacacc cguggguggt t 21

<210> 4121
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4121
uggugcagua augacuacct t 21

<210> 4122
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4122
gguagucauu acugcaccat t 21

<210> 4123
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4123
uucuccaccu agauucuuut t 21

<210> 4124
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4124
aaagaaucua gguggagaat t 21

<210> 4125
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4125
uaaggcgccg gcgaucgcgt t 21

<210> 4126
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4126
cgcgaucgcc ggcgccuuat t 21

<210> 4127
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4127
uggaacuagu aaauuccaut t 21

<210> 4128
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4128
auggaauuua cuaguuccat t 21

<210> 4129
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4129
ggacccugcu ggaccccuut t 21

<210> 4130
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4130
aaggggucca gcagggucct t 21

<210> 4131
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4131
ucaauuauuu cacuuaacct t 21

<210> 4132
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 4132
gguuaaguga aauaauugat t 21

<210> 4133
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4133
cccggacaag ggcaacgagt t 21

<210> 4134
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4134
cucguugccc uuguccgggt t 21

<210> 4135
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4135
uuuuaaaacu gugaaccggt t 21

<210> 4136

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4136
ccgguucaca guuuuaaaat t 21

<210> 4137
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4137
gugcuucgcc gccagcacct t 21

<210> 4138
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4138
ggugcuggcg gcgaagcact t 21

<210> 4139
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4139
uggaccccuu ccucggguut t 21

<210> 4140
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4140
aacccgagga aggguccat t 21

<210> 4141
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4141
cuguauauua aggcgccggt t 21

<210> 4142
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4142
ccggcgccuu aauauacagt t 21

<210> 4143
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4143
uugcccccac cccucaccat t 21

<210> 4144
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4144
uggugagggg ugggggcaat t 21

<210> 4145
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4145
auggggcggu gugcccacut t 21

<210> 4146
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4146
agugggcaca ccgccccaut t 21

<210> 4147
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4147
cuauaguaaa aacauaguct t 21

<210> 4148
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4148
gacuauguuu uuacuauagt t 21

<210> 4149
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4149
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4150
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4150
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4151
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4151
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4152
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4152
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4153
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4153
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4154
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4154
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4155
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4155
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4156
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4156
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4157
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4157
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4158
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4158
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4159
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4159
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4160
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4160
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4161
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4161
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4162
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4162
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4163

<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4163
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4164
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4164
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4165
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4165
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4166
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4166
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4167
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4167
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4168
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4168
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4169
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4169
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4170
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4170
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4171
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4171
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4172
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4172
aagagugucu caucuucuu 19

<210> 4173
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4173
aagaagauga gacacucuu 19

<210> 4174
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4174
aagagugucu caucuucuu 19

<210> 4175
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4175
aagaagauga gacacucuuu c 21

<210> 4176

<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4176
aagagugucu caucuucuu 19

<210> 4177
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4177
aagaagauga gacacucuua a 21

<210> 4178
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4178
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4179
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4179
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4180
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4180
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4181
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4181
aagaagauga gacacucuuu caa 23

<210> 4182
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4182
gaaagagugu cucaucuua 19

<210> 4183
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4183
uaagaugaga cacucuuuc 19

<210> 4184
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4184
gaaagagugu cucaucuua 19

<210> 4185
<211> 21
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4185
uaagaugaga cacucuuucu g 21

<210> 4186
<211> 19
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4186
gaaagagugu cucaucuua 19

<210> 4187
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4187
uaagaugaga cacucuuuca a 21

<210> 4188
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4188
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4189
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4189

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4190
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4190
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4191
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4191
uaagaugaga cacucuuucu ggc 23

<210> 4192
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4192
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4193
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4193
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4194
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4194
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4195
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4195
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4196
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4196
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4197
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4197
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4198
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4198
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4199
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4199
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4200
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4200
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4201
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4201
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4202
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4202
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4203
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4203
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4204
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4204
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4205
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4205
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4206
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4206
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4207
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4207
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4208
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4208
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4209
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4209
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4210
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4210
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4211
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4211
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4212
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4212
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4213
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4213
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4214
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4214
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4215
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4215

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4216
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4216
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4217
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4217
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4218
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4218
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4219
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4219
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4220
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4220
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4221
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4221
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4222
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4222
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4223
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4223
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4224
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4224
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4225
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4225
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4226
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4226
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4227
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4227
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4228
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4228
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4229
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4229
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4230
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4230
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4231
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4231
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4232
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4232
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4233
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4233
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4234

<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4234
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4235
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4235
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4236
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4236
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4237
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4237
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4238
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4238
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4239
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4239
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4240
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4240
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4241
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4241
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4242
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4242
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4243
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4243
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4244
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4244
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4245
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4245
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4246
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4246
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4247
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4247
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4248
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4248
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4249
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4249
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4250
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4250
gaaagagugu ctcaucuucu u 21

<210> 4251
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4251
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4252
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4252
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4253
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4253
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4254
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4254
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4255
<211> 23

<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4255
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4256
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4256
gaaagagugu cucatcuucu u 21

<210> 4257
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4257
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4258
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4258
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4259
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4259
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4260
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4260
gaaagagugu cucaucutcu u 21

<210> 4261
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4261
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4262
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4262
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4263
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4263
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4264
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4264
gaaagagugu cucaucuucu t 21

<210> 4265
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4265
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4266
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4266
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4267
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4267
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4268
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4268
gaaagagugu cucatcuucu u 21

<210> 4269
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4269
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4270
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 4270
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4271
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4271
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4272
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4272
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4273
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4273
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4274
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4274
gaaagagugu cucatctucu u 21

<210> 4275
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4275
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4276
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4276
gaaagagugu cucatctucu u 21

<210> 4277
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4277
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4278
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4278
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4279
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4279
aagaagatga gacacucuuu cug 23

<210> 4280
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4280
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4281
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4281
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4282
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4282
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4283
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4283
aagaagauga gacacuctuu cug 23

<210> 4284
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4284
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4285
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4285
aagaagatga gacactcuuu cug 23

<210> 4286
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4286
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4287
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4287
aagaagatga gacacuctuu cug 23

<210> 4288
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4288
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4289
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4289
aagaagatga gacacucuuu cug 23

<210> 4290
<211> 21
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4290
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4291
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4291
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4292
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4292
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4293
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4293
aagaagauga gacacuctuu cug 23

<210> 4294

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4294
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4295
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4295
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4296
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4296
gaaagagugu ctcaucuucu u 21

<210> 4297
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4297
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4298
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4298
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4299
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4299
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4300
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4300
gaaagagugu cucatcuucu u 21

<210> 4301
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4301
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4302
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4302
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4303
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4303
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4304
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4304
gaaagagugu cucaucutcu u 21

<210> 4305
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4305
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4306
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4306
gaaagagugu cucaucuuct u 21

<210> 4307
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4307
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4308
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4308
gaaagagugu cucaucuucu a 21

<210> 4309
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4309
uagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4310
<211> 21
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4310
caaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4311
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4311
aagaagauga gacacucuuu gac 23

<210> 4312
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4312
cuaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4313
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4313
aagaagauga gacacucuua gac 23

<210> 4314
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4314

cuuagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4315
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4315
aagaagauga gacacucuaa gac 23

<210> 4316
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4316
cuuagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4317
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4317
aagaagauga gacacucuaa gug 23

<210> 4318
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4318
guuugagugu cucaucuucu u 21

<210> 4319
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4319
aagaagauga gacacucaaa cug 23

<210> 4320
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4320
gauucagugu cucaucuucu u 21

<210> 4321
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4321
aagaagauga gacacugaau cug 23

<210> 4322
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4322
gaaucugugu cucaucuucu u 21

<210> 4323
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4323
aagaagauga gacacagauu cug 23

<210> 4324
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4324
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4325
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4325
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4326
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4326
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4327
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4327
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4328
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4328
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4329
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4329
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4330
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4330
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4331
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4331
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4332
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4332
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4333

<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4333
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4334
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4334
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4335
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4335
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4336
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4336
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4337
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4337
aagaagatga gacacucuuu cug 23

<210> 4338
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4338
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4339
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4339
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4340
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4340
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4341
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4341
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4342
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4342
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4343
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4343
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4344
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4344
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4345
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4345
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4346
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4346
gaaagagugu cucaucuucu t 21

<210> 4347
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4347
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4348
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4348
gaaagagugu cucaucuuct u 21

<210> 4349
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4349
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4350
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4350
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4351
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4351
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4352
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4352
gaaagagugu cucaucutcu u 21

<210> 4353
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4353
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4354
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4354
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4355
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4355
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4356
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4356
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4357
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4357
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4358
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4358
gaaagagugu cucatcuucu u 21

<210> 4359
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4359
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4360
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4360
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4361
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4361
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4362
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4362
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4363
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4363
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4364
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4364
gaaagagugu ctcaucuucu u 21

<210> 4365
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4365
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4366
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4366
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4367
<211> 23

<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4367
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4368
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4368
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4369
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4369
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4370
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4370
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4371
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4371
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4372
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4372
gaaagagugu cucaucutcu u 21

<210> 4373
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4373
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4374
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4374
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4375
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4375
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4376
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4376
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4377
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4377
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4378
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4378
gaaagagugu cucatcuucu u 21

<210> 4379
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4379
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4380
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4380
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4381
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4381
aagaagatga gacacucuuu cug 23

<210> 4382
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4382
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4383
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4383
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4384
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4384
gaaagagugu ctcaucuucu u 21

<210> 4385
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4385
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4386
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4386
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4387
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4387
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4388
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4388
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4389
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4389
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4390
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4390
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4391
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4391
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4392

<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4392
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4393
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4393
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4394
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4394
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4395
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4395
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4396
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4396
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4397
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4397
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4398
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4398
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4399
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4399
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4400
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4400
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4401
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4401
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4402
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4402
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4403
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4403
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4404
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4404
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4405
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4405

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4406
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4406
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4407
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4407
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4408
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4408
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4409
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4409
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4410
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4410
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4411
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4411
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4412
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4412
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4413
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4413
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4414
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4414
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4415
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4415
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4416
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4416
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4417
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4417
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4418
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4418
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4419
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4419
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4420
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4420
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4421
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4421
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4422
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4422
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4423
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4423
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4424

<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4424
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4425
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4425
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4426
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4426
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4427
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4427
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4428
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4428
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4429
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4429
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4430
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4430
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4431
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4431
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4432
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4432
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4433
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4433
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4434
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4434
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4435
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4435
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4436
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4436
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4437
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4437
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4438
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4438
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4439
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4439
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4440
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4440
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4441
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4441
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4442
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4442
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4443
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4443
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4444

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4444
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4445
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4445
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4446
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4446
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4447
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4447
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4448
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4448
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4449
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4449
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4450
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4450
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4451
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4451
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4452
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4452
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4453
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4453
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4454
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4454
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4455
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4455
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4456
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4456
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4457
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4457
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4458
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4458
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4459
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4459
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4460
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 4460
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4461
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4461
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4462
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4462
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4463
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4463
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4464
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4464
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4465
<211> 23

<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4465
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4466
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4466
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4467
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4467
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4468
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4468
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4469
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4469
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4470
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4470
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4471
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4471
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4472
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4472
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4473
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4473
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4474
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4474
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4475
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4475
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4476
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4476
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4477
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4477
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4478
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4478
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4479
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4479
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4480
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 4480
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4481
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4481
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4482
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4482
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4483
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4483
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4484

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4484
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4485
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4485
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4486
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4486
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4487
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4487
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4488
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4488
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4489
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4489
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4490
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4490
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4491
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4491
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4492
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4492
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4493
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4493
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4494
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 4494
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4495
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4495
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4496
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4496
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4497
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4497
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4498
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4498
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4499
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4499
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4500
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4500
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4501
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4501
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4502
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4502
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4503
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4503
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4504
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4504
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4505
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4505

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4506
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4506
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4507
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4507
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4508
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4508
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4509
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4509
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4510
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4510
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4511
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4511
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4512
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4512
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4513
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4513
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4514
<211> 21
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4514
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4515
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4515
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4516
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4516
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4517
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4517
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4518
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4518

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4519
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4519
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4520
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4520
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4521
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4521
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4522
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4522
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4523
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4523
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4524
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4524
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4525
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4525
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4526
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4526
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4527
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4527
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4528
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4528
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4529
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4529
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4530
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4530
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4531
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4531
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4532
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4532
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4533
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4533
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4534
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4534
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4535
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4535
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4536
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4536
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4537
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4537
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4538
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4538
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4539
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4539
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4540
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4540
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4541
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4541
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4542
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4542
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4543
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4543
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4544

<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4544
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4545
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4545
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4546
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4546
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4547
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4547
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4548
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4548
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4549
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4549
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4550
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4550
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4551
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4551
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4552
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4552
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4553
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4553
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4554
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4554
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4555
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4555
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4556
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4556
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4557
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4557

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4558
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4558
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4559
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4559
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4560
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4560
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4561
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4561
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4562
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4562
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4563
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4563
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4564
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4564
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4565
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4565
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4566
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4566
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4567
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4567
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4568
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4568
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4569
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4569
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4570
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4570
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4571
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4571
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4572
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4572
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4573
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4573
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4574
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4574
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4575
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4575
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4576
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4576
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4577
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4577
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4578
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4578
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4579
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4579
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4580
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4580
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4581
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4581
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4582
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4582
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4583
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4583
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4584
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4584
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4585
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4585
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4586
<211> 21
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4586
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4587
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4587
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4588
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4588
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4589
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4589
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4590
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4590
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4591
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4591
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4592
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4592
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4593
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4593
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4594
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4594
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4595
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4595
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4596
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4596
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4597
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4597
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4598
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4598
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4599
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4599
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4600
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4600
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4601
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4601
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4602
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4602
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4603

<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4603
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4604
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4604
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4605
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4605
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4606
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4606
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4607
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4607
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4608
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4608
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4609
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4609
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4610
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4610
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4611
<211> 23

<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4611
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4612
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4612
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4613
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4613
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4614
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4614
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4615
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4615
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4616
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4616
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4617
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4617
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4618
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4618
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4619
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4619
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4620
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4620
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4621
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4621
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4622
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4622
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4623
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4623
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4624
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4624
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4625
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4625
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4626
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4626
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4627
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4627
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4628
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4628
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4629
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4629
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4630
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4630
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4631
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4631
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4632
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4632
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4633
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4633
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4634
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4634
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4635
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4635
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4636
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4636
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4637
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4637
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4638
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4638
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4639
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4639
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4640
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4640
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4641
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4641
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4642
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4642
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4643
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4643
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4644
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4644
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4645
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4645
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4646
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4646
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4647
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4647
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4648
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4648
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4649
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4649
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4650
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4650
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4651
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4651
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4652
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4652
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4653
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4653
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4654
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4654
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4655
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4655
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4656
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4656
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4657
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4657
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4658
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4658
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4659
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4659
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4660
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 4660
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4661
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4661
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4662
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4662
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4663
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4663
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4664
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4664

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4665
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4665
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4666
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4666
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4667
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4667
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4668
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4668
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4669
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4669
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4670
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4670
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4671
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4671
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4672
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4672
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4673
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4673
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4674
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4674
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4675
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4675
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4676
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4676
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4677
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4677
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4678
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4678
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4679
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4679
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4680
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4680
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4681
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4681
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4682
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4682
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4683
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4683
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4684
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4684
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4685
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4685
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4686
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4686
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4687
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4687
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4688
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4688
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4689
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4689
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4690
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4690
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4691
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4691
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4692
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4692
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4693
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 4693
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4694
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4694
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4695
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4695
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4696
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4696
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4697
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4697
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4698
<211> 21

<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4698
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4699
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4699
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4700
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4700
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4701
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4701
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4702
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4702
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4703
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4703
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4704
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4704
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4705
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4705
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4706
<211> 21
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4706
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4707
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4707
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4708
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4708
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4709
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4709
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4710
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4710

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4711
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4711
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4712
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4712
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4713
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4713
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4714
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4714
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4715
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4715
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4716
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4716
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4717
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4717
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4718
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4718
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4719
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4719
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4720
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4720
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4721
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4721
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4722
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4722
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4723
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4723
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4724
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4724
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4725
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4725
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4726
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4726
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4727
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4727
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4728
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4728
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4729

<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4729
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4730
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4730
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4731
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4731
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4732
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4732
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4733
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4733
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4734
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4734
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4735
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4735
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4736
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4736
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4737
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4737
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4738
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4738
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4739
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4739
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4740
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4740
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4741
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4741
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4742
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4742
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4743
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4743
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4744
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4744
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4745
<211> 23
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4745
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4746
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4746
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4747
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4747
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4748
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4748
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4749
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4749
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4750
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4750
cagaaagagu gucucauctu a 21

<210> 4751
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4751
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4752
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4752
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4753
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4753
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4754
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4754
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4755
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4755
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4756
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4756
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4757
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4757
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4758
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4758
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4759
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4759
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4760
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4760
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4761
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4761
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4762
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4762
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4763
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4763
uaagatgaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4764
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4764
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4765
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4765
uaagatgaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4766
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4766
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4767
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4767
uaagatgaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4768
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4768
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4769
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4769
uaagaugaga cactctuucu ggu 23

<210> 4770
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4770
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4771
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4771
uaagaugaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4772
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4772
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4773
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 4773
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4774
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4774
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4775
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4775
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4776
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4776
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4777
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4777
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4778
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4778
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4779
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4779
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4780
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4780
gagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4781
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4781
uaagaugaga cacucuuucu cca 23

<210> 4782
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4782
gugaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4783
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4783
uaagaugaga cacucuuuca cca 23

<210> 4784
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4784
gucaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4785
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4785
uaagaugaga cacucuuuga cca 23

<210> 4786
<211> 21
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4786
gucaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4787
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4787
uaagaugaga cacucuuuga cgu 23

<210> 4788
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4788
cucuaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4789
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4789
uaagaugaga cacucuuaga ggu 23

<210> 4790
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4790

cucuuagagu gucucaucuu a 21

<210> 4791
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4791
uaagaugaga cacucuaagu ggu 23

<210> 4792
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4792
cuguuugagu gucucaucuu a 21

<210> 4793
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4793
uaagaugaga cacucaaacu ggu 23

<210> 4794
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4794
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4795
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4795
taagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4796
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4796
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4797
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4797
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4798
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4798
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4799
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 4799
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4800
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4800
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4801
<211> 24
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4801
uaagaaugag acacucuuuc uggu 24

<210> 4802
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4802
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4803
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4803

uaagatgaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4804
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4804
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4805
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4805
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4806
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4806
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4807
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4807
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4808
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4808
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4809
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4809
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4810
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4810
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4811
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4811
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4812
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4812
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4813
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4813
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4814
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4814
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4815
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4815
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4816
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4816
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4817
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4817
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4818
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4818
cagaaagagu gucucaucut a 21

<210> 4819
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4819
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4820
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4820
cagaaagagu gucucauctu a 21

<210> 4821
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4821
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4822
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4822
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4823
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4823
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4824
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4824
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4825
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 4825
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4826
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4826
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4827
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4827
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4828
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4828
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4829
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4829
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4830
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4830
cagaaagagu guctcaucuu a 21

<210> 4831
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4831
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4832
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4832
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4833
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4833
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4834
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4834
cagaaagagu gtcucaucuu a 21

<210> 4835
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4835
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4836
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4836
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4837
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4837
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4838
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4838
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4839
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4839
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4840
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4840
cagaaagagu gucucauctu a 21

<210> 4841
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4841
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4842
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4842
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4843
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4843
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4844
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4844
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4845
<211> 24
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4845
uaagaaugag acacucuuuc uggu 24

<210> 4846
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4846
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4847
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4847
uaagatgaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4848
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4848
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4849
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4849
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4850
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4850
cagaaagagu guctcaucuu a 21

<210> 4851
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4851
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4852
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4852
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4853
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4853
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4854
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4854
cagaaagagu gtcucaucuu a 21

<210> 4855
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4855
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4856
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4856
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4857
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4857
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4858
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4858
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4859
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4859
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4860
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4860
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4861
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4861
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4862
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4862
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4863
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4863
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4864
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4864
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4865
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4865
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4866
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4866
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4867
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4867
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4868

<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4868
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4869
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4869
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4870
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4870
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4871
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4871
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4872
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4872
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4873
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4873
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4874
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4874
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4875
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4875
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4876
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4876
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4877
<211> 23
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4877
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4878
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4878
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4879
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4879
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4880
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4880
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4881

<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4881
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4882
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4882
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4883
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4883
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4884
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4884
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4885
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4885
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4886
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4886
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4887
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4887
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4888
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4888
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4889
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4889
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4890
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4890
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4891
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4891
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4892
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4892
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4893
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4893
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4894
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4894
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4895
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4895
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4896
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4896
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4897
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4897
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4898
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4898
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4899
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4899
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4900
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4900
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4901
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4901
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4902
<211> 21

<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4902
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4903
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4903
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4904
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4904
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4905
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4905
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4906
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4906
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4907
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4907
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4908
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4908
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4909
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4909
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4910
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 4910
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4911
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4911
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4912
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4912
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4913
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4913
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4914
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4914

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4915
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4915
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4916
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4916
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4917
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4917
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4918
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4918
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4919
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4919
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4920
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4920
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4921
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4921
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4922
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4922
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4923
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4923
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4924
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4924
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4925
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4925
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4926
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4926
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4927
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4927
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4928
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4928
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4929
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4929
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4930
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4930
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4931
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4931
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4932
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4932
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4933
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4933
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4934
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4934

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4935
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4935
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4936
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4936
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4937
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4937
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4938
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4938
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4939
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4939
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4940
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4940
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4941
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4941

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4942
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4942
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4943
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4943
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4944
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4944
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4945
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4945
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4946
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4946
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4947
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4947
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4948
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4948
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4949
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4949
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4950
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 4950
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4951
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4951
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4952
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4952
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4953
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4953
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4954
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 4954

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4955
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4955
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4956
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4956
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4957
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4957
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4958
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4958
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4959
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4959
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4960
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4960
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4961
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4961
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4962
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4962
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4963
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4963
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4964
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4964
cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 4965
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4965
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4966
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4966
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4967
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4967
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4968
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4968

cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 4969
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4969
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4970
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4970
cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 4971
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4971
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4972
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4972
cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 4973
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4973
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4974
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4974
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4975
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4975
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4976
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4976
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4977
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4977
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4978
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4978
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4979
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4979
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4980
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4980
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4981
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4981
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4982
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4982
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4983
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4983
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4984
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4984
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4985
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4985
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4986
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4986
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4987
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4987
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4988
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4988
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4989
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4989
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4990
<211> 21

<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4990
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4991
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4991
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4992
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4992
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4993
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4993
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4994
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4994
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4995
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4995
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4996
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4996
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4997
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4997
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4998
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4998
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4999
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 4999
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5000
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5000
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5001
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5001
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5002
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5002
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5003
<211> 23

<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5003
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5004
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5004
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5005
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5005
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5006
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5006
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5007
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5007
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5008
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5008
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5009
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5009
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5010
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5010
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5011
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5011
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5012
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5012
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5013
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5013
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5014
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5014
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5015
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5015
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5016
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5016
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5017
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5017
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5018
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5018
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5019
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5019
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5020
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5020
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5021
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5021
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5022
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5022
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5023
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5023
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5024
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5024
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5025
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5025
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5026
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5026
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5027
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5027
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5028
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5028
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5029
<211> 23

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5029
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5030
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5030
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5031
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5031
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5032
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5032
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5033
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5033
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5034
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5034
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5035
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5035
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5036
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5036
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5037
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 5037
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5038
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5038
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5039
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5039
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5040
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5040
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5041
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5041
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5042
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5042
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5043
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5043
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5044
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5044
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5045
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5045
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5046
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5046
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5047
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5047
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5048
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5048
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5049
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5049
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5050
<211> 21
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5050
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5051
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5051
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5052
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5052
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5053
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5053
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5054

<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5054
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5055
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5055
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5056
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5056
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5057
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5057
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5058
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5058
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5059
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5059
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5060
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5060
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5061
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5061
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5062
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5062
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5063
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5063
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5064
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5064
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5065
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5065
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5066
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5066
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5067
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5067
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5068
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5068
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5069
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5069
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5070
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5070
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5071
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5071
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5072
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5072
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5073
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5073
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5074

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5074
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5075
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5075
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5076
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5076
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5077
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5077
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5078
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5078
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5079
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5079
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5080
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5080
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5081
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5081
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5082
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5082
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5083
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5083
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5084
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5084
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5085
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5085
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5086
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5086
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5087
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5087
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5088
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5088
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5089
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5089
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5090
<211> 21
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5090
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5091
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5091
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5092
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5092
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5093
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5093
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5094
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5094
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5095
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5095
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5096
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5096
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5097
<211> 23
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5097
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5098
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5098
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5099
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5099
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5100
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5100
cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 5101
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5101
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5102
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5102
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5103
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5103
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5104
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5104
cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 5105
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5105
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5106
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5106
cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 5107
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5107
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5108
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5108
cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 5109
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5109
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5110
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5110
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5111
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 5111
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5112
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5112
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5113
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5113
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5114
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5114
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5115
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5115
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5116
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5116
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5117
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5117
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5118
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5118
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5119
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5119
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5120
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5120
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5121
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5121
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5122
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5122
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5123
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5123
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5124
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5124
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5125
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид”

<400> 5125
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5126
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5126
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5127
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5127
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5128
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5128
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5129
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание=“Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид”

<400> 5129
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5130
<211> 21

<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5130
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5131
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5131
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5132
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5132
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5133
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5133
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5134
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5134
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5135
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5135
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5136
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5136
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5137
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5137
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5138
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5138
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5139
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5139
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5140
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5140
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5141
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5141
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5142
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5142
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5143
<211> 23

<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5143
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5144
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5144
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5145
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5145
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5146
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5146
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5147
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5147
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5148
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5148
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5149
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5149
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5150
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5150
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5151
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5151
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5152
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5152
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5153
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5153
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5154
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5154
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5155
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5155
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5156
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5156
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5157
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5157
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5158
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5158
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5159
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5159
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5160
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5160
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5161
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5161
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5162
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5162
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5163
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5163
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5164
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5164
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5165
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5165
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5166
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5166
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 5167
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5167
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5168
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5168
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5169
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5169
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5170
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5170
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 5171
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5171
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5172
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5172
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5173
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5173
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5174
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5174
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5175
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5175
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5176
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5176
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5177
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5177
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5178
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5178
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5179
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5179
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5180
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5180
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 5181
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5181
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5182
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5182

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 5183
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5183
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5184
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5184
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 5185
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5185
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5186
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5186
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5187
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5187
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5188
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5188
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5189
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5189
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5190
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5190
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5191
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5191
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5192
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5192
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5193
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5193
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5194
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5194
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5195

<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5195
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5196
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5196
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5197
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5197
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5198
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5198
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 5199
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5199
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5200
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5200
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 5201
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5201
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5202
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5202
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 5203
<211> 23

<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5203
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5204
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5204
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5205
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5205
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5206
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5206
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5207
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5207
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5208
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5208
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5209
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5209
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5210
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5210
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5211
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5211
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5212
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5212
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5213
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5213
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5214
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5214
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5215
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5215

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5216
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5216
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5217
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5217
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5218
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5218
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5219
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5219
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5220
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5220
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5221
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5221
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5222
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5222

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5223
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5223
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5224
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5224
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5225
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5225
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5226
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5226
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5227
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5227
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5228
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5228
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5229
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5229
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5230
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5230
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5231
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5231
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5232
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5232
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5233
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5233
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5234
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5234
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5235
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5235
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5236
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5236
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5237
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5237
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5238
<211> 21
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5238
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5239
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 5239
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

Формула изобретения

1. Двунитевая рибонуклеиновая кислота (dsRNA) для ингибирования экспрессии ALAS1, где упомянутая dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, при этом антисмысловая нить содержит участок комплементарности РНК-транскрипту ALAS1 (например, SEQ ID NO:1), антисмысловая нить которого содержит по меньшей мере 20 смежных нуклеотидов из антисмысловой последовательности UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 4153) или UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO: 4154).

2. Двунитевая рибонуклеиновая кислота (dsRNA) для ингибирования экспрессии ALAS1, где упомянутая dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, при этом антисмысловая нить содержит участок комплементарности РНК-транскрипту ALAS1 (например, SEQ ID NO:1), антисмысловая нить которого содержит по меньшей мере 20 смежных нуклеотидов из (i) антисмысловой последовательности, приведенной в любой из таблиц 21-40, или (ii) немодифицированного варианта антисмысловой последовательности, приведенной в любой из таблиц 21-40 (SEQ ID NO: 4172-5237).

3. DsRNA по п. 2, где упомянутая dsRNA содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид.

4. DsRNA по любому из предыдущих пунктов, где дуплексный участок составляет 17-23 пары нуклеотидов в длину.

5. DsRNA по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна нить содержит 3’-выступающий конец по меньшей мере из 2 нуклеотидов.

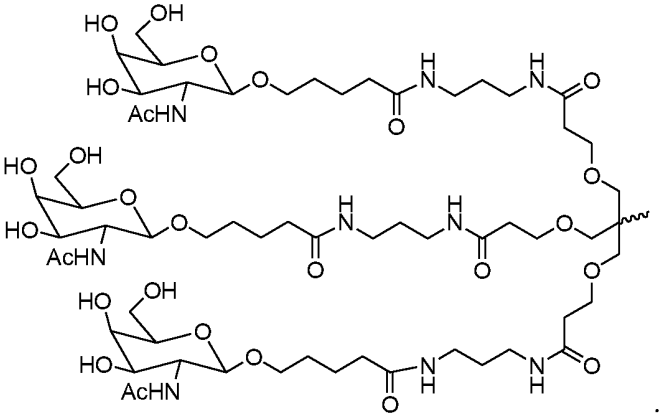
6. DsRNA по любому из предыдущих пунктов, где каждая нить составляет не более 26 нуклеотидов в длину.

7. DsRNA по п. 3, где по меньшей мере один модифицированный нуклеотид выбран из 2′-O-метила, 2′-фтор-модифицированного нуклеотида и необязательно одной или нескольких 5’-фосфотиоатных групп или любой их комбинации.

8. DsRNA по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая лиганд, при этом лиганд необязательно конъюгирован с 3’-концом смысловой нити dsRNA.

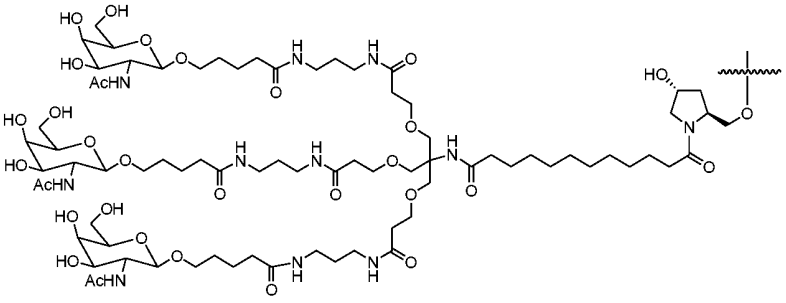
9. DsRNA по п. 8, где лиганд содержит углевод, при этом лиганд необязательно представляет собой лиганд GalNAc.

10. DsRNA по п. 9, где лиганд представляет собой

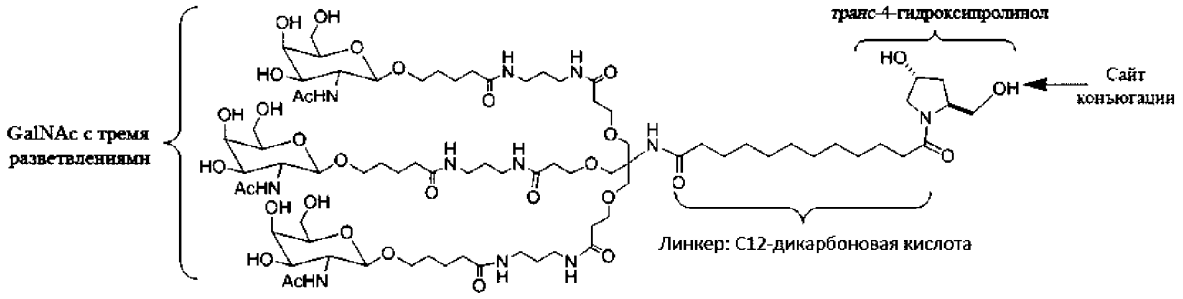


11. DsRNA по любому из пп. 8-10, где лиганд присоединен с помощью двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

12. DsRNA по п. 11, где лиганд и линкер показаны в формуле XXIV:



13. DsRNA по п. 8, где dsRNA конъюгирована с лигандом L96 с помощью линкера, как показано ниже:



14. DsRNA по любому из пп. 8-13, где лиганд нацеливает dsRNA в гепатоциты.

15. DsRNA по любому из предыдущих пунктов, где dsRNA содержит смысловую нить, состоящую из смысловой последовательности, выбранной из смысловых последовательностей, приведенных в таблицах 21-40, и антисмысловой нити, состоящей из антисмысловой последовательности, выбранной из антисмысловых последовательностей, приведенных в таблицах 21-40.

16. DsRNA по любому из предыдущих пунктов, где dsRNA характеризуется значением IC_{50}, составляющим менее 1 нМ, менее 0,05 нМ, менее 0,02 нМ или менее 0,01 нМ.

17. DsRNA по любому из предыдущих пунктов, где dsRNA характеризуется разовой дозой ED50, составляющей менее приблизительно 10 мг/кг или менее приблизительно 5 мг/кг.

18. DsRNA по любому из предыдущих пунктов, где dsRNA характеризуется повышенной активностью относительно AD-58632 или AD-60489, при этом необязательно dsRNA выбрана из dsRNA, приведенных в таблицах 21-40.

19. DsRNA по любому из предыдущих пунктов, где смысловая нить содержит последовательность CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO: 4155) или состоит из нее.

20. DsRNA по п. 1 или п. 2, где:

(i) антисмысловая нить содержит антисмысловую последовательность AD-60519, где антисмысловая последовательность содержит все модифицированные нуклеотиды из AD-60519;

(ii) антисмысловая нить состоит из антисмысловой последовательности AD-60519, где антисмысловая последовательность содержит все модифицированные нуклеотиды из AD-60519;

(iii) смысловая нить содержит смысловую последовательность AD-60519, где смысловая последовательность содержит все модифицированные нуклеотиды из AD-60519;

(iv) смысловая нить состоит из смысловой последовательности AD-60519, где смысловая последовательность содержит все модифицированные нуклеотиды из AD-60519;

(v) смысловая нить содержит смысловую последовательность AD-60519, а антисмысловая нить содержит антисмысловую последовательность AD-60519, где смысловая и антисмысловая последовательности содержат все модифицированные нуклеотиды из AD-60519, или

(vi) смысловая нить состоит из смысловой последовательности AD-60519, а антисмысловая нить состоит из антисмысловой последовательности AD-60519, где смысловая и антисмысловая последовательности содержат все модифицированные нуклеотиды из AD-60519.

21. DsRNA по п. 1 или п. 2, где:

(i) антисмысловая нить содержит антисмысловую последовательность AD-60489, и/или смысловая нить содержит смысловую последовательность AD-60489, где антисмысловая и/или смысловая последовательность содержит все модифицированные нуклеотиды из AD-60489, или

(ii) антисмысловая нить состоит из антисмысловой последовательности AD-60489, и/или смысловая нить состоит из смысловой последовательности AD-60489, где антисмысловая и/или смысловая последовательность содержит все модифицированные нуклеотиды из AD-60489.

22. DsRNA по п. 1 или п. 2, где:
(i) антисмысловая нить содержит антисмысловую последовательность AD-61193, и/или смысловая нить содержит смысловую последовательность AD-61193, где антисмысловая и/или смысловая последовательность содержит все модифицированные нуклеотиды из AD-61193, или
(ii) антисмысловая нить состоит из антисмысловой последовательности AD-61193, и/или смысловая нить состоит из смысловой последовательности AD-61193, где антисмысловая и/или смысловая последовательность содержит все модифицированные нуклеотиды из AD-61193.

23. DsRNA по п. 2, где:
(i) антисмысловая нить содержит антисмысловую последовательность AD-60819, и/или смысловая нить содержит смысловую последовательность AD-60819, где антисмысловая и/или смысловая последовательность содержит все модифицированные нуклеотиды из AD-60819, или
(ii) антисмысловая нить состоит из антисмысловой последовательности AD-60819, и/или смысловая нить состоит из смысловой последовательности AD-60819, где антисмысловая и/или смысловая последовательность содержит все модифицированные нуклеотиды из AD-60819.

24. Вектор, кодирующий по меньшей мере одну нить dsRNA по любому из пп. 1-23.

25. Клетка, содержащая dsRNA по любому из пп. 1-23 или вектор по п. 24.

26. Фармацевтическая композиция для ингибирования экспрессии гена ALAS1, при этом композиция содержит dsRNA по любому из пп. 1-23.

27. Фармацевтическая композиция по п. 26, где dsRNA вводится в безбуферном солевом или водном растворе.

28. Фармацевтическая композиция по п. 26 или п. 27, где упомянутая композиция является пригодной для подкожного введения.

29. Способ ингибирования экспрессии ALAS1 в клетке, при этом способ предусматривает:
(a) введение в клетку dsRNA по любому из пп. 1-23 и
(b) поддержание клетки, полученной на стадии (a), в течение времени, достаточного для обеспечения разрушения mRNA-транскрипта гена ALAS1, с ингибированием тем самым экспрессии гена ALAS1 в клетке,
при этом экспрессия ALAS1 необязательно ингибируется по меньшей мере на 20% или по меньшей мере на 30%.

30. Способ снижения уровня порфирина или предшественника порфирина (например, ALA или PBG) в клетке (например, гепатоците), предусматривающий приведение клетки в контакт с dsRNA по любому из пп. 1-23 в количестве, эффективном для снижения уровня порфирина или предшественника порфирина в клетке.

31. Способ лечения порфирии, при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества
(i) dsRNA по любому из пп. 1-23 или
(ii) композиции по любому из пп. 26-28,
с осуществлением тем самым лечения порфирии.

32. Способ по п. 31, где субъектом является субъект с риском развития порфирии или с диагностированной порфирией.

33. Способ по п. 31 или п. 32, где порфирия представляет собой острую перемежающуюся порфирию или порфирию, обусловленную недостаточностью ALA-дегидратазы.

34. Способ по любому из пп. 31-33, где (i) dsRNA или композицию, содержащую dsRNA, вводят после острого приступа порфирии, (ii) dsRNA или композицию, содержащую dsRNA, вводят во время острого приступа порфирии, или (iii) dsRNA или композицию, содержащую dsRNA, вводят профилактически для предупреждения острого приступа порфирии.

35. Способ по любому из пп. 31-34, где dsRNA вводят в дозе 0,05-50 мг/кг веса тела субъекта, например, в дозе 0,01 мг/кг - 5 мг/кг веса тела субъекта.

36. Способ по любому из пп. 31-35, где с помощью способа
(i) снижают уровень порфирина или предшественника порфирина (например, δ-аминолевулиновой кислоты (ALA) или порфобилиногена (PBG)) у субъекта, при этом необязательно уровень снижают по меньшей мере на 30%, и/или
(ii) ингибируют экспрессию ALAS1 у субъекта.

37. Способ по любому из пп. 31-36, где с помощью упомянутого способа (i) облегчают симптом, ассоциированный с нарушением, связанным с ALAS1 (например, порфирией), (ii) снижают частоту острых приступов симптомов, ассоциированных с порфирией, у субъекта, и/или (iii) снижают вероятность возникновения острых приступов симптомов, ассоциированных с порфирией, у субъекта в случае, когда субъект подвержен воздействию провоцирующего фактора, например, предменструальной фазы.

38. Способ по любому из пп. 31-37, где dsRNA или композицию, содержащую dsRNA, вводят согласно схеме дозирования, например, еженедельно, один раз в две недели или ежемесячно.

39. Способ по любому из пп. 31-38, где dsRNA вводят до острого приступа порфирии, например, во время продрома.

40. Способ по любому из пп. 31-39, где субъект имеет повышенный уровень (например, уровень в плазме или моче) ALA и/или PBG, и при этом необязательно субъект испытывает хроническую боль.

41. Способ по любому из пп. 31-40, где с помощью способа снижают повышенный уровень ALA и/или PBG.

42. Способ по любому из пп. 31-41, где с помощью способа снижают или предупреждают боль, нейропатию и/или повреждение нервов.

43. Способ по любому из пп. 31-42, где с помощью способа предупреждают острые приступы порфирии.

44. Способ по любому из пп. 31-43, где dsRNA или композицию, содержащую dsRNA, вводят систематически.

45. Способ лечения субъекта с повышенным уровнем ALA и/или PBG, при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества
(i) dsRNA по любому из пп. 1-23 или
(ii) композиции по любому из пп. 26-28,
при этом необязательно способ является эффективным для снижения уровня ALA и/или PBG.

46. Способ лечения субъекта с повышенным уровнем ALA и/или PBG, при этом способ предусматривает введение dsRNA по любому из пп. 1-23 по 1 мг/кг, 2,5 мг/кг или 5 мг/кг один раз в неделю в течение по меньшей мере десяти недель со снижением тем самым уровня ALA и/или PBG у упомянутого субъекта.

47. Способ лечения пациента-человека с AIP, который испытывал несколько рецидивирующих приступов, при этом способ предусматривает введение dsRNA по

любому из пп. 1-23 в дозе 2,5 мг/кг в течение по меньшей мере 6 месяцев с осуществлением тем самым лечения упомянутого пациента,
при этом необязательно с помощью упомянутого способа
(i) снижают частоту приступов,
(ii) сокращают применение гематина,
(iii) снижают риск госпитализации и/или
(iv) повышают качество жизни.

48. Способ анализа уровня циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 у субъекта, при этом упомянутый способ предусматривает:

выявление (например, измерение) уровня mRNA ALAS1 в образце биологической жидкости (например, образце крови, образце плазмы, образце сыворотки или образце мочи) от субъекта, при этом упомянутый образец биологической жидкости содержит mRNA ALAS1,

с осуществлением тем самым анализа уровня циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 у субъекта.

49. Способ анализа уровня циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 у субъекта, при этом упомянутый способ предусматривает

(i) получение РНК (например, внеклеточной РНК) из образца биологической жидкости (например, образца крови, образца плазмы, образца сыворотки или образца мочи) от субъекта, при этом упомянутый образец биологической жидкости содержит mRNA ALAS1;

(ii) получение cDNA ALAS1 с mRNA ALAS1;

(iii) приведение в контакт cDNA ALAS1 с нуклеиновой кислотой, комплементарной (например, зондом и/или праймером) cDNA ALAS1 или ее части, с получением тем самым реакционной смеси; и

(iv) выявление (например, измерение) уровня cDNA ALAS1 в реакционной смеси, где уровень cDNA ALAS1 указывает на уровень mRNA ALAS1,
с осуществлением тем самым анализа уровня циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 у субъекта,

при этом необязательно

(a) способ предусматривает PCR, qPCR или 5'-RACE,

(b) нуклеиновая кислота представляет собой зонд или праймер, и/или

(c) нуклеиновая кислота содержит выявляемый фрагмент, а уровень mRNA ALAS1 определяют посредством выявления количества выявляемого фрагмента.

50. Способ по п. 49, где эффективность лечения порфирии оценивают на основании сравнения уровня циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 у субъекта с нормальным значением.

51. Способ по п. 49, где снижение уровня циркулирующей внеклеточной mRNA ALAS1 у субъекта в ответ на лечение порфирии относительно нормального значения указывает на то, что лечение порфирии является эффективным.

52. Способ по любому из пп. 49-51, дополнительно предусматривающий получение образца биологической жидкости от субъекта, где необязательно образец биологической жидкости является отделенным от ткани, и при этом образец биологической жидкости содержит экзосомы.

53. Композиция, содержащая dsRNA по п. 20 и воду для инъекции.

54. Композиция по п. 53, содержащая приблизительно 200 мг/мл dsRNA по п. 20.

55. Композиция по п. 53 или п. 54, где композиция характеризуется значением pH 6,0-7,5, например, приблизительно 7,0.

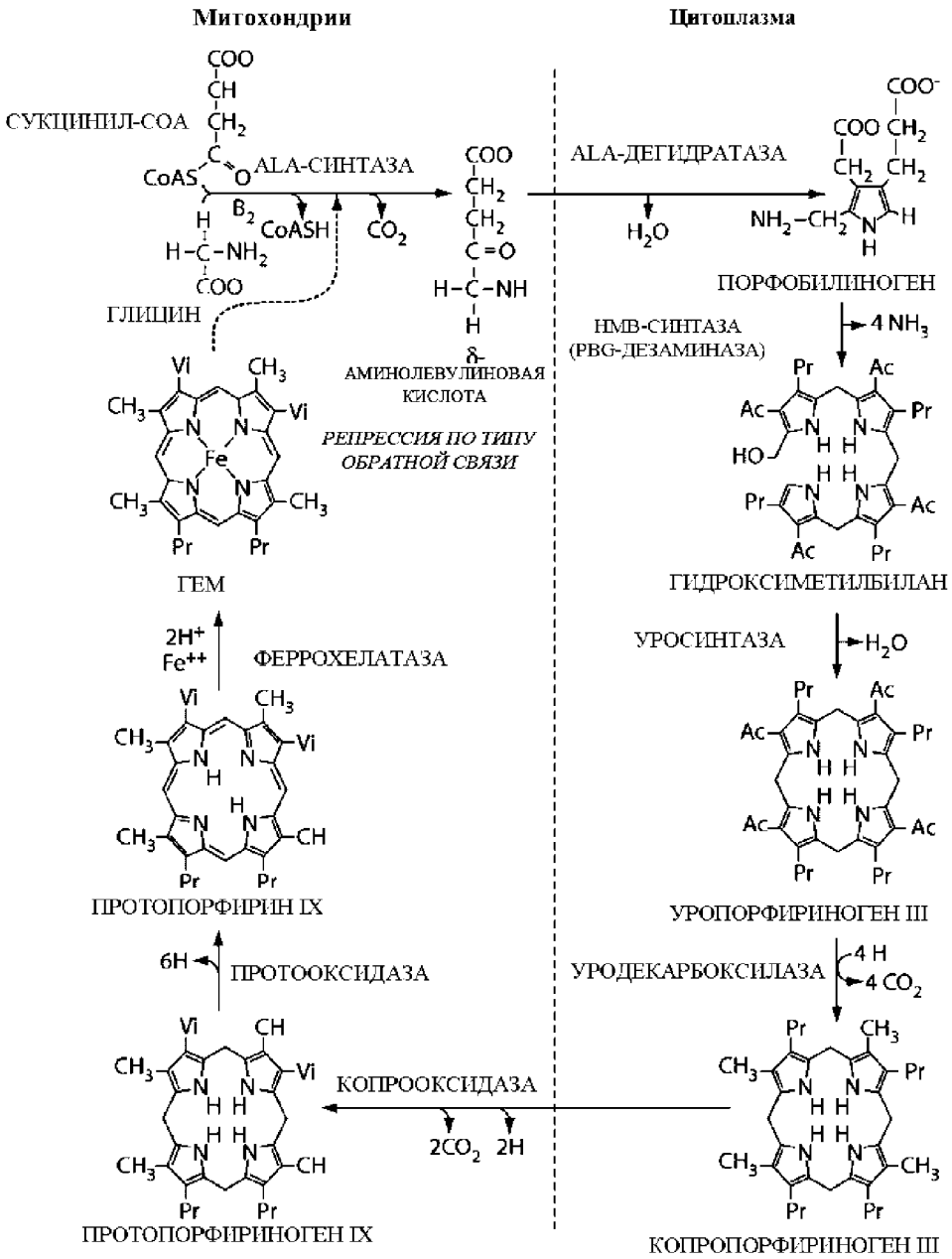
56. Композиция по любому из пп. 53-55, где композиция составлена для подкожной инъекции.

57. Способ лечения субъекта с порфирией (например, AIP) или повышенным уровнем ALA и/или PBG, при этом способ предусматривает подкожное введение субъекту композиции по любому из пп. 53-56.

58. Способ по п. 57, где композицию вводят в дозе 0-5 мг/кг, например, в дозе 2,5 мг/кг или менее или в дозе 1-2,5 мг/кг.

59. Способ по п. 58, где композицию вводят еженедельно.

По доверенности


Митохондрии
Цитоплазма
СУКЦИНИЛ-СОА
ALA-СИНТАЗА
CoAS
CoASH
CO_2
B_2
ГЛИЦИН
δ-АМИНОЛЕВУЛИНОВАЯ КИСЛОТА
РЕПРЕССИЯ ПО ТИПУ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ
ГЕМ
ALA-ДЕГИДРАТАЗА
H_2O
ПОРФОБИЛИНОГЕН
HMB-СИНТАЗА (PBG-ДЕЗАМИНАЗА)
$4\ NH_3$
ГИДРОКСИМЕТИЛБИЛАН
УРОСИНТАЗА
H_2O
УРОПОРФИРИНОГЕН III
УРОДЕКАРБОКСИЛАЗА
$4\ H$
$4\ CO_2$
КОПРОПОРФИРИНОГЕН III
КОПРООКСИДАЗА
$2CO_2$
$2H$
ПРОТОПОРФИРИНОГЕН IX
ПРОТООКСИДАЗА
$6H$
ПРОТОПОРФИРИН IX
ФЕРРОХЕЛАТАЗА
$2H^+$
Fe^{++}

ФИГ. 1

ФИГ. 2А

Фермент, положение на хромосоме	**Катализируемая реакция**	**Связанная порфирия**	**Тип порфирии**	**Типичный тип наследования**	**Типичные симптомы**
δ-аминолевулинат (ALA) синтаза 1 3p21	Глицин+сукцинилКоа ↓ δ-аминолевулиновая кислота (ALA)				
δ-аминолевулинат (ALA) синтаза 2 (ALAS2) (эритроид-специфическая) Xp11.21	Глицин+сукцинилКоа ↓ δ-аминолевулиновая кислота (ALA)	X-сцепленная сидеробластическая анемия (XLSA) X-сцепленная протопорфирия (XLP)	Эритропоэтическая	X-сцепленная	
δ-аминолевулинатдегидратаза (ALAD) 9q34	δ-аминолевулиновая кислота (ALA) ↓ порфобилиноген (PBG)	Порфирия, обусловленная недостаточностью ALA (ADP или порфирия Досса)	Печеночная	Аутосомно-рецессивная	Боль в животе, нейропатия
PBG-дезаминаза (PBGD) или гидроксиметилбилансинтаза (HMBS) 11q23	Порфобилиноген (PBG) ↓ Гидроксиметилбилан (HMB)	Острая перемежающаяся порфирия (AIP)	Печеночная	Аутосомно-доминантная	Периодическая боль в животе, периферическая нейропатия, психоневрологические нарушения, тахикардия

ФИГ. 2B

Уропорфириноген III синтаза (UROS) 10q26	Гидроксиметилбилан ↓ Уропорфириноген III (URO)	Врожденная эритропоэтическая порфирия (CEP)	Эритро-поэтическая	Аутосомно-рецессивная	Тяжелая фоточувствительность с эритемой, отечность и образование волдырей, гемолитическая анемия, спленомегалия
Уропорфириноген декарбоксилаза (UROD) 1q34	Уропорфириноген III (URO) ↓ Копропорфиноген III	Поздняя кожная порфирия (PCT)	Печеночная	Аутосомно-доминантная или спорадическая	Фоточувствительная с пузырьками и буллами
Копропорфириноген III оксидаза (CPOX) 3q12	Копропорфириноген III (COPRO) ↓ Протопорфириноген IX	Наследственная копропорфирия (HCP)	Печеночная	Аутосомно-доминантная	Фоточувствительность, неврологические симптомы, колики
Протопорфириноген оксидаза (PPOX) 1q14	Протопорфириноген IX (PROTO) ↓ Протопорфирин IX	Вариегатная порфирия (VP)	Смешанная	Аутосомно-доминантная	Фоточувствительность, неврологические симптомы, задержка развития
Феррохелатаза 18q21.3	Протопорфирин IX ↓ Гем	Эритропоэтическая протопорфирия (EPP)	Эритро-поэтическая	Аутосомно-рецессивная	Фоточувствительность с повреждениями кожи, камни в желчном пузыре, умеренное нарушение функции печения

ФИГ. 3А

```
   1 ctgtatatta aggcgccggc gatcgcggcc tgaggctgct cccggacaag ggcaacgagc
  61 gtttcgtttg gacttctcga cttgagtgcc cgcctccttc gccgccgcct ctgcagtcct
 121 cagcgcagtt atgcccagtt cttcccgctg tggggacacg accaccgagg aatccttgct
 181 tcagggactc cggaccctgc tggacccctt cctcgggttt aggggatgtg gggaccagga
 241 gaaagtcagg atccctaaga gtcttccctg cctggatgga tgagtggctt cttctccacc
 301 tagattcttt ccacaggagc cagcatactt cctgaacatg gagagtgttg ttcgccgctg
 361 cccattctta tcccgagtcc cccaggcctt tctgcagaaa gcaggcaaat ctctgttgtt
 421 ctatgcccaa aactgcccca agatgatgga agttggggcc aagccagccc ctcgggcatt
 481 gtccactgca gcagtacact accaacagat caaagaaacc cctccggcca gtgagaaaga
 541 caaaactgct aaggccaagg tccaacagac tcctgatgga tcccagcaga gtccagatgg
 601 cacacagctt ccgtctggac acccccttgcc tgccacaagc cagggcactg caagcaaatg
 661 ccctttcctg gcagcacaga tgaatcagag aggcagcagt gtcttctgca aagccagtct
 721 tgagcttcag gaggatgtgc aggaaatgaa tgccgtgagg aaagaggttg ctgaaacctc
 781 agcaggcccc agtgtggtta gtgtgaaaac cgatggaggg gatcccagtg gactgctgaa
 841 gaacttccag gacatcatgc aaaagcaaag accagaaaga gtgtctcatc ttcttcaaga
 901 taacttgcca aaatctgttt ccacttttca gtatgatcgt ttctttgaga aaaaaattga
 961 tgagaaaaag aatgaccaca cctatcgagt tttaaaact gtgaaccggc gagcacacat
1021 cttccccatg gcagatgact attcagactc cctcatcacc aaaaagcaag tgtcagtctg
1081 gtgcagtaat gactacctag gaatgagtcg ccacccacgg gtgtgtgggg cagttatgga
1141 cactttgaaa caacatggtg ctggggcagg tggtactaga aatatttctg gaactagtaa
1201 attccatgtg gacttagagc gggagctggc agacctccat gggaaagatg ccgcactctt
1261 gttttcctcg tgctttgtgg ccaatgactc aacccttttc accctggcta agatgatgcc
1321 aggctgtgag atttactctg attctgggaa ccatgcctcc atgatccaag ggattcgaaa
1381 cagccgagtg ccaaagtaca tcttccgcca caatgatgtc agccacctca gagaactgct
1441 gcaaagatct gacccctcag tccccaagat tgtggcattt gaaactgtcc attcaatgga
1501 tggggcggtg tgcccactgg aagagctgtg tgatgtggcc catgagtttg gagcaatcac
1561 cttcgtggat gaggtccacg cagtgggggt ttatggggct cgaggcggag ggattgggga
1621 tcgggatgga gtcatgccaa aaatggacat catttctgga acacttggca aagcctttgg
1681 ttgtgttgga cggtacatcg ccagcacgag ttctctgatt gacaccgtac ggtcctatgc
1741 tgctggcttc atcttcacca cctctctgcc acccatgctg ctggctggag ccctggagtc
1801 tgtgcggatc ctgaagagcg ctgagggacg ggtgcttcgc cgccagcacc agcgcaacgt
1861 caaactcatg agacagatgc taatggatgc cgggctcccc gtlgtccact gccccagcca
1921 catcatccct gtgcgggttg cagatgctgc taaaaacaca gaagtctgtg atgaactaat
1981 gagcagacat aacatctacg tgcaagcaat caattacccc acggtgcccc gggcagaaga
2041 gctcctacgg attgccccca cccctcacca cacaccccag atgatgaact acttccttga
2101 gaatctgcta gtcacatgga agcaagtggg gctggaactg aagcctcatt cctcagctga
2161 gtgcaacttc tgcaggaggc cactgcattt tgaagtgatg agtgaaagag agaagtccta
2221 tttctcaggc ttgagcaagt tggtatctgc tcaggcctga gcatgacctc aattatttca
```

ФИГ. 3B

2281 cttaacccca ggccattatc atatccagat ggtcttcaga gttgtcttta tatgtgaatt
2341 aagttatatt aaattttaat ctatagtaaa aacatagtcc tggaaataaa ttcttgctta
2401 aatggtg

(SEQ ID NO:1)

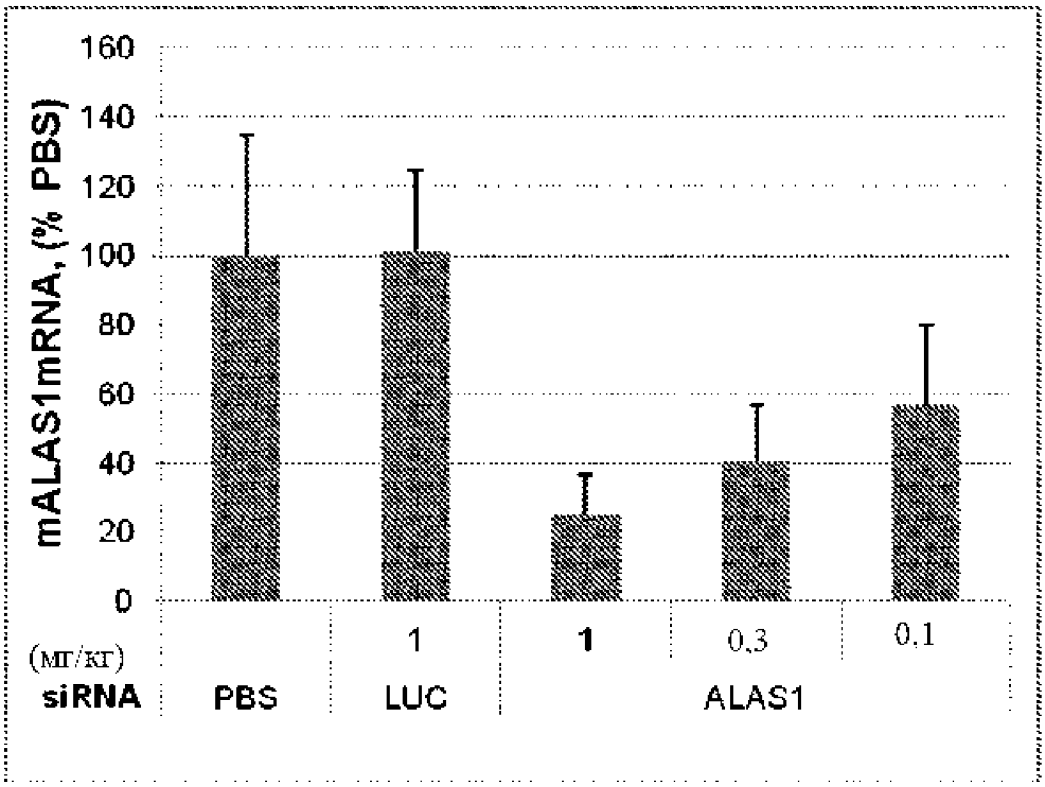
ФИГ. 4А

```
   1 cagaagaagg cagcgcccaa ggcgcatgcg cagcggtcac tcccgctgta tattaaggcg
  61 ccggcgatcg cggcctgagg ctgctcccgg acaagggcaa cgagcgtttc gtttggactt
 121 ctcgacttga gtgcccgcct ccttcgccgc cgcctctgca gtcctcagcg cagttatgcc
 181 cagttcttcc cgctgtgggg acacgaccac ggaggaatcc ttgcttcagg gactcgggac
 241 cctgctggac ccctcctcg ggtttagggg atgtggggac caggagaaag tcaggatccc
 301 taagagtctt ccctgcctgg atggatgagt ggcttcttct ccacctagat tctttccaca
 361 ggagccagca tacttcctga acatggagag tgttgttcgc cgctgcccat tcttatcccg
 421 agtcccccag gcctttctgc agaaagcagg caaatctctg ttgttctatg cccaaaactg
 481 ccccaagatg atggaagttg gggccaagcc agcccctcgg gcattgtcca ctgcagcagt
 541 acactaccaa cagatcaaag aaacccctcc ggccagtgag aaagacaaaa ctgctaaggc
 601 caaggtccaa cagactcctg atggatccca gcagagtcca gatggcacac agcttccgtc
 661 tggacacccc ttgcctgcca caagccaggg cactgcaagc aaatgccctt tcctggcagc
 721 acagatgaat cagagaggca gcagtgtctt ctgcaaagcc agtcttgagc ttcaggagga
 781 tgtgcaggaa atgaatgccg tgaggaaaga ggttgctgaa acctcagcag gccccagtgt
 841 ggttagtgtg aaaaccgatg gaggggatcc cagtggactg ctgaagaact tccaggacat
 901 catgcaaaag caaagaccag aaagagtgtc tcatcttctt caagataact tgccaaaatc
 961 tgtttccact tttcagtatg atcgtttctt tgagaaaaaa attgatgaga aaaagaatga
1021 ccacacctat cgagttttta aaactgtgaa ccggcgagca cacatcttcc ccatggcaga
1081 tgactatttca gactccctca tcaccaaaaa gcaagtgtca gtctggtgca gtaatgacta
1141 cctaggaatg agtcgccacc cacgggtgtg tggggcagtt atggacactt tgaaacaaca
1201 tggtgctggg gcaggtggta ctagaaatat ttctggaact agtaaattcc atgtggactt
1261 agagcgggag ctggcagacc tccatgggaa agatgccgca ctcttgtttt cctcgtgctt
1321 tgtggccaat gactcaaccc tcttcaccct ggctaagatg atgccaggct gtgagatttа
1381 ctctgattct gggaaccatg cctccatgat ccaagggatt cgaaacagcc gagtgccaaa
1441 gtacatcttc cgccacaatg atgtcagcca cctcagagaa ctgctgcaaa gatctgaccc
1501 ctcagtcccc aagattgtgg cattigaaac tgtccattca atggatgggg cggtgtgccc
1561 actggaagag ctgtgtgatg tggcccatga gtttggagca atcaccttcg tggatgaggt
1621 ccacgcagtg gggctttatg gggctcgagg cggagggatt ggggatcggg atggagtcat
1681 gccaaaaatg gacatcattt ctggaacact tggcaaagcc tttggttgtg ttggagggta
1741 catcgccagc acgagttctc tgattgacac cgtacggtcc tatgctgctg gcttcatctt
1801 caccacctct ctgccaccca tgctgctggc tggagccctg gagtctgtgc ggatcctgaa
1861 gagcgctgag ggacgggtgc ttcgccgcca gcaccagcgc aacgtcaaac tcatgagaca
1921 gatgctaatg gatgccggcc tccctgttgt ccactgcccc agccacatca tccctgtgcg
1981 ggttgcagat gctgctaaaa acacagaagt ctgtgatgaa ctaatgagca gacataacat
2041 ctacgtgcaa gcaatcaatt acgctacggt gccccgggga gaagagctcc tacggattgc
2101 ccccaccccc caccacacac cccagatgat gaactacttc cttgagaatc tgctagtcac
2161 atggaagcaa gtggggctgg aactgaagcc tcattcctca gctgagtgca acttctgcag
2221 gaggccactg cattttgaag tgatgagtga aagagagaag tcctatttct caggcttgag
```

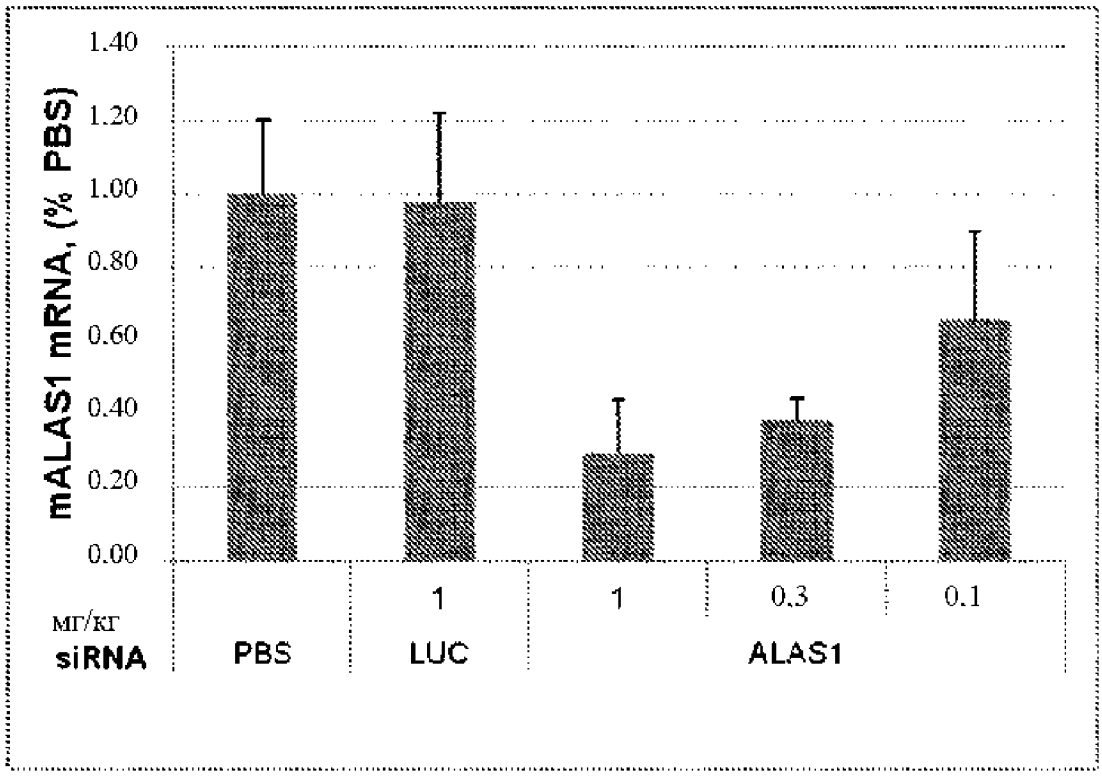
ФИГ. 4B

2281 caagttggta tctgctcagg cctgagcatg acctcaatta tttcacttaa ccccaggcca
2341 ttatcatatc cagatggtct tcagagttgt ctttatatgt gaattaagtt atattaaatt
2401 ttaatctata gtaaaaacat agtcctggaa ataaattctt gcttaaatgg tgaaaaaa
(SEQ ID NO:382)

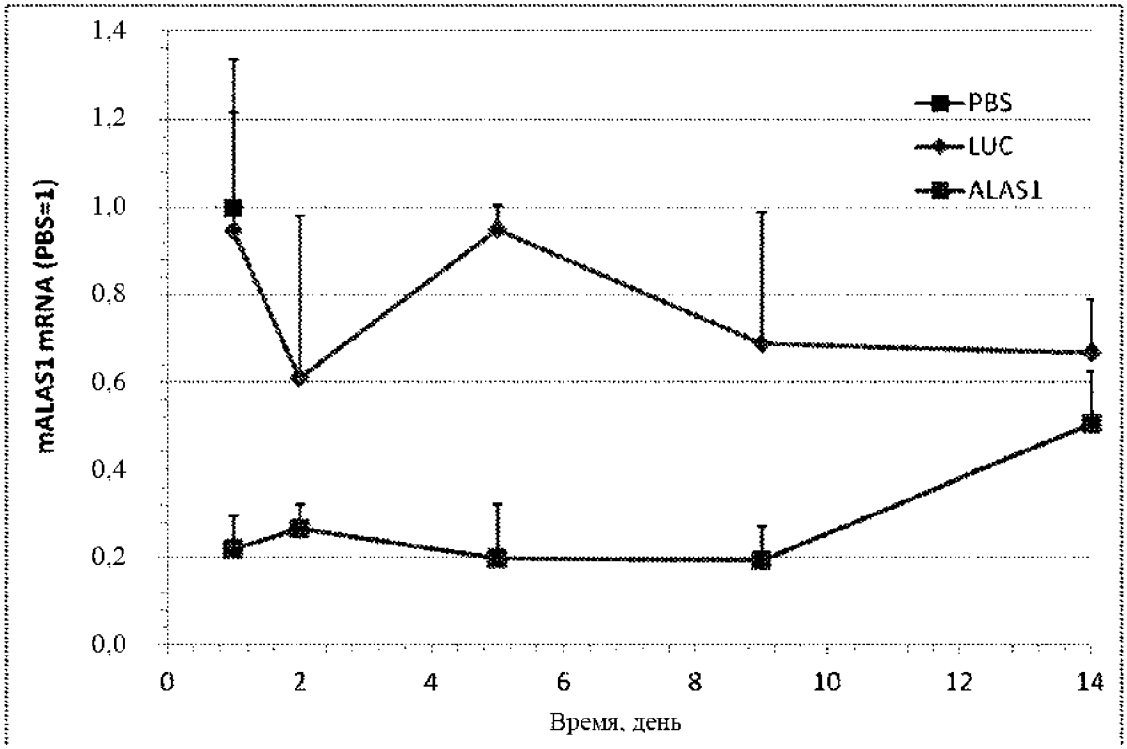
ФИГ. 5


mALAS1mRNA, (% PBS)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
(мг/кг)
siRNA
PBS
1
LUC
1
0,3
0,1
ALAS1

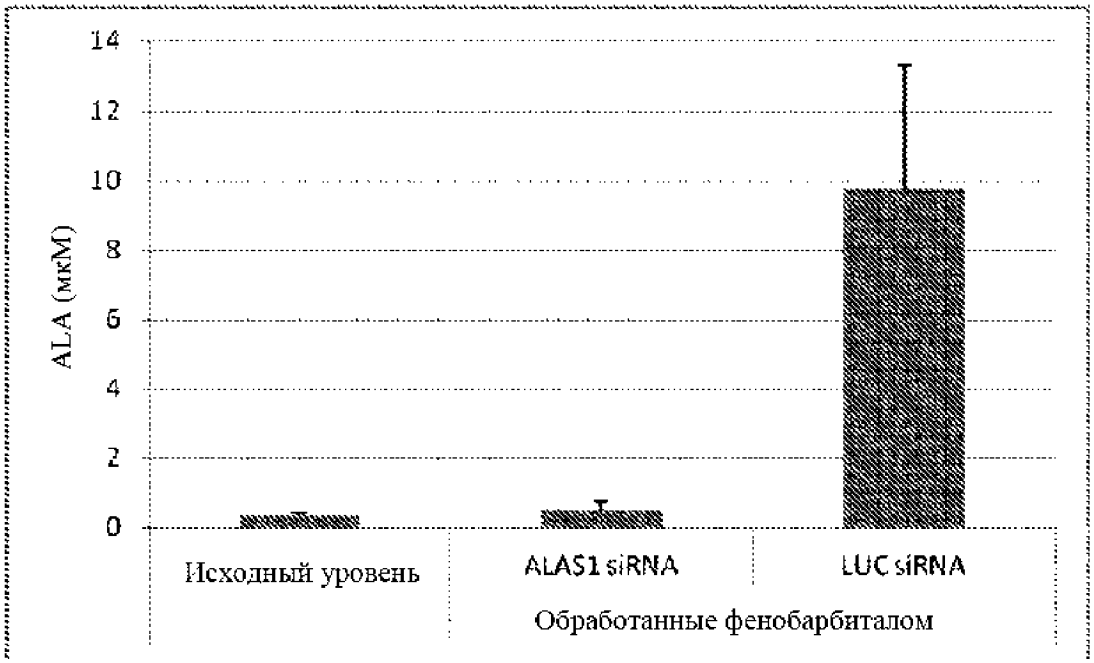
ФИГ. 6


mALAS1 mRNA, (% PBS)
1.40
1.20
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
мг/кг
siRNA
PBS
1
LUC
1
0.3
0.1
ALAS1

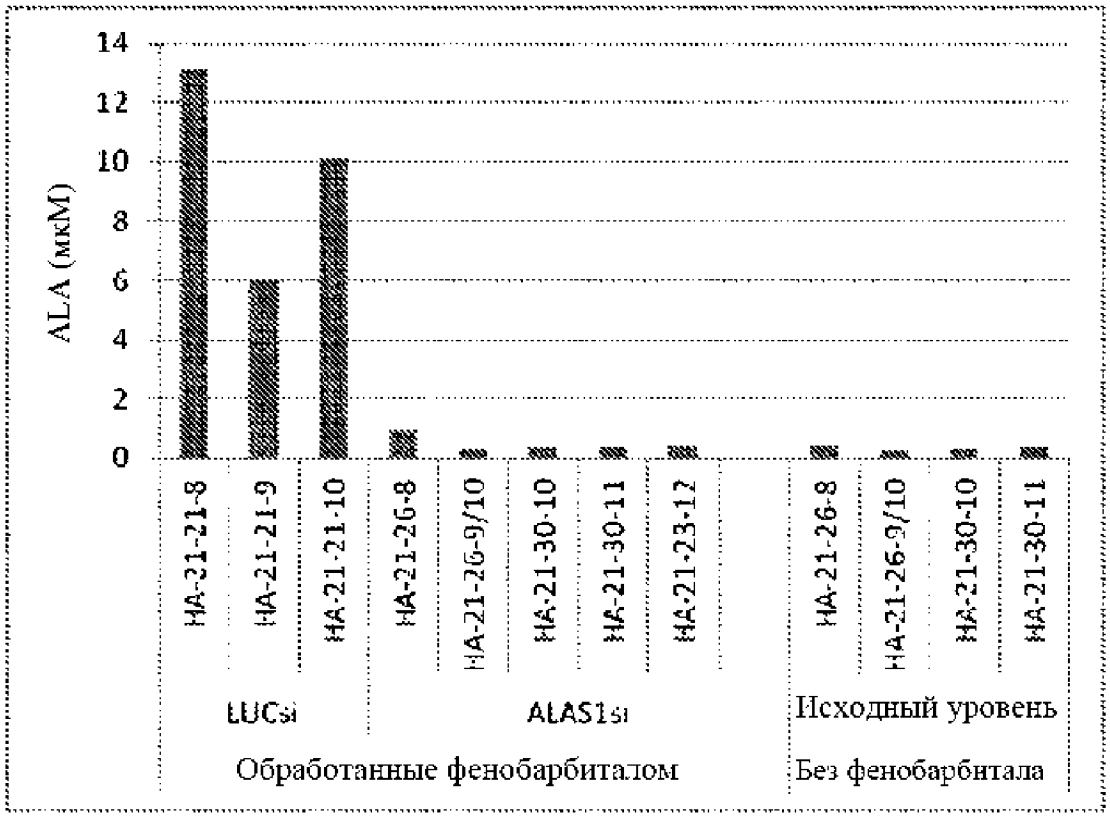
ФИГ. 7


1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
mALAS1 mRNA (PBS=1)
0
2
4
6
8
10
12
14
Время, день
PBS
LUC
ALAS1

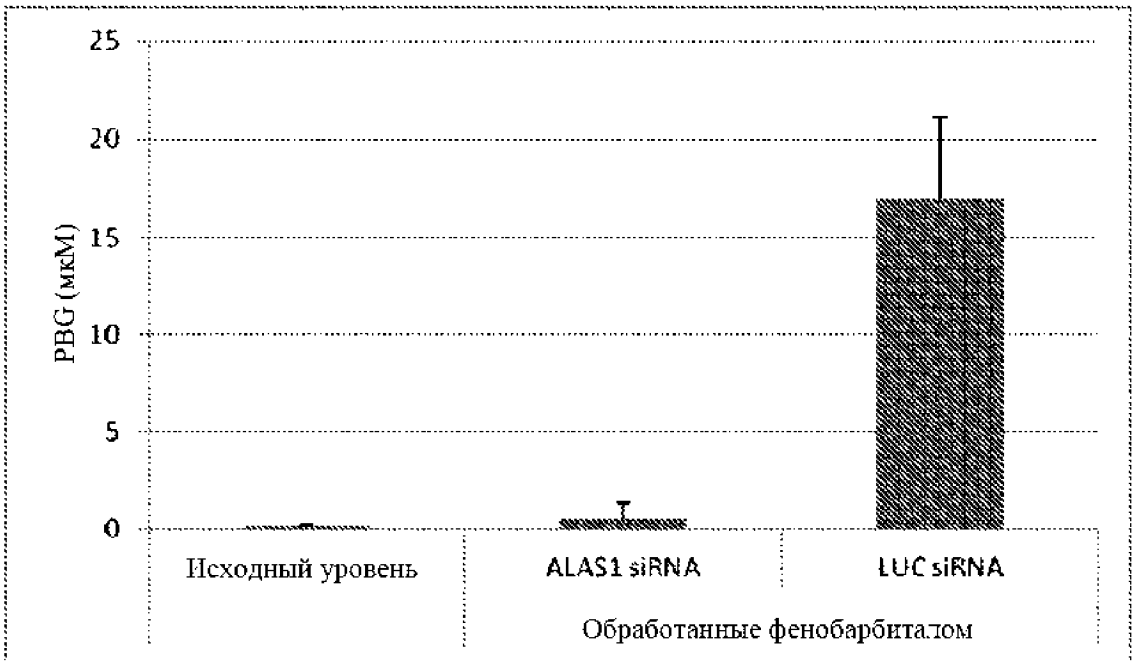
ФИГ. 8


14
12
10
8
6
4
2
0
ALA (мкМ)
Исходный уровень
ALAS1 siRNA
LUC siRNA
Обработанные фенобарбиталом

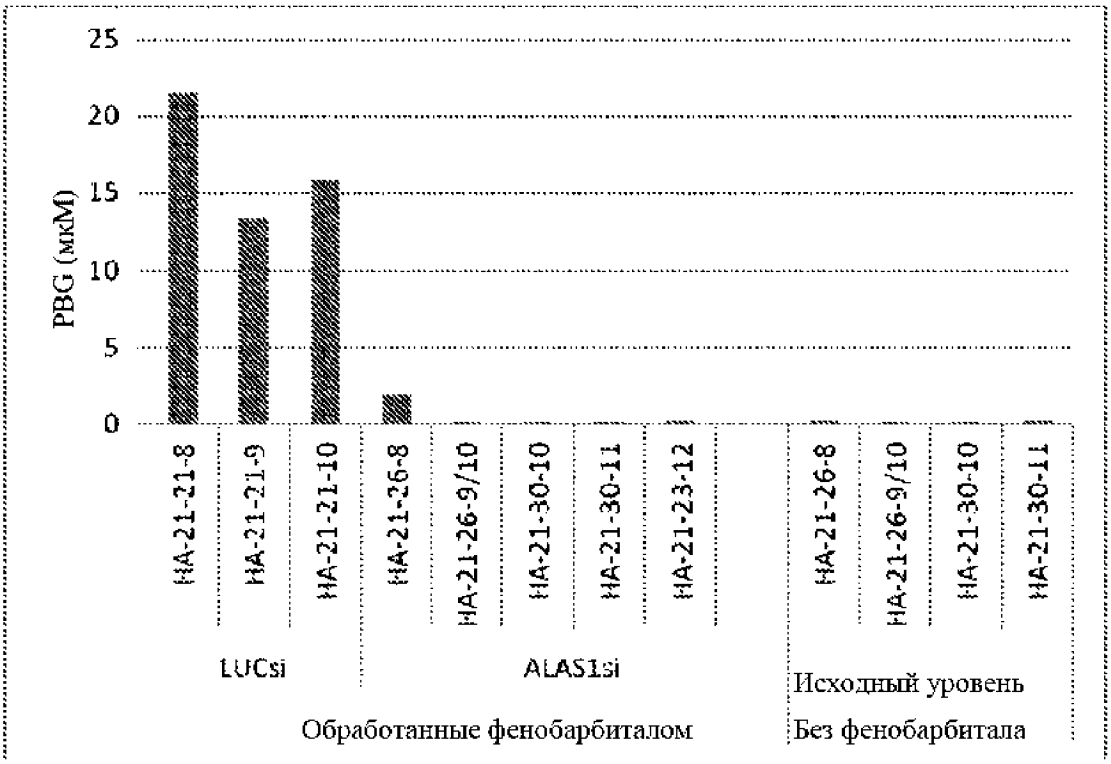
ФИГ. 9


ALA (мкМ)
14
12
10
8
6
4
2
0
HA-21-21-8
HA-21-21-9
HA-21-21-10
HA-21-26-8
HA-21-26-9/10
HA-21-30-10
HA-21-30-11
HA-21-23-12
HA-21-26-8
HA-21-26-9/10
HA-21-30-10
HA-21-30-11
LUCsi
ALAS1si
Исходный уровень
Обработанные фенобарбиталом
Без фенобарбитала

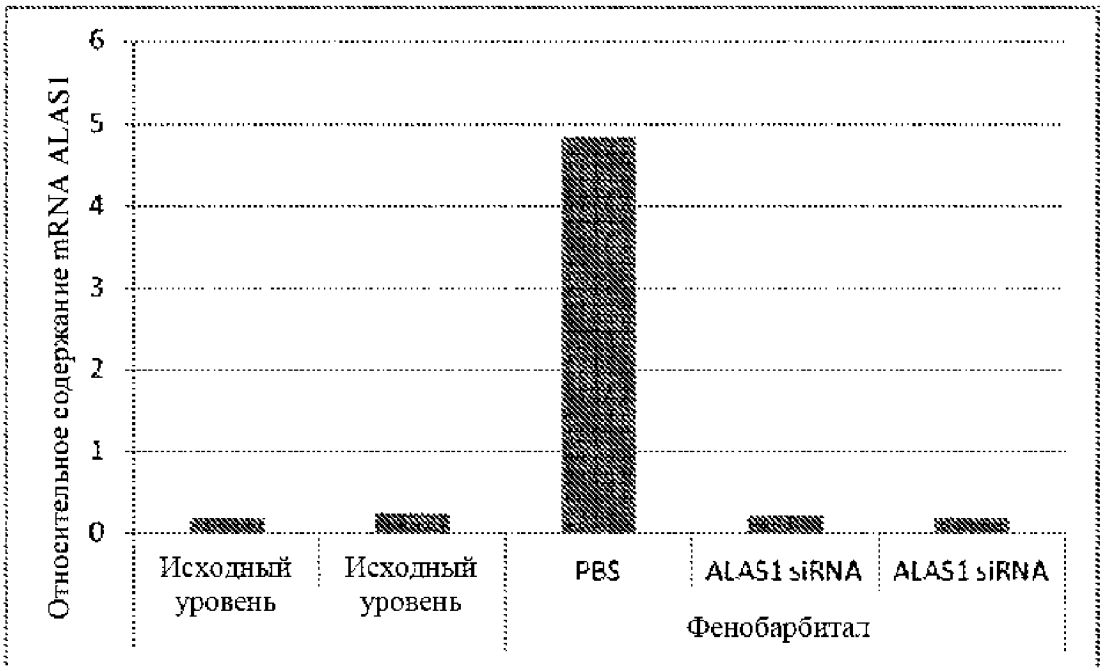
ФИГ. 10


25
20
15
10
5
0
PBG (мкМ)
Исходный уровень
ALAS1 siRNA
LUC siRNA
Обработанные фенобарбиталом

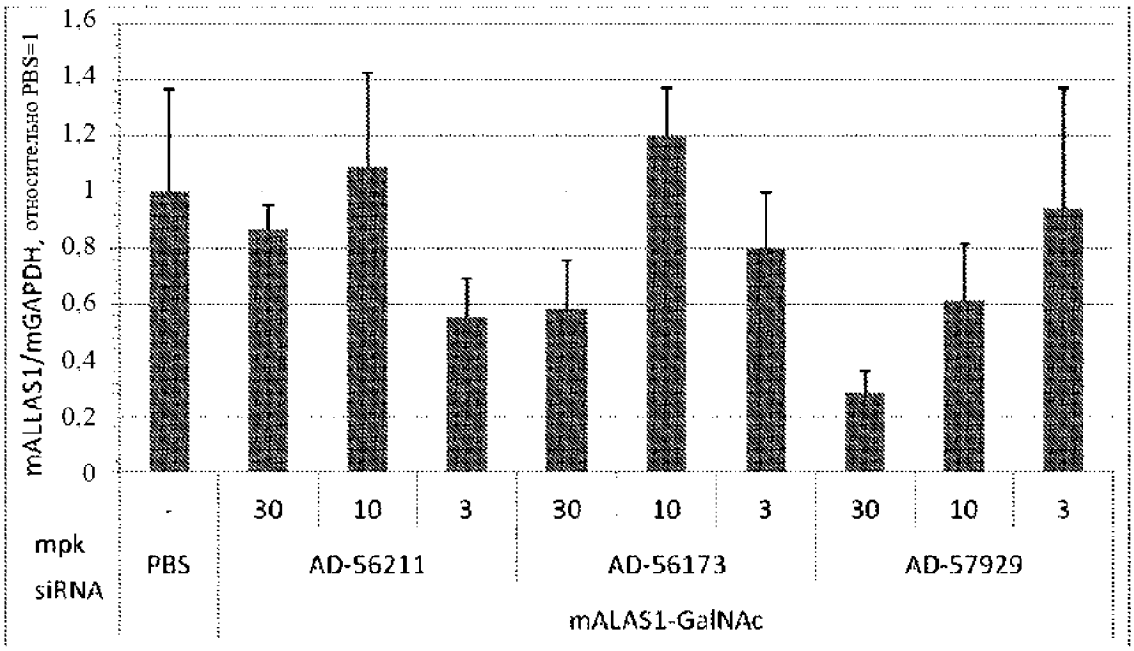
ФИГ. 11


25
20
15
10
5
0
PBG (мкМ)
HA-21-21-8
HA-21-21-9
HA-21-21-10
HA-21-26-8
HA-21-26-9/10
HA-21-30-10
HA-21-30-11
HA-21-23-12
HA-21-26-8
HA-21-26-9/10
HA-21-30-10
HA-21-30-11
LUCsi
ALAS1si
Исходный уровень
Обработанные фенобарбиталом
Без фенобарбитала

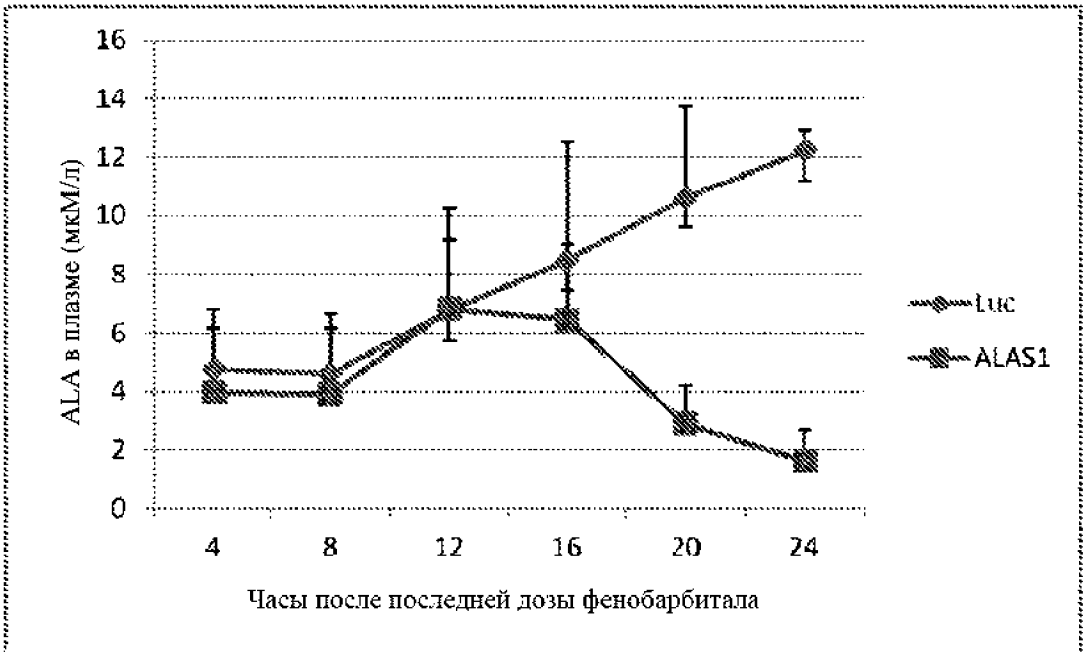
ФИГ. 12

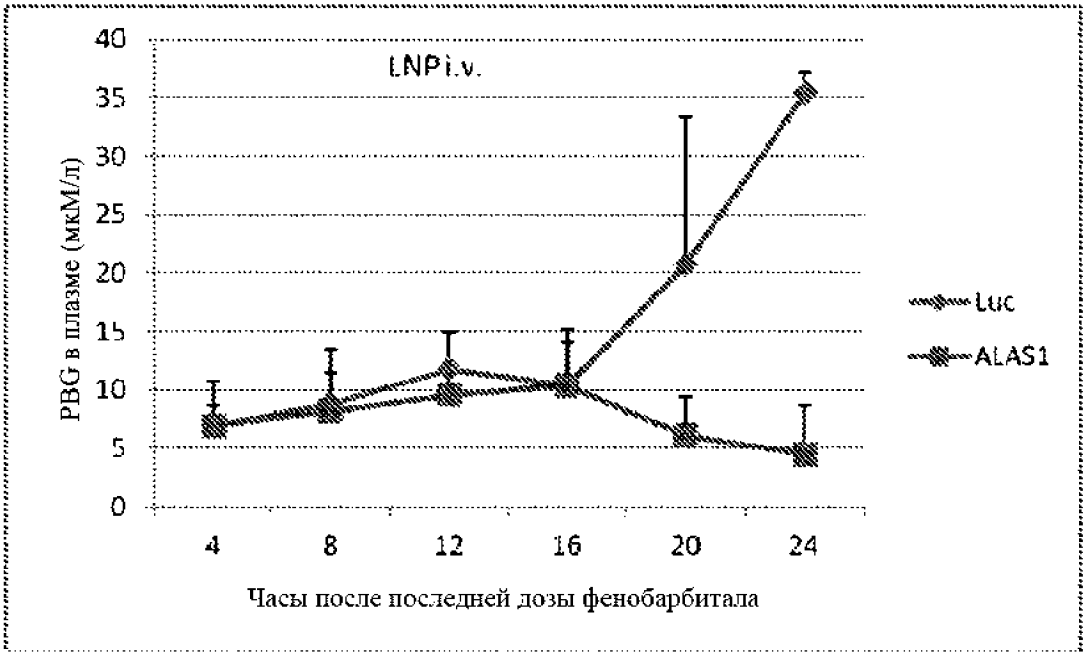

Относительное содержание mRNA ALAS1
6
5
4
3
2
1
0
Исходный уровень
Исходный уровень
PBS
ALAS1 siRNA
ALAS1 siRNA
Фенобарбитал

ФИГ. 13

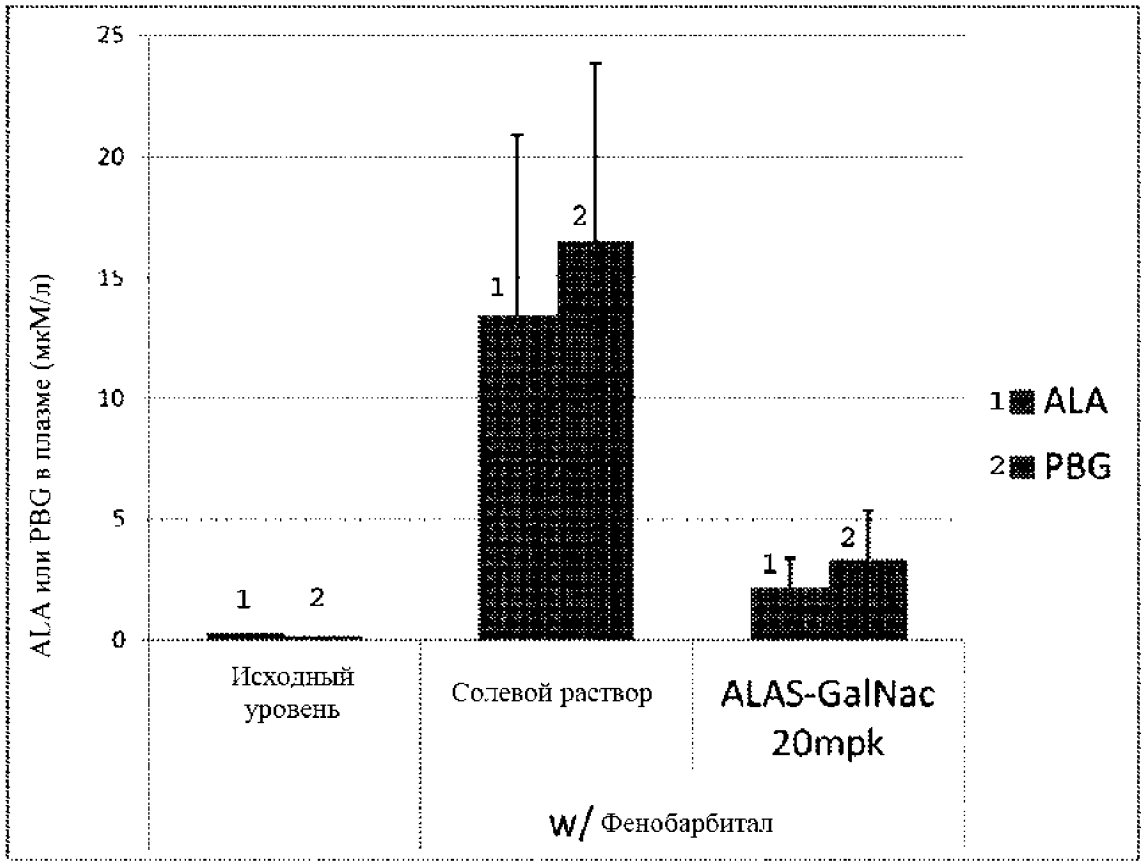

mALLAS1/mGAPDH, относительно PBS=1
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
-
30
10
3
30
10
3
30
10
3
mpk
siRNA
PBS
AD-56211
AD-56173
AD-57929
mALAS1-GalNAc

ФИГ. 14

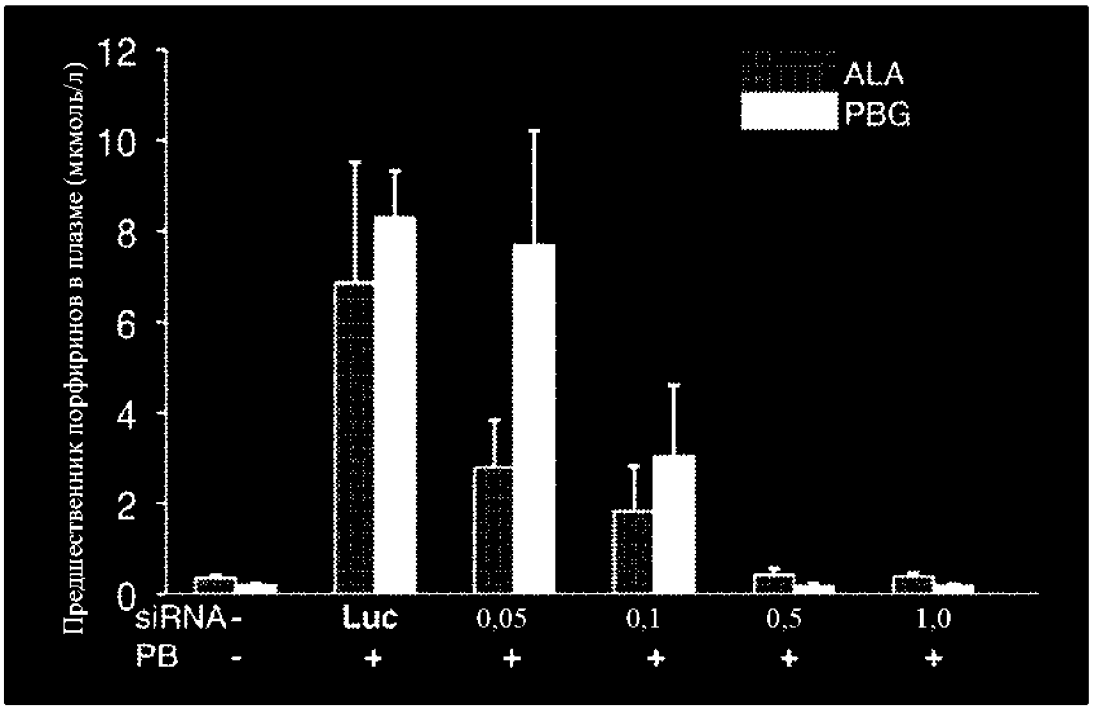

16
14
12
10
8
6
4
2
0
ALA в плазме (мкМ/л)
4
8
12
16
20
24
Часы после последней дозы фенобарбитала
Luc
ALAS1


LNPi.v.
40
35
30
25
20
15
10
5
0
PBG в плазме (мкМ/л)
4
8
12
16
20
24
Часы после последней дозы фенобарбитала
Luc
ALAS1

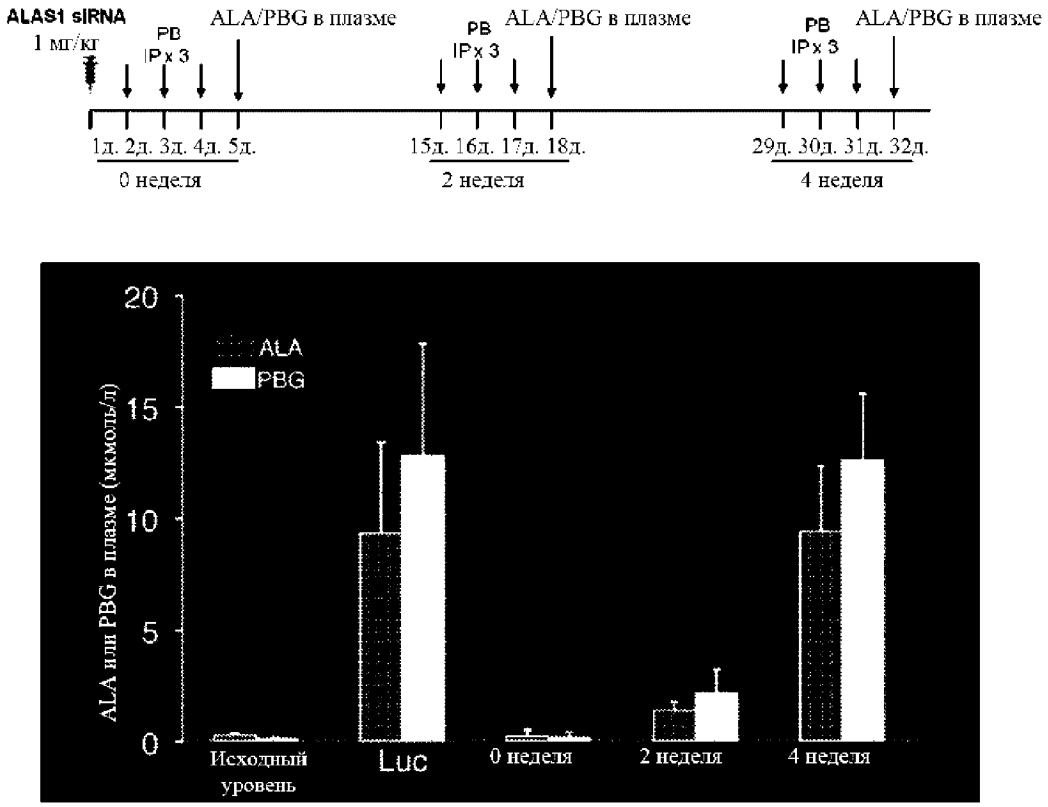
ФИГ. 15


25
20
15
10
5
0
ALA или PBG в плазме (мкМ/л)
1
2
1
2
1
2
1 ALA
2 PBG
Исходный уровень
Солевой раствор
ALAS-GalNac 20mpk
w/ Фенобарбитал

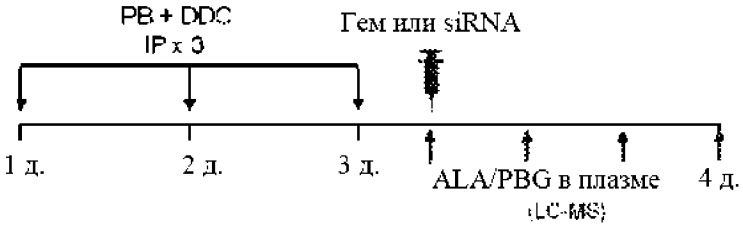
ФИГ. 16

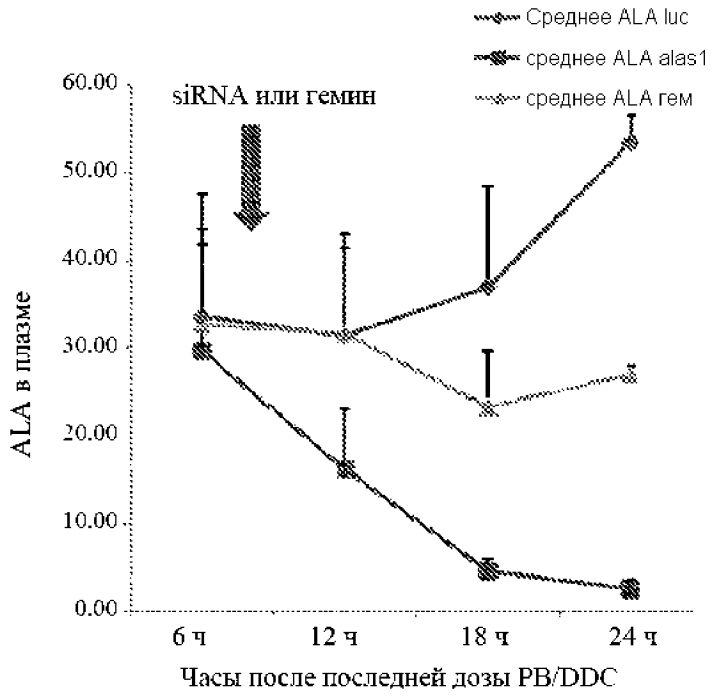

Предшественник порфиринов в плазме (мкмоль/л)
12
10
8
6
4
2
0
ALA
PBG
siRNA-
PB
-
Luc
+
0,05
+
0,1
+
0,5
+
1,0
+

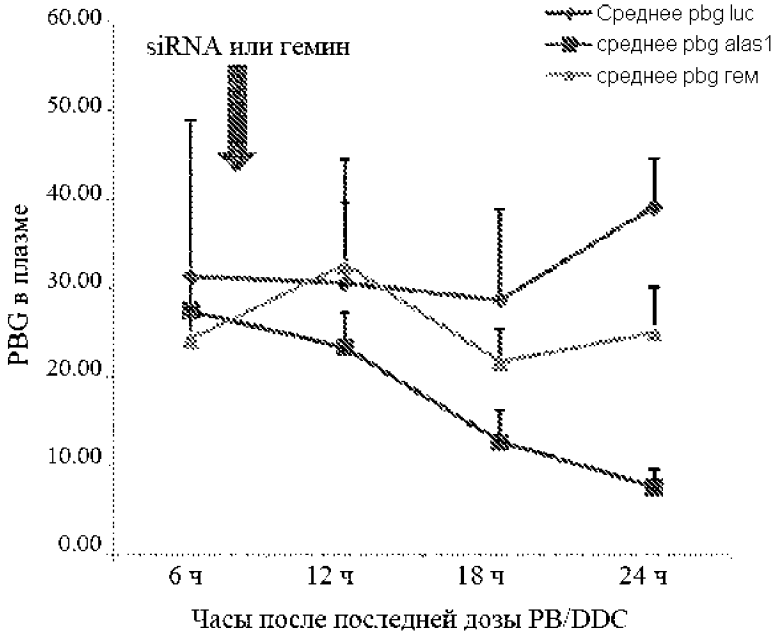
ФИГ. 17


ALAS1 siRNA
1 мг/кг
PB
IP x 3
ALA/PBG в плазме
PB
IP x 3
ALA/PBG в плазме
PB
IP x 3
ALA/PBG в плазме
1д. 2д. 3д. 4д. 5д.
0 неделя
15д. 16д. 17д. 18д.
2 неделя
29д. 30д. 31д. 32д.
4 неделя
ALA
PBG
ALA или PBG в плазме (мкмоль/л)
20
15
10
5
0
Исходный уровень
Luc
0 неделя
2 неделя
4 неделя

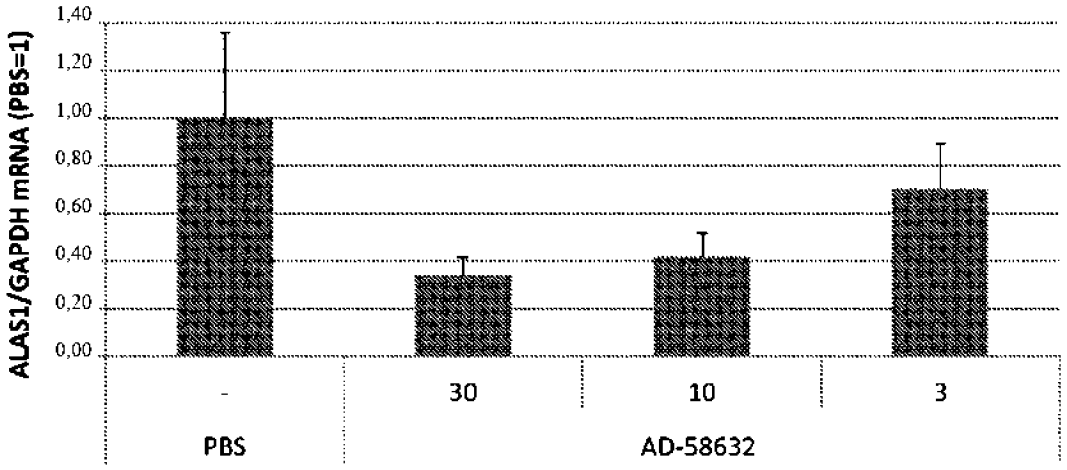
ФИГ. 18


PB + DDC
IP x 3
Гем или siRNA
1 д.
2 д.
3 д.
ALA/PBG в плазме
(LC-MS)
4 д.

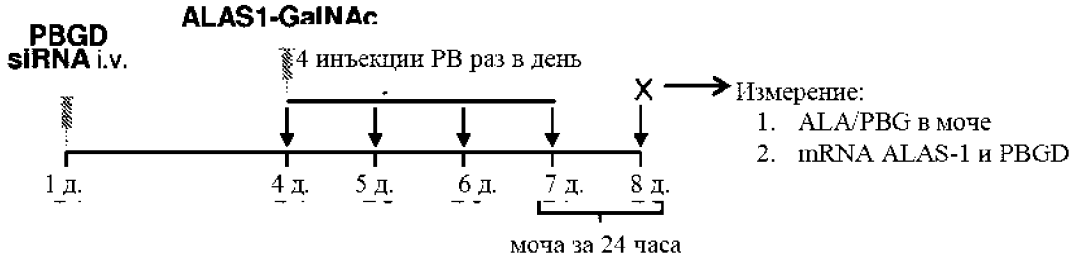

Среднее ALA luc
среднее ALA alas1
среднее ALA гем
siRNA или гемин
ALA в плазме
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
6 ч
12 ч
18 ч
24 ч
Часы после последней дозы PB/DDC


Среднее pbg luc
среднее pbg alas1
среднее pbg гем
siRNA или гемин
PBG в плазме
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
6 ч
12 ч
18 ч
24 ч
Часы после последней дозы PB/DDC

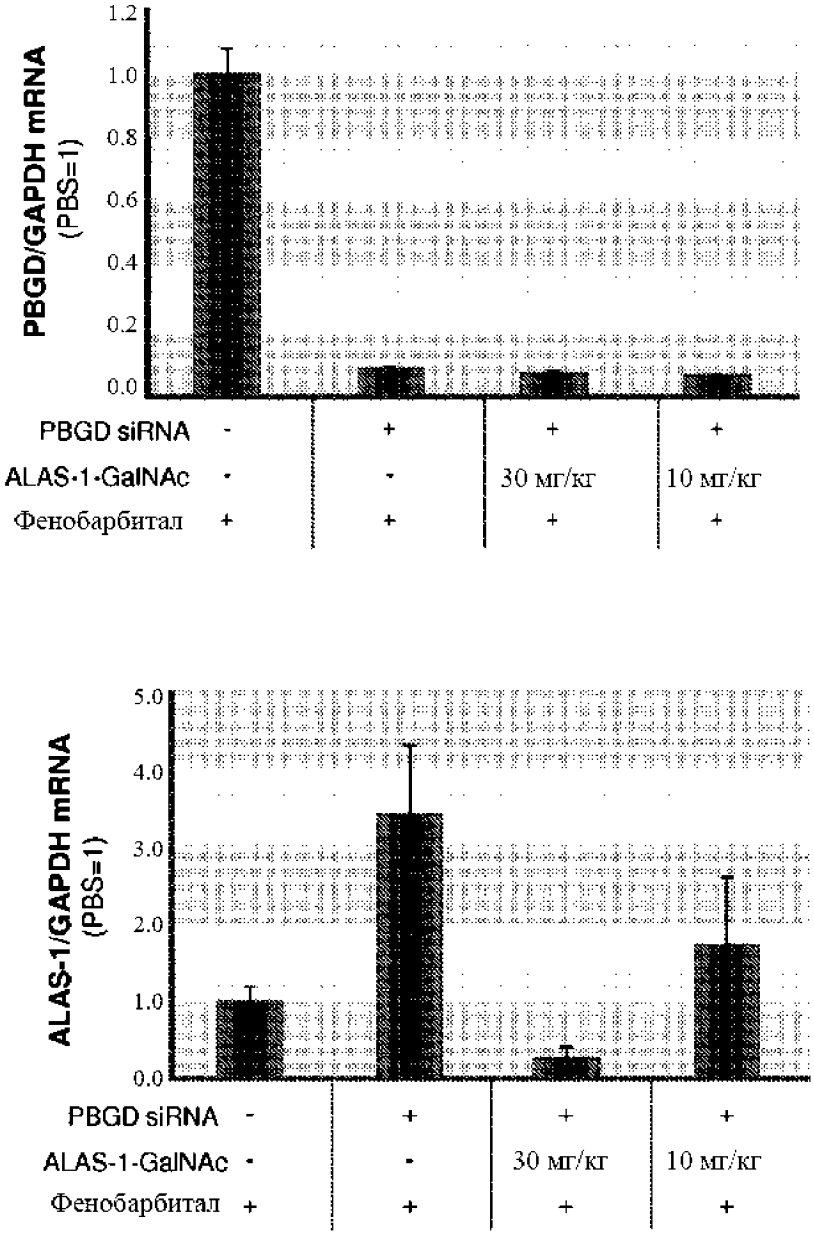
ФИГ. 19


ALAS1/GAPDH mRNA (PBS=1)
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
-
30
10
3
PBS
AD-58632

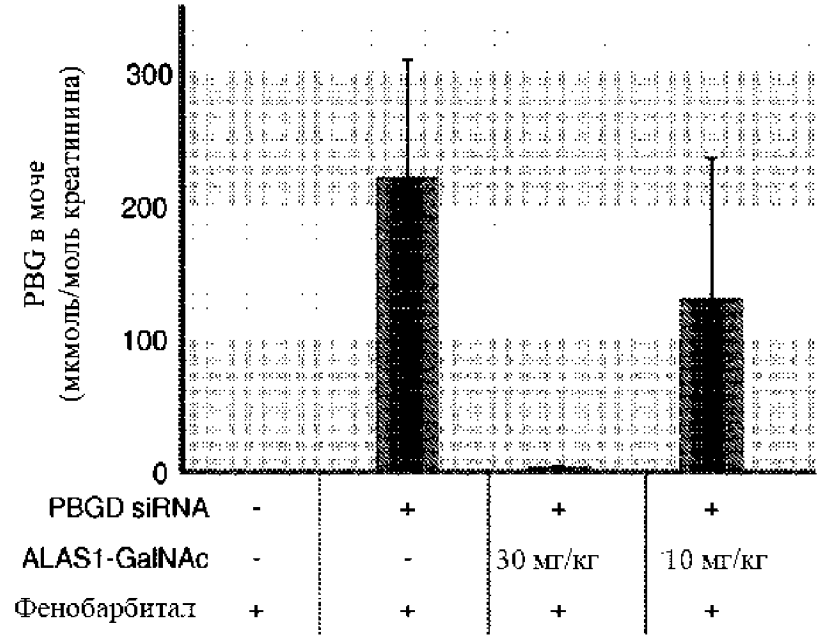
ФИГ. 20

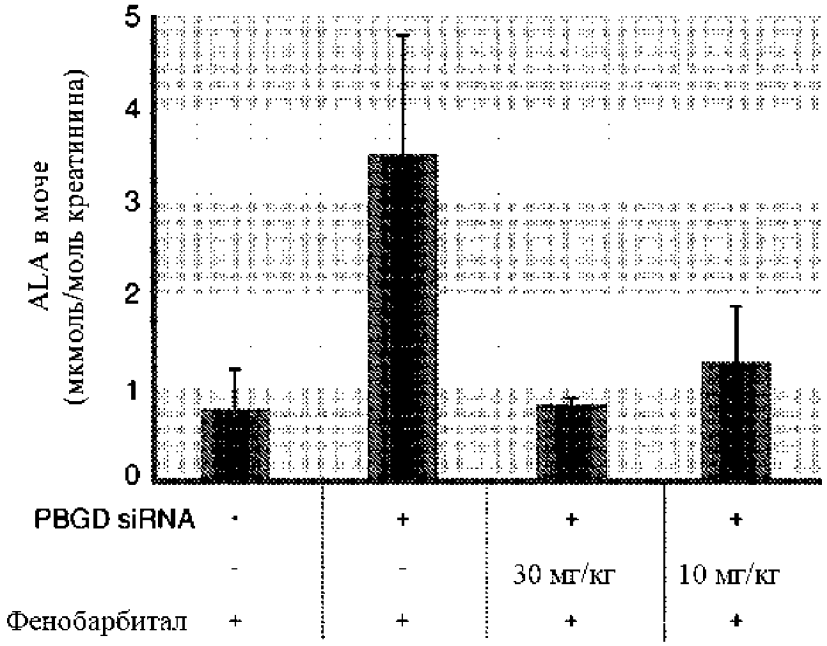

ALAS1-GalNAc
PBGD
siRNA i.v.
4 инъекции РВ раз в день
X
Измерение:
1. ALA/PBG в моче
2. mRNA ALAS-1 и PBGD
1 д.
4 д.
5 д.
6 д.
7 д.
8 д.
моча за 24 часа

ФИГ. 21

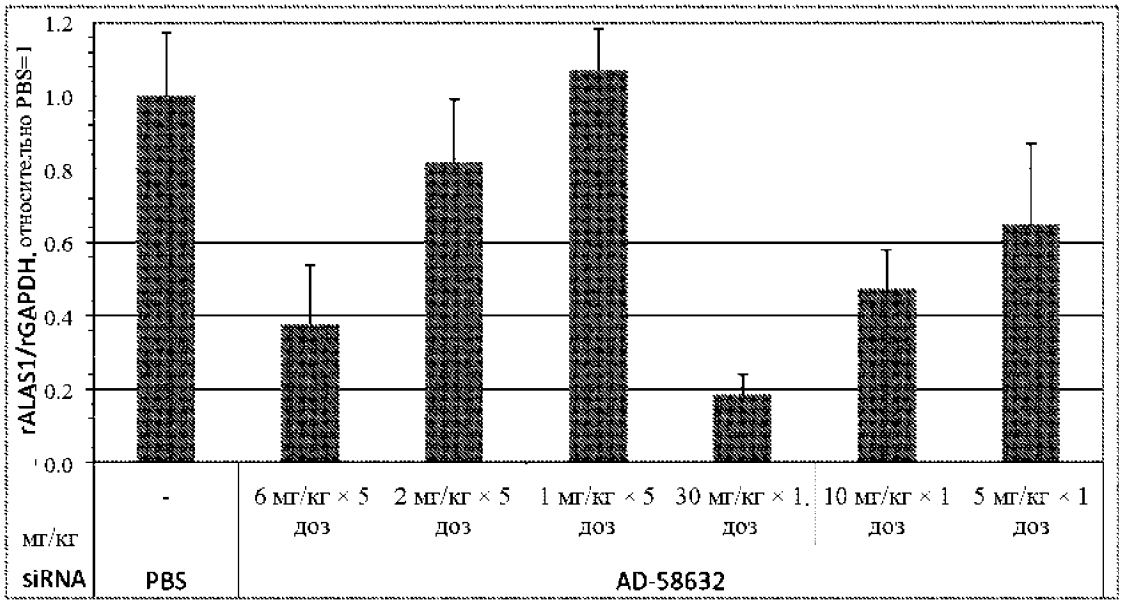

PBGD/GAPDH mRNA (PBS=1)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
PBGD siRNA - + + +
ALAS-1-GalNAc - - 30 мг/кг 10 мг/кг
Фенобарбитал + + + +
ALAS-1/GAPDH mRNA (PBS=1)
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
PBGD siRNA - + + +
ALAS-1-GalNAc - - 30 мг/кг 10 мг/кг
Фенобарбитал + + + +

ФИГ. 22

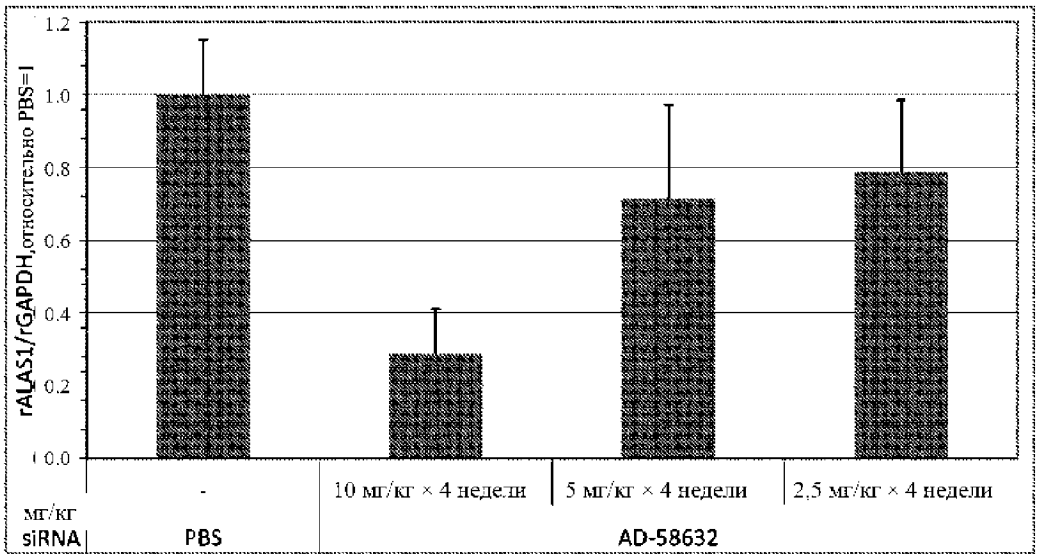

PBG в моче
(мкмоль/моль креатинина)
300
200
100
0
PBGD siRNA - + + +
ALAS1-GalNAc - - 30 мг/кг 10 мг/кг
Фенобарбитал + + + +


ALA в моче
(мкмоль/моль креатинина)
5
4
3
2
1
0
PBGD siRNA - + + +
- - 30 мг/кг 10 мг/кг
Фенобарбитал + + + +

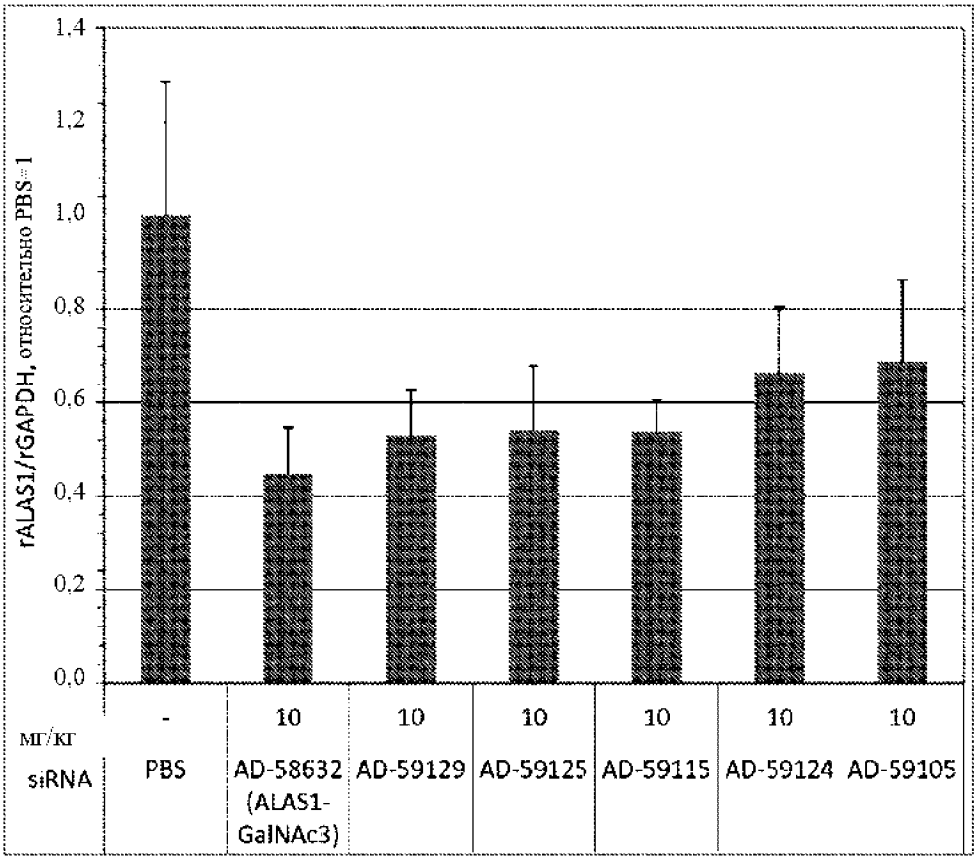
ФИГ. 23


rALAS1/rGAPDH, относительно PBS=1
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
мг/кг
siRNA
-
PBS
6 мг/кг × 5 доз
2 мг/кг × 5 доз
1 мг/кг × 5 доз
30 мг/кг × 1. доз
10 мг/кг × 1 доз
5 мг/кг × 1 доз
AD-58632

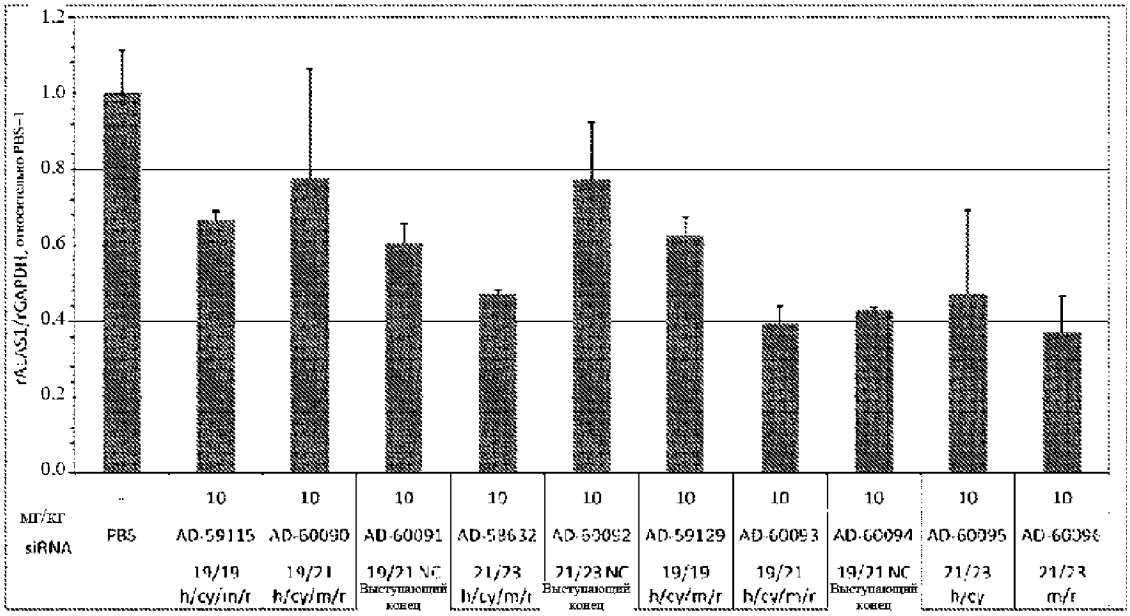
ФИГ. 24

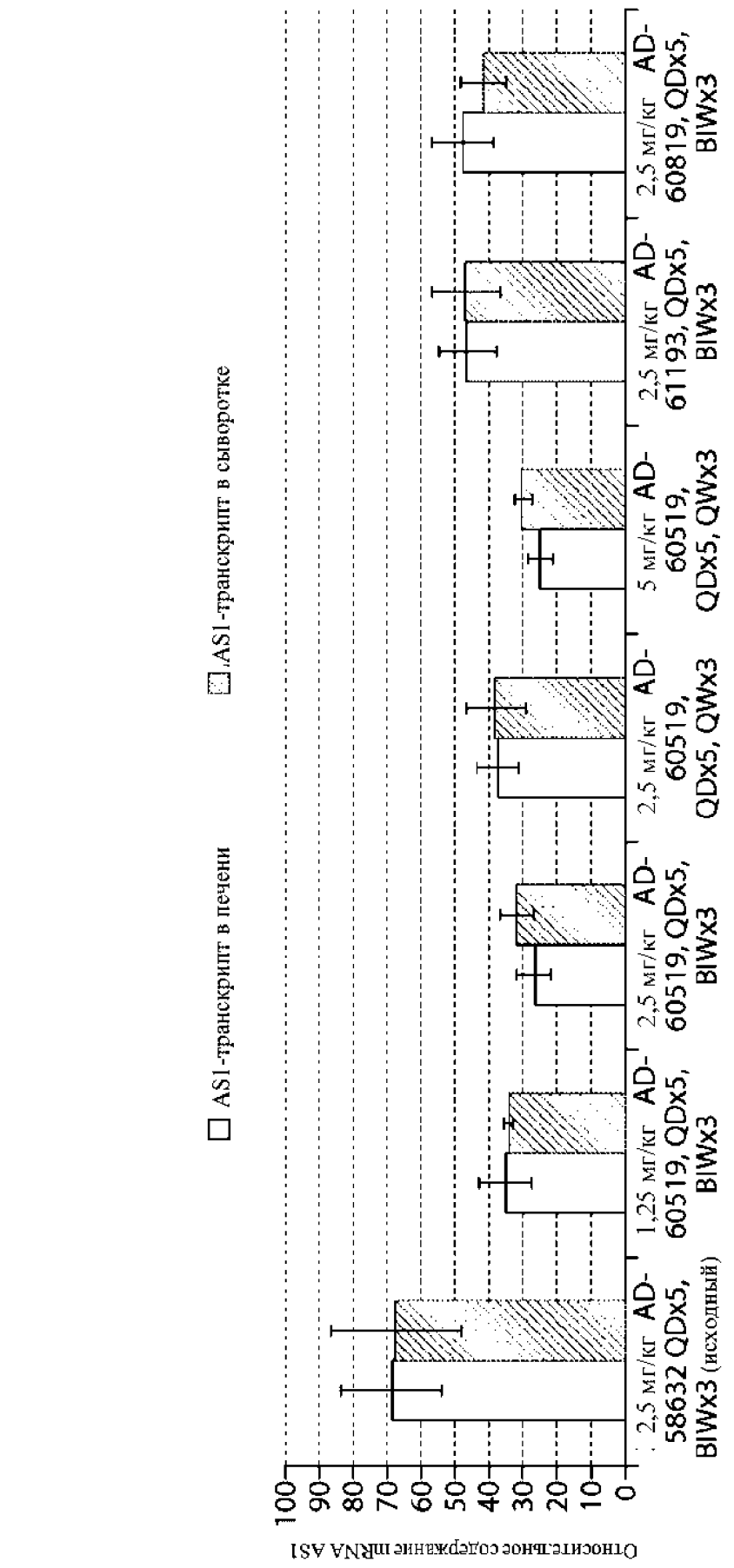

1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
rALAS1/rGAPDH,относительно PBS=1
мг/кг
siRNA
-
PBS
10 мг/кг × 4 недели
5 мг/кг × 4 недели
2,5 мг/кг × 4 недели
AD-58632

ФИГ. 25


rALAS1/rGAPDH, относительно PBS=1
1,4
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
мг/кг
siRNA
-
PBS
10
AD-58632 (ALAS1-GalNAc3)
10
AD-59129
10
AD-59125
10
AD-59115
10
AD-59124
10
AD-59105

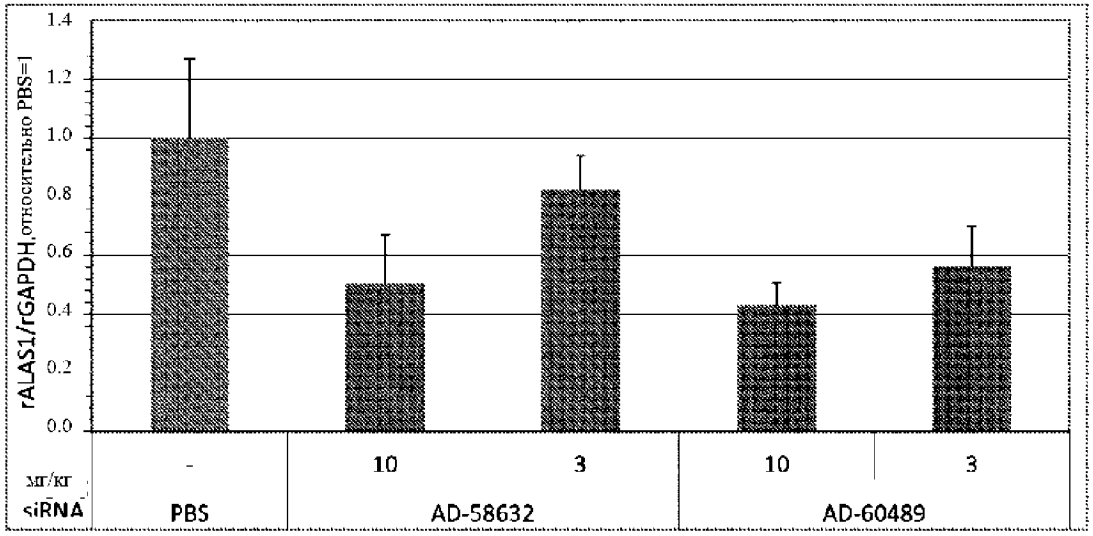
ФИГ. 26


1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
мг/кг
siRNA
PBS
AD-59115
AD-60090
AD-60091
AD-58632
AD-60092
AD-59129
AD-60093
AD-60094
AD-60095
AD-60096
19/19 h/cy/in/r
19/21 h/cy/m/r
Выступающий конец
21/23 h/cy/m/r
21/23 NC
19/19 h/cy/m/r
19/21 h/cy/m/r
21/23 h/cy
21/23 m/r

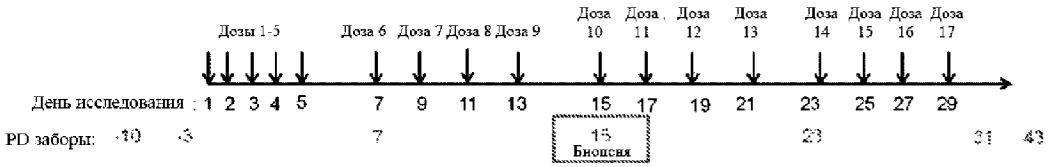

AS1-транскрипт в печени
AS1-транскрипт в сыворотке
Относительное содержание mRNA AS1
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
2,5 мг/кг AD-58632 QDx5, BIWx3 (исходный)
1,25 мг/кг AD-60519, QDx5, BIWx3
2,5 мг/кг AD-60519, QDx5, BIWx3
2,5 мг/кг AD-60519, QDx5, QWx3
5 мг/кг AD-60519, QDx5, QWx3
2,5 мг/кг AD-61193, QDx5, BIWx3
2,5 мг/кг AD-60819, QDx5, BIWx3

ФИГ. 27

ФИГ. 28


rALAS1/rGAPDH, относительно PBS=1
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
мг/кг
siRNA
-
10
3
10
3
PBS
AD-58632
AD-60489

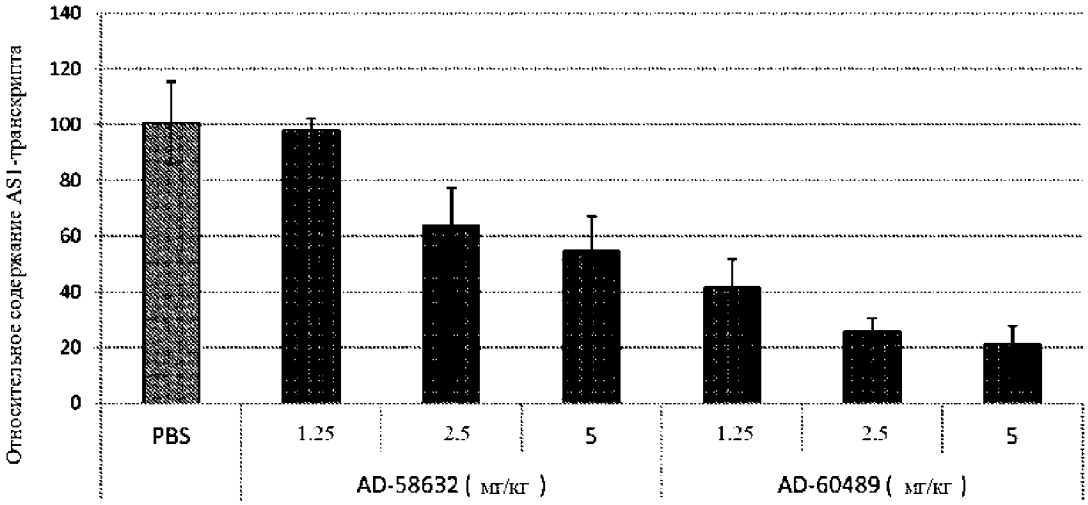
ФИГ. 29

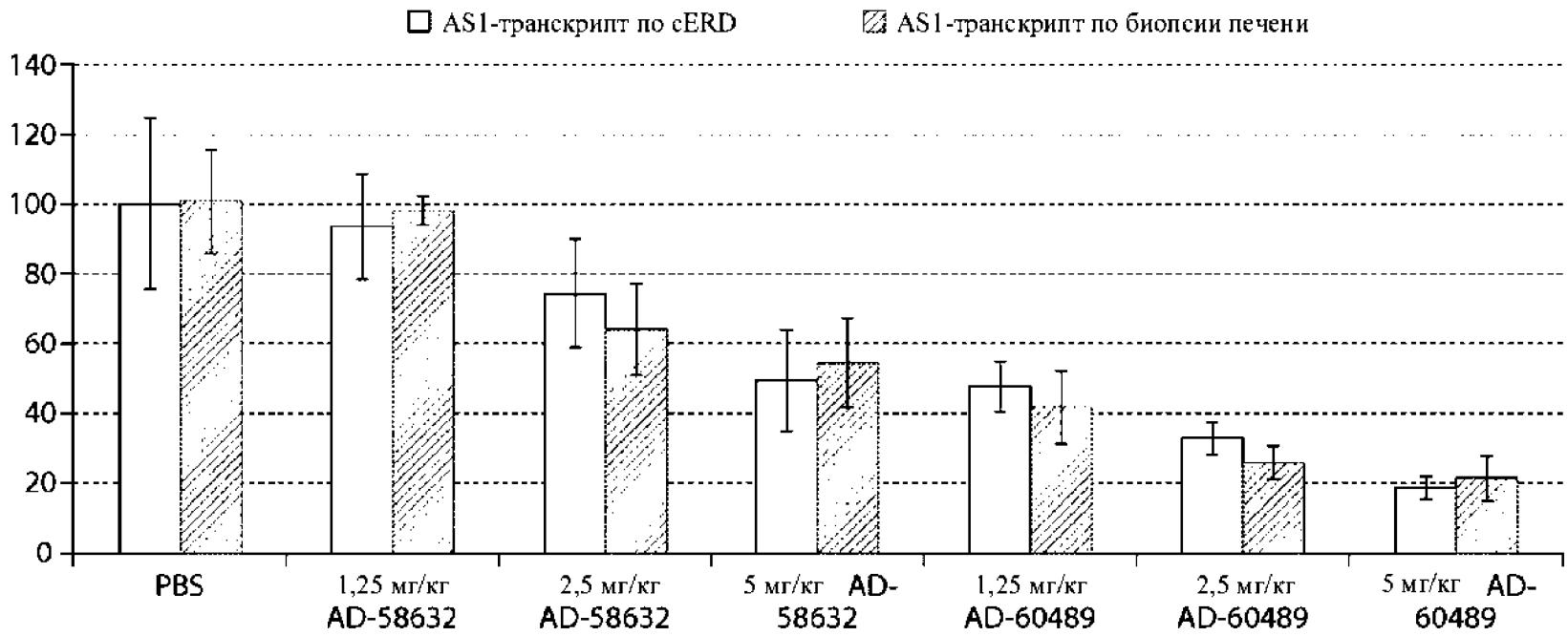


№ группы	Число самцов	Исследуемый препарат	Уровень дозы (мг/кг)	Конц. дозы (мг/мл)	Схема введения дозы	Объем дозы (мл/кг)	Путь введения
2	3	AD-58632	5	2,5			
4	3	AD-58632	1,25	0.625			
6	3	AD-60489	2,5	1,25			

Сыворотка для детекции mRNA: -10, -3, 7*, 15*, 23*, 31 и 43 день (*Все образцы крови собирали до повторного введения дозы)
Биопсия печени для mRNA: 15** день (**Сыворотку собирали до биопсии)
Сыворотка для биохимического анализа (ALT, AST, ALP): -3, 6, 30, 43 день
Некропсия: нет
Наблюдение в участке инъекции: да

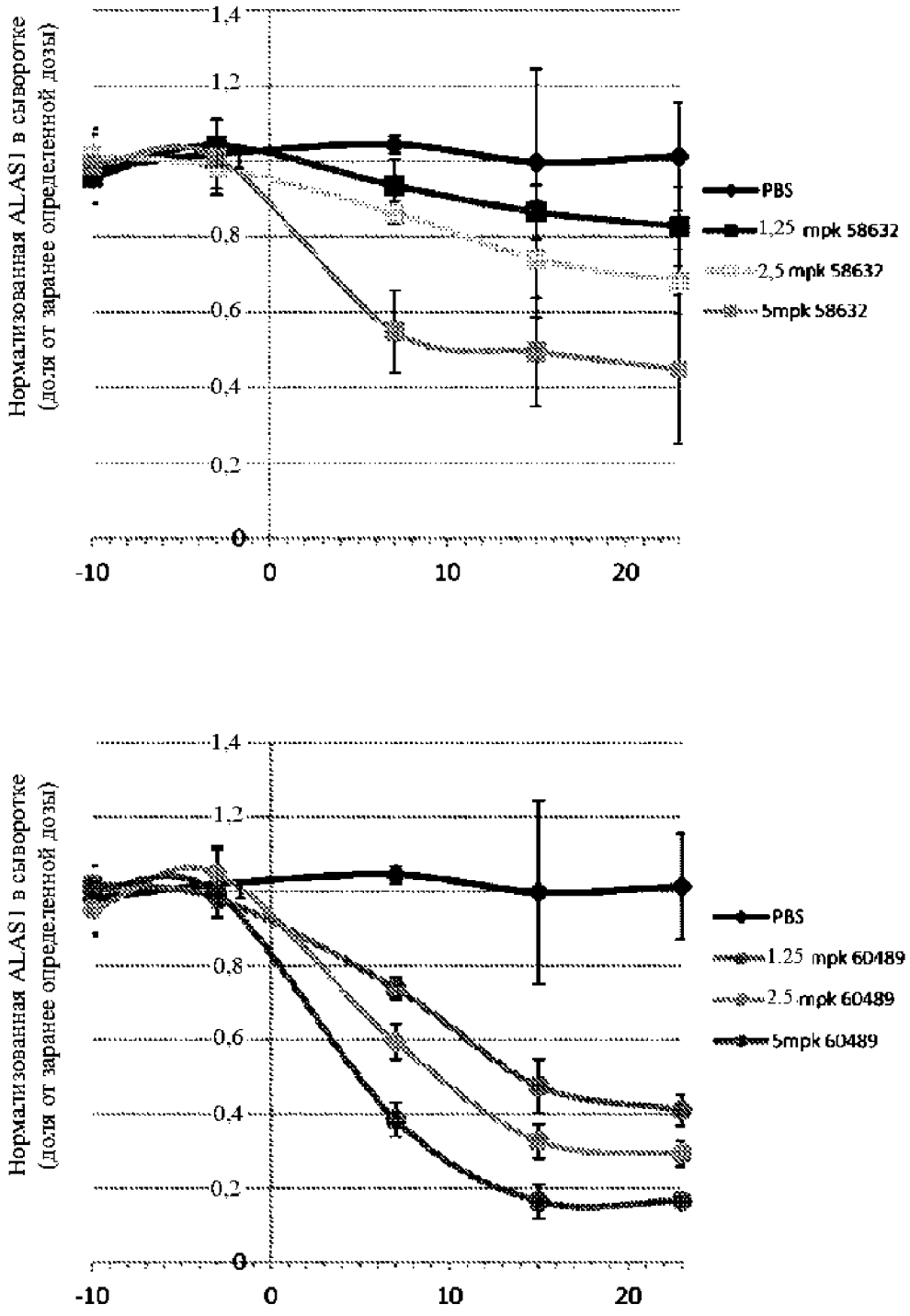
ФИГ. 30


Относительное содержание AS1-транскрипта
140
120
100
80
60
40
20
0
PBS
1.25
2.5
5
1.25
2.5
5
AD-58632 (мг/кг)
AD-60489 (мг/кг)

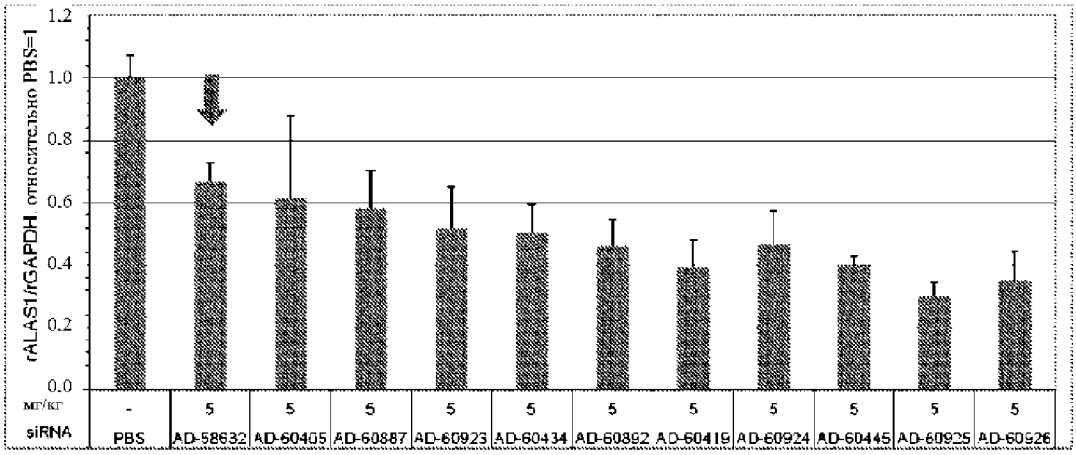

AS1-транскрипт по cERD
AS1-транскрипт по биопсии печени
140
120
100
80
60
40
20
0
PBS
1,25 мг/кг AD-58632
2,5 мг/кг AD-58632
5 мг/кг AD-58632
1,25 мг/кг AD-60489
2,5 мг/кг AD-60489
5 мг/кг AD-60489

ФИГ. 31

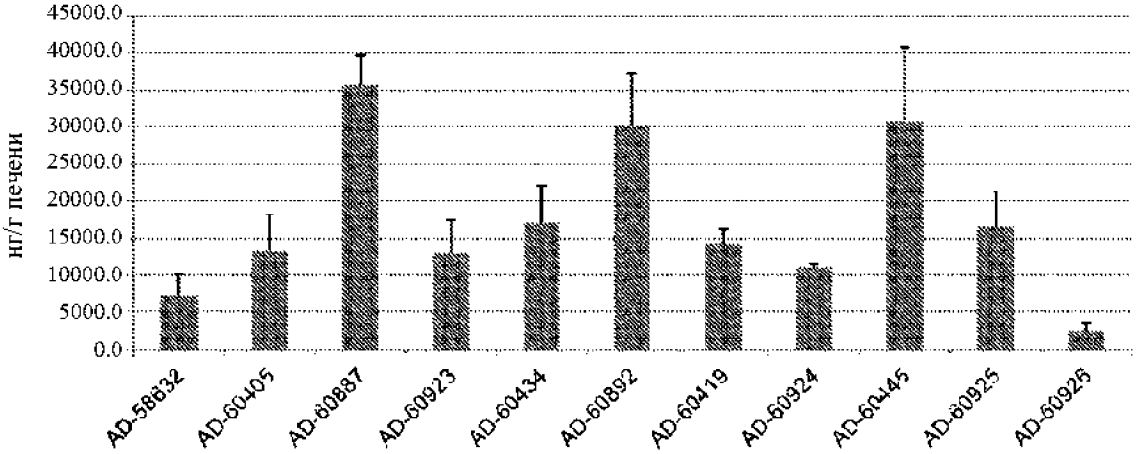
ФИГ. 32


Нормализованная ALAS1 в сыворотке
(доля от заранее определенной дозы)
1,4
1,2
0,8
0,6
0,4
0,2
0
-10
0
10
20
PBS
1,25 mpk 58632
2,5 mpk 58632
5mpk 58632
Нормализованная ALAS1 в сыворотке
(доля от заранее определенной дозы)
1,4
1,2
0,8
0,6
0,4
0,2
0
-10
0
10
20
PBS
1.25 mpk 60489
2.5 mpk 60489
5mpk 60489

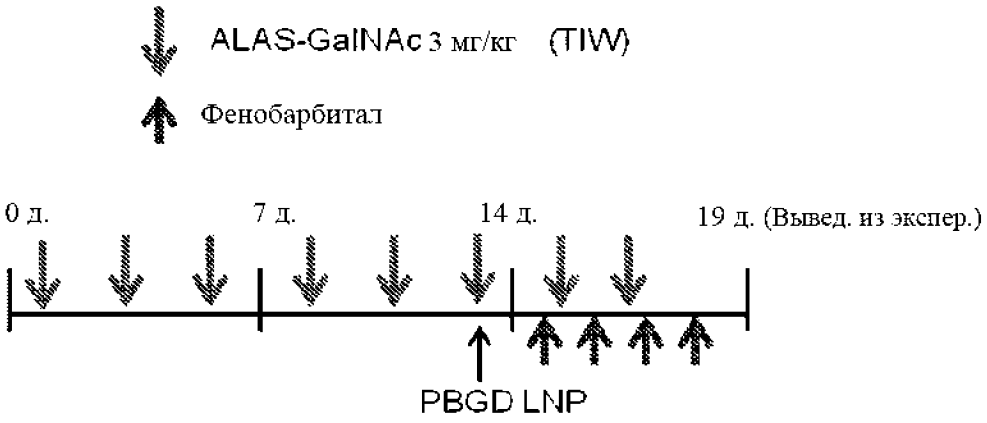
ФИГ. 33

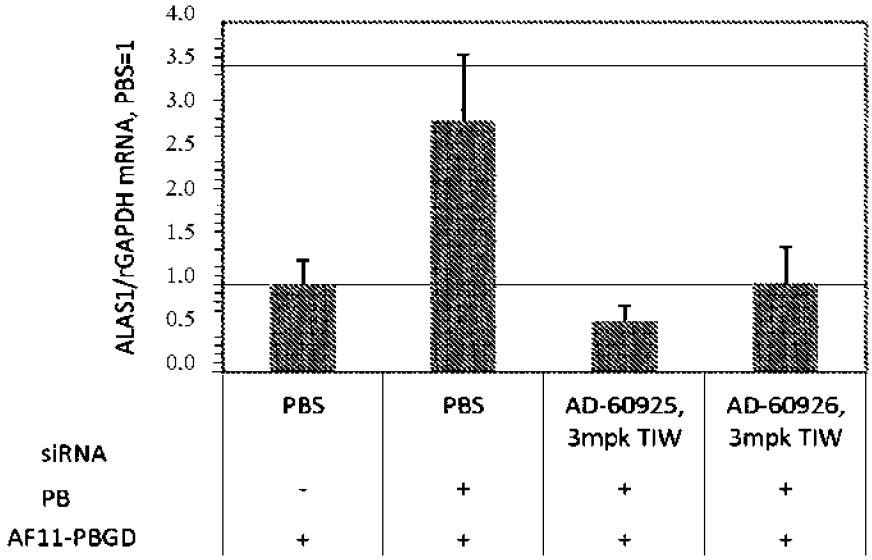

rALAS1/rGAPDH относительно PBS=1
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
мг/кг
siRNA
-
PBS
5
AD-58632
5
AD-60405
5
AD-60887
5
AD-60923
5
AD-60434
5
AD-60892
5
AD-60419
5
AD-60924
5
AD-60445
5
AD-60925
5
AD-60926

ФИГ. 34

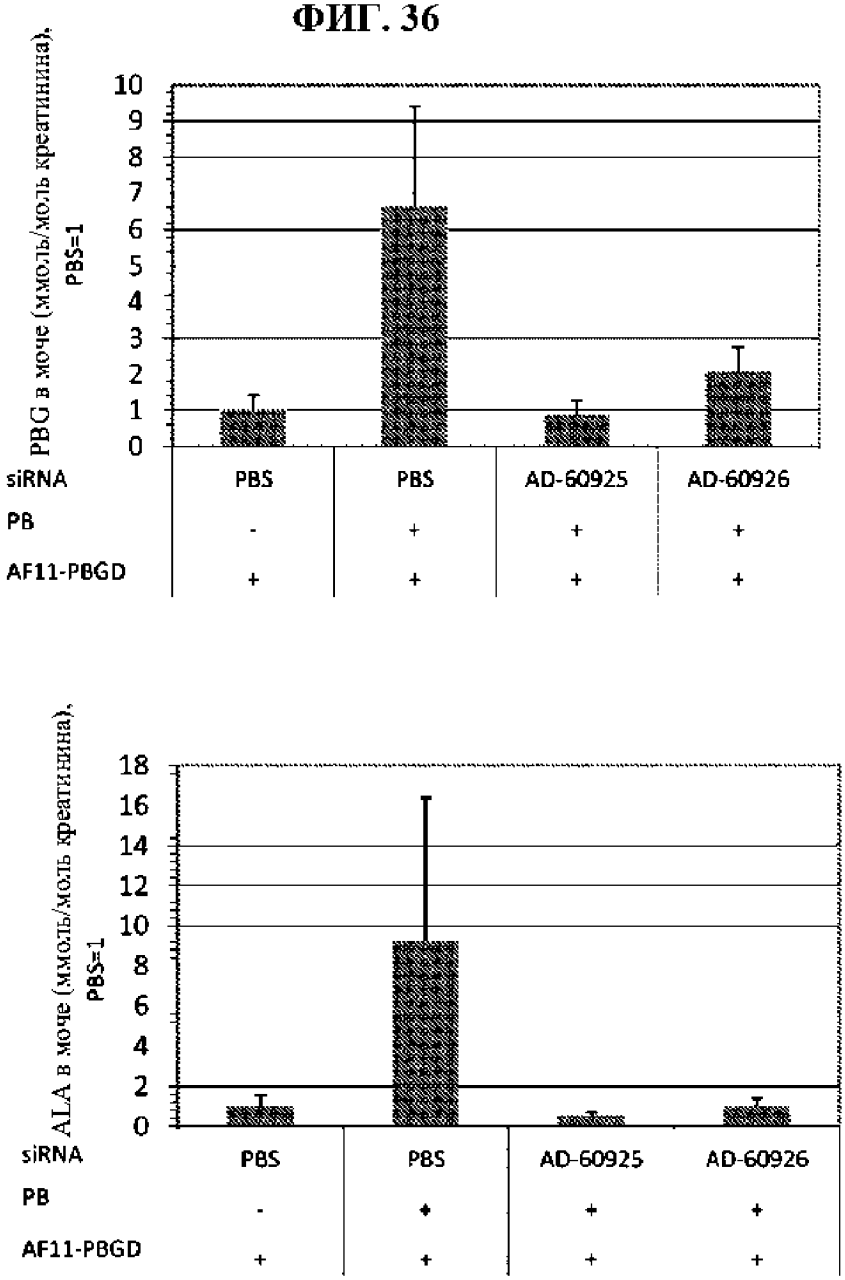

45000.0
40000.0
35000.0
30000.0
25000.0
20000.0
15000.0
10000.0
5000.0
0.0
нг/г печени
AD-58832
AD-60405
AD-60887
AD-60923
AD-60434
AD-60892
AD-60419
AD-60924
AD-60445
AD-60925
AD-60926

ФИГ. 35

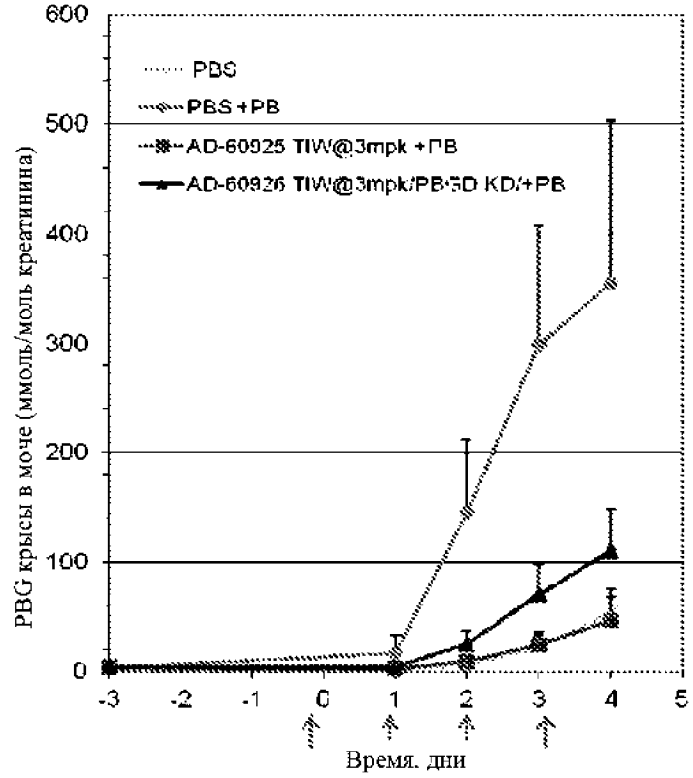

ALAS-GalNAc 3 мг/кг (TIW)
Фенобарбитал
0 д.
7 д.
14 д.
19 д. (Вывед. из экспер.)
PBGD LNP

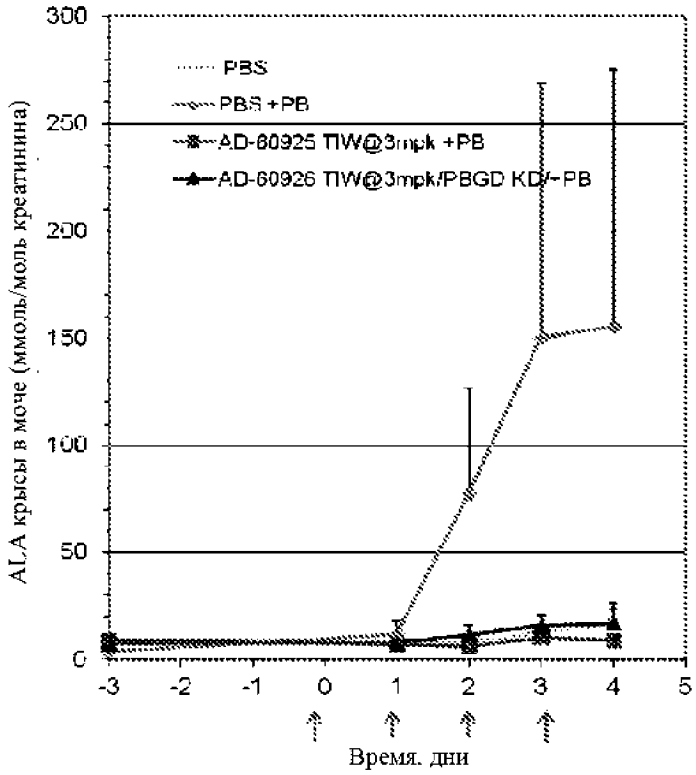

ALAS1/rGAPDH mRNA, PBS=1
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
PBS
PBS
AD-60925, 3mpk TIW
AD-60926, 3mpk TIW
siRNA
PB
AF11-PBGD
-
+
+
+
+
+
+
+

ФИГ. 36

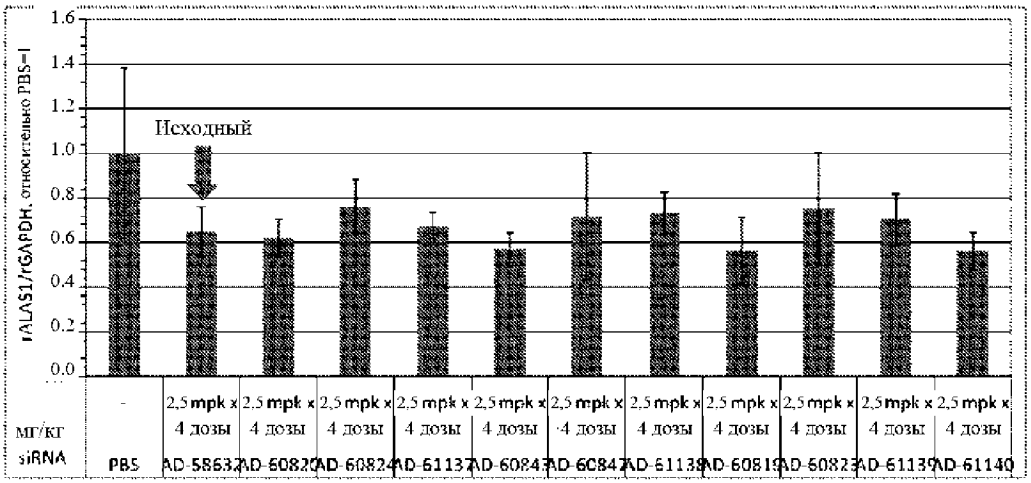

PBG в моче (ммоль/моль креатинина), PBS=1
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
siRNA
PB
AF11-PBGD
PBS
PBS
AD-60925
AD-60926
-
+
+
+
+
+
+
+
ALA в моче (ммоль/моль креатинина), PBS=1
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
siRNA
PB
AF11-PBGD
PBS
PBS
AD-60925
AD-60926
-
+
+
+
+
+
+
+

ФИГ. 37

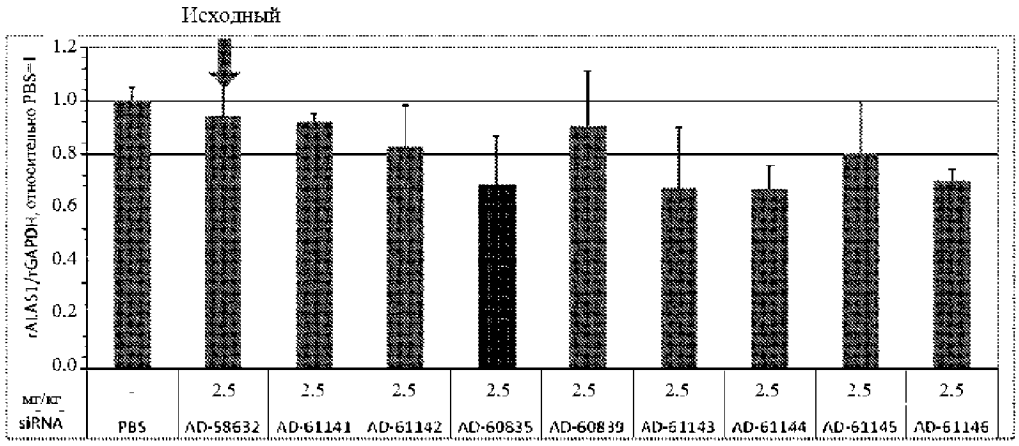

PBS
PBS+PB
AD-60925 TIW@3mpk +PB
AD-60926 TIW@3mpk/PBGD KD/+PB
PBG крысы в моче (ммоль/моль креатинина)
600
500
400
300
200
100
0
-3
-2
-1
0
1
2
3
4
5
Время. дни


PBS
PBS+PB
AD-60925 TIW@3mpk +PB
AD-60926 TIW@3mpk/PBGD KD/+PB
ALA крысы в моче (ммоль/моль креатинина)
300
250
200
150
100
50
0
-3
-2
-1
0
1
2
3
4
5
Время. дни

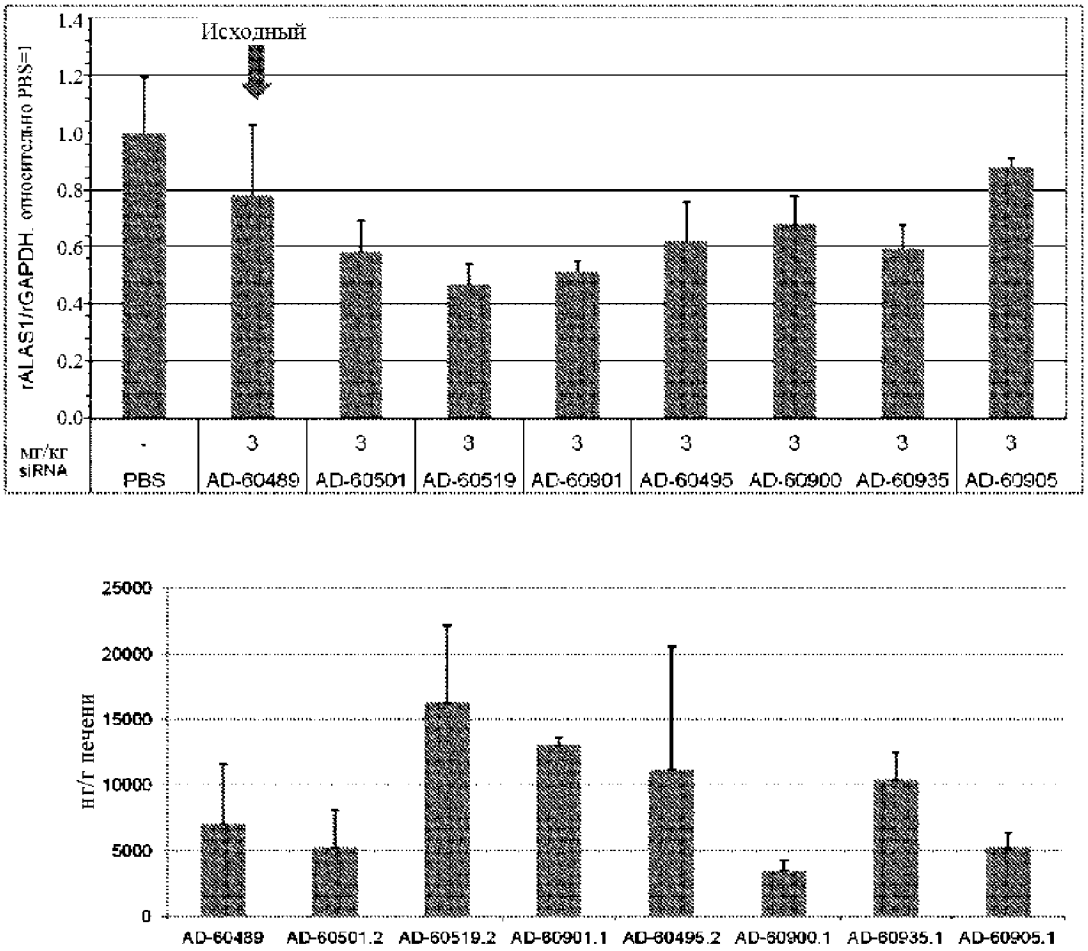
ФИГ. 38


rALAS1/rGAPDH, относительно PBS=1
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Исходный
мг/кг
siRNA
-
PBS
2,5 mpk x 4 дозы
AD-58637
AD-60820
AD-60824
AD-61137
AD-60843
AD-6C847
AD-61138
AD-60819
AD-60823
AD-61139
AD-61140

ФИГ. 39

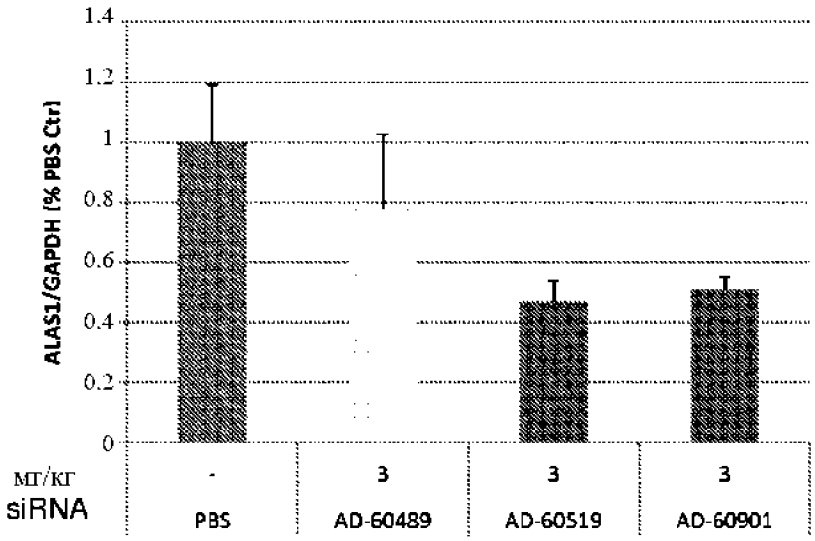

Исходный
rALAS1/rGAPDH, относительно PBS=1
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
мг/кг
siRNA
-
PBS
2.5
AD-58632
2.5
AD-61141
2.5
AD-61142
2.5
AD-60835
2.5
AD-60839
2.5
AD-61143
2.5
AD-61144
2.5
AD-61145
2.5
AD-61146

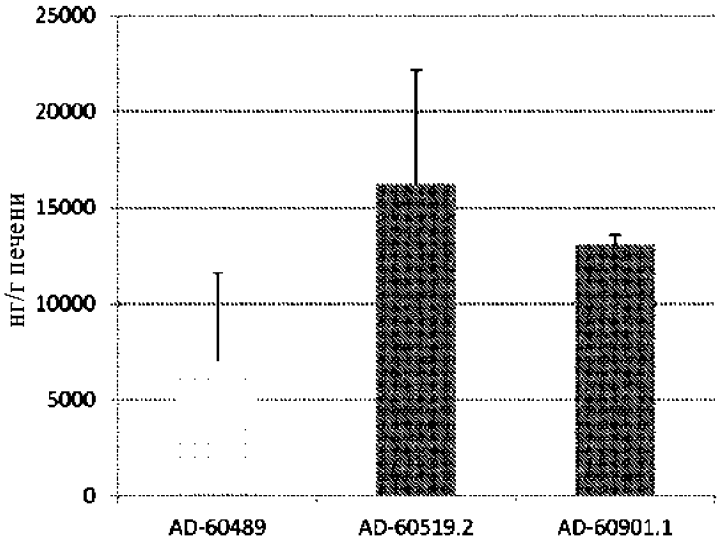
ФИГ. 40


rALAS1/rGAPDH относительно PBS=1
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Исходный
мг/кг
siRNA
-
PBS
3
AD-60489
3
AD-60501
3
AD-60519
3
AD-60901
3
AD-60495
3
AD-60900
3
AD-60935
3
AD-60905

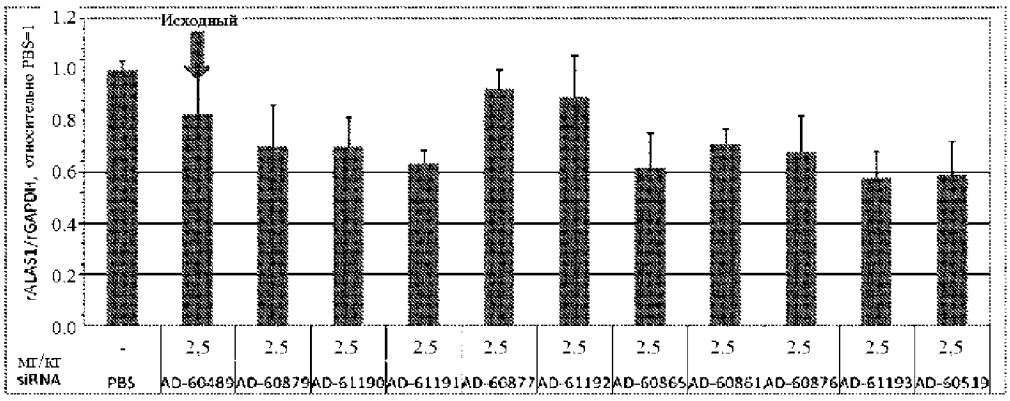
нг/г печени
25000
20000
15000
10000
5000
0
AD-60489
AD-60501.2
AD-60519.2
AD-60901.1
AD-60495.2
AD-60900.1
AD-60935.1
AD-60905.1

ФИГ. 41

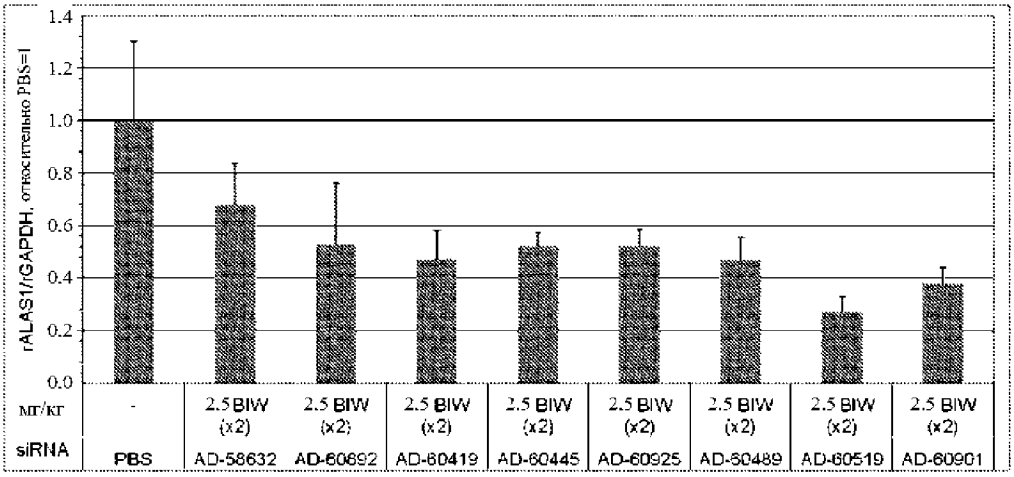

ALAS1/GAPDH (% PBS Ctr)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
мг/кг
siRNA
-
3
3
3
PBS
AD-60489
AD-60519
AD-60901


нг/г печени
25000
20000
15000
10000
5000
0
AD-60489
AD-60519.2
AD-60901.1

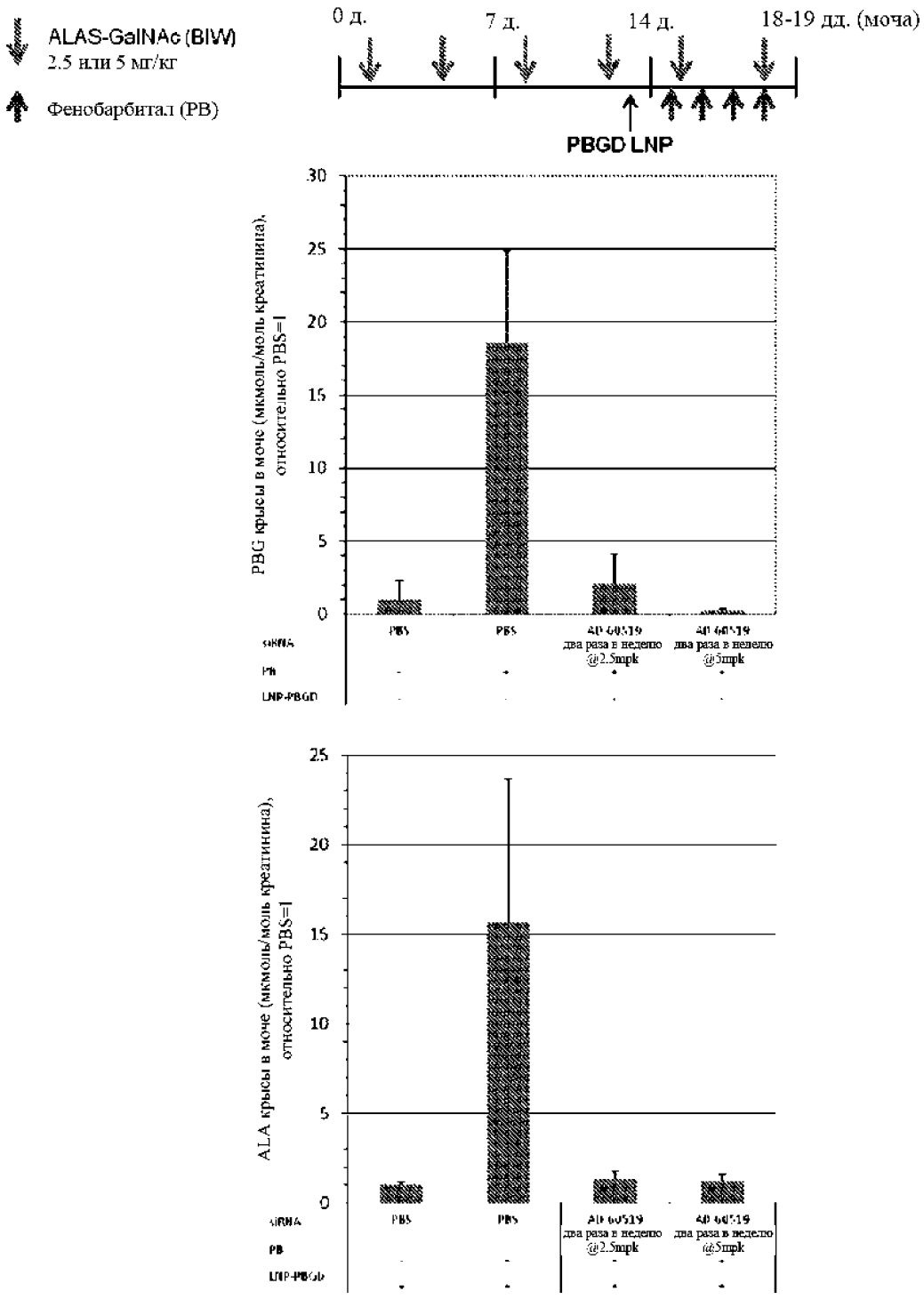
ФИГ. 42


Исходный
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
rALAS1/rGAPDH, относительно PBS=1
мг/кг
siRNA
-
PBS
2,5
AD-60489
2.5
AD-60879
2.5
AD-61190
2.5
AD-61191
2.5
AD-60877
2.5
AD-61192
2.5
AD-60865
2.5
AD-60861
2.5
AD-60876
2.5
AD-61193
2,5
AD-60519

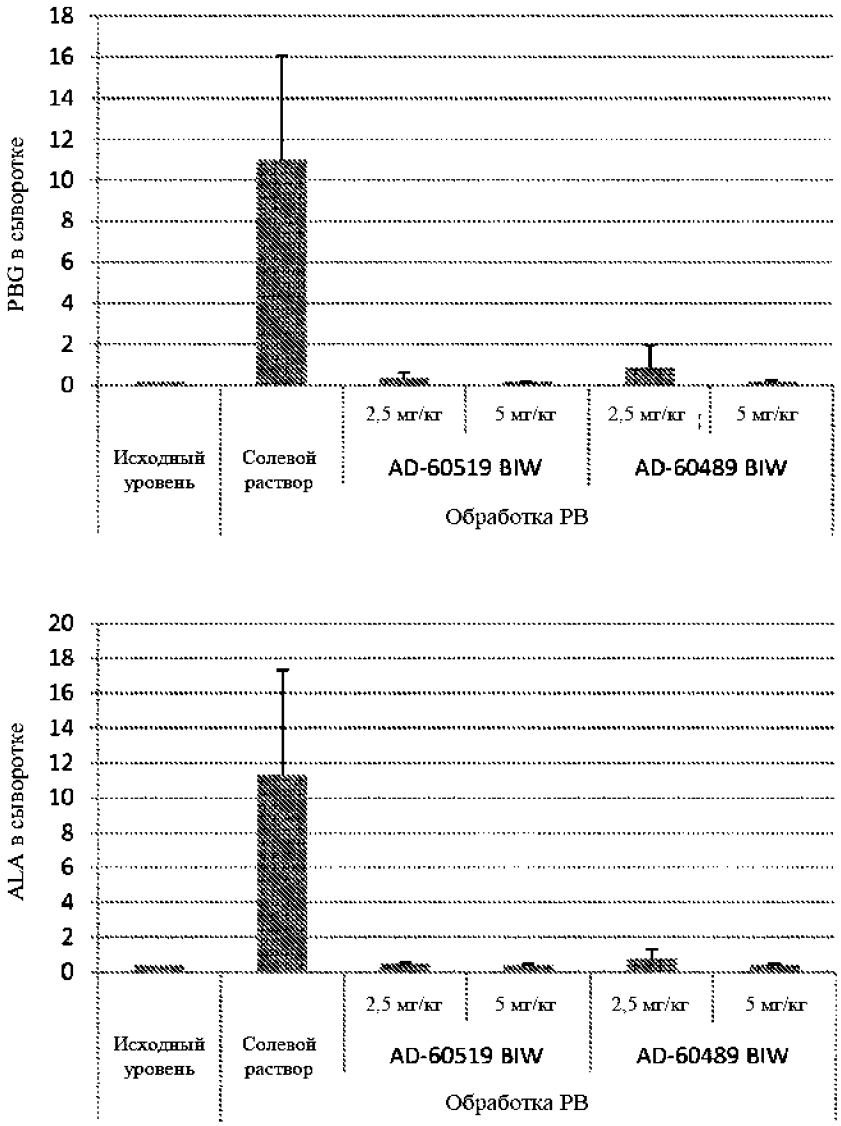
ФИГ. 43


rALAS1/rGAPDH, относительно PBS=1
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
мг/кг
-
2.5 BIW (x2)
2.5 BIW (x2)
2.5 BIW (x2)
2.5 BIW (x2)
2.5 BIW (x2)
2.5 BIW (x2)
2.5 BIW (x2)
2.5 BIW (x2)
siRNA
PBS
AD-58632
AD-60692
AD-60419
AD-60445
AD-60925
AD-60489
AD-60519
AD-60901

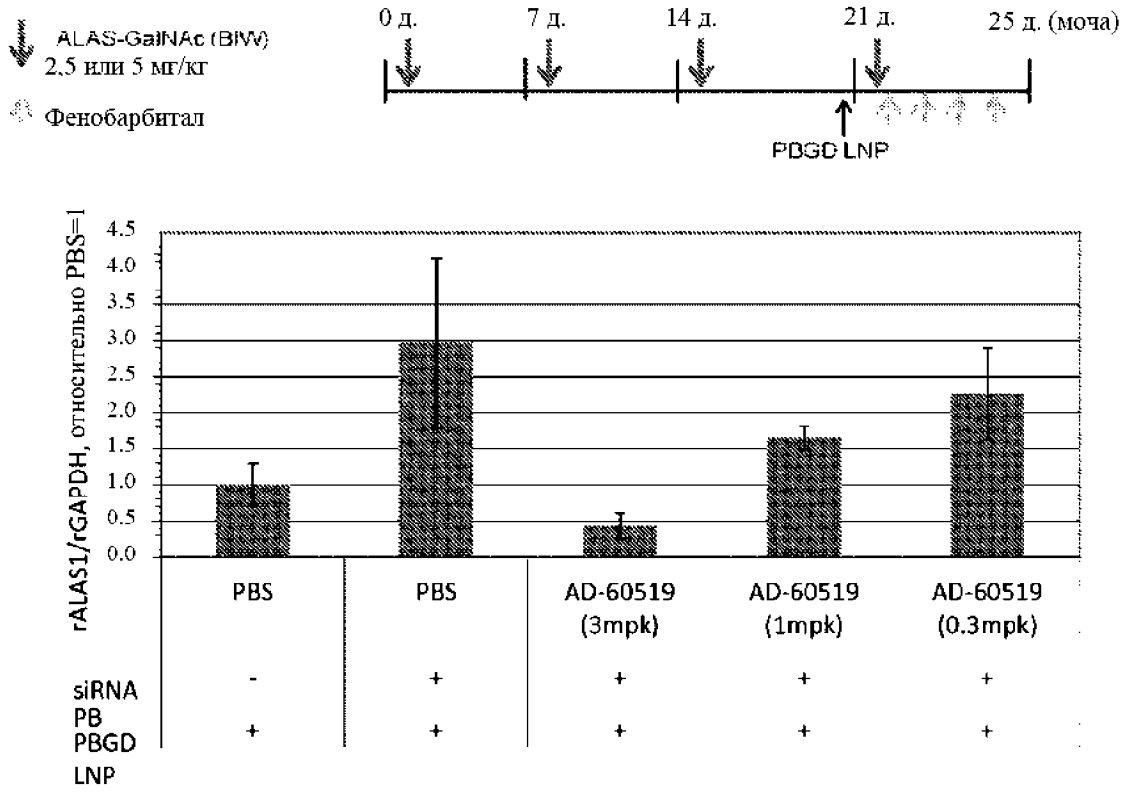
ФИГ. 44


ALAS-GalNAc (BIW)
2.5 или 5 мг/кг
Фенобарбитал (PB)
0 д.
7 д.
14 д.
18-19 дд. (моча)
PBGD LNP
PBG крысы в моче (мкмоль/моль креатинина), относительно PBS=1
ALA крысы в моче (мкмоль/моль креатинина), относительно PBS=1
PBS
AD-60519 два раза в неделю @2.5mpk
AD-60519 два раза в неделю @5mpk
siRNA
PB
LNP-PBGD

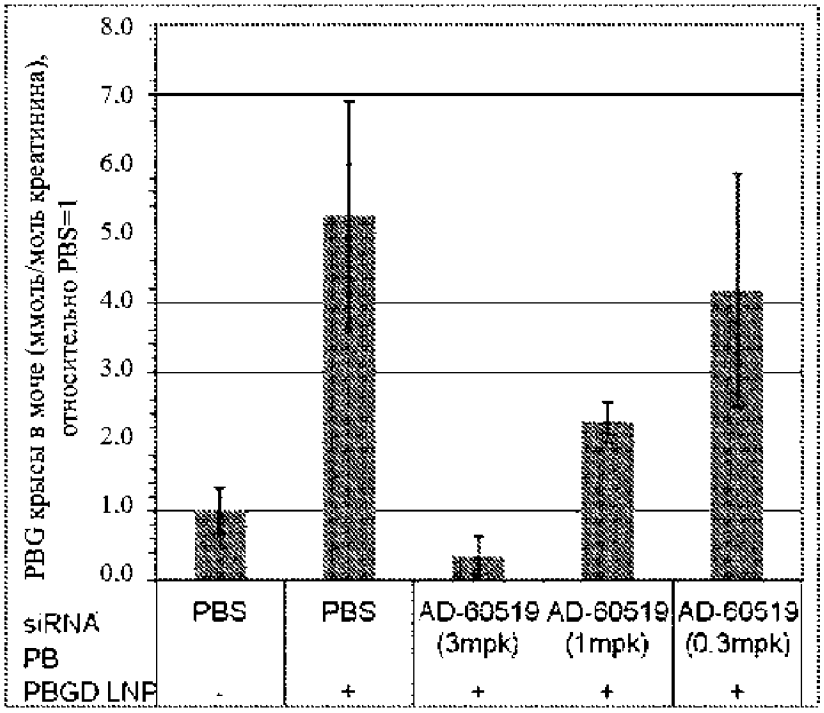
ФИГ. 45

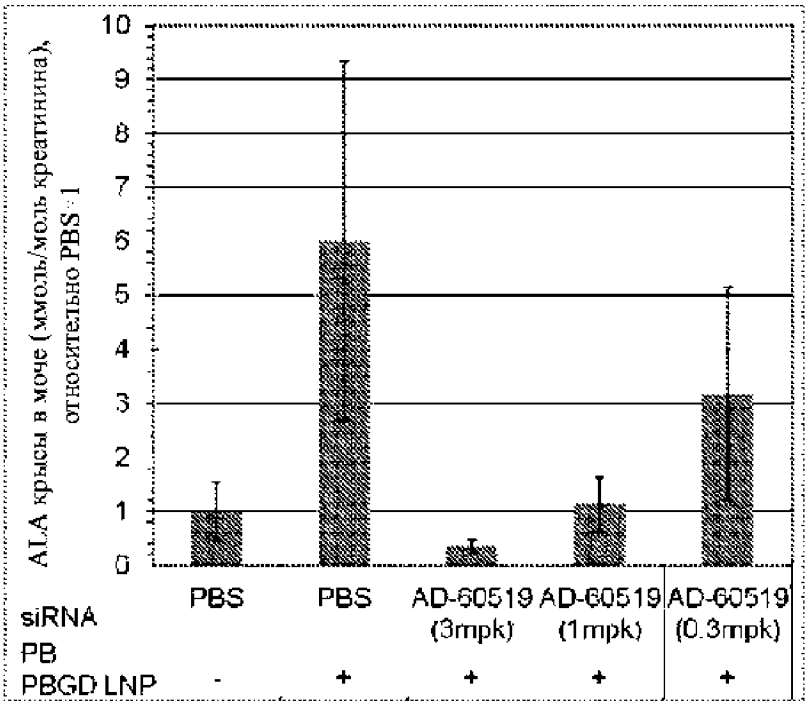

PBG в сыворотке
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
2,5 мг/кг
5 мг/кг
2,5 мг/кг
5 мг/кг
Исходный уровень
Солевой раствор
AD-60519 BIW
AD-60489 BIW
Обработка PB
ALA в сыворотке
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
2,5 мг/кг
5 мг/кг
2,5 мг/кг
5 мг/кг
Исходный уровень
Солевой раствор
AD-60519 BIW
AD-60489 BIW
Обработка PB

ФИГ. 46

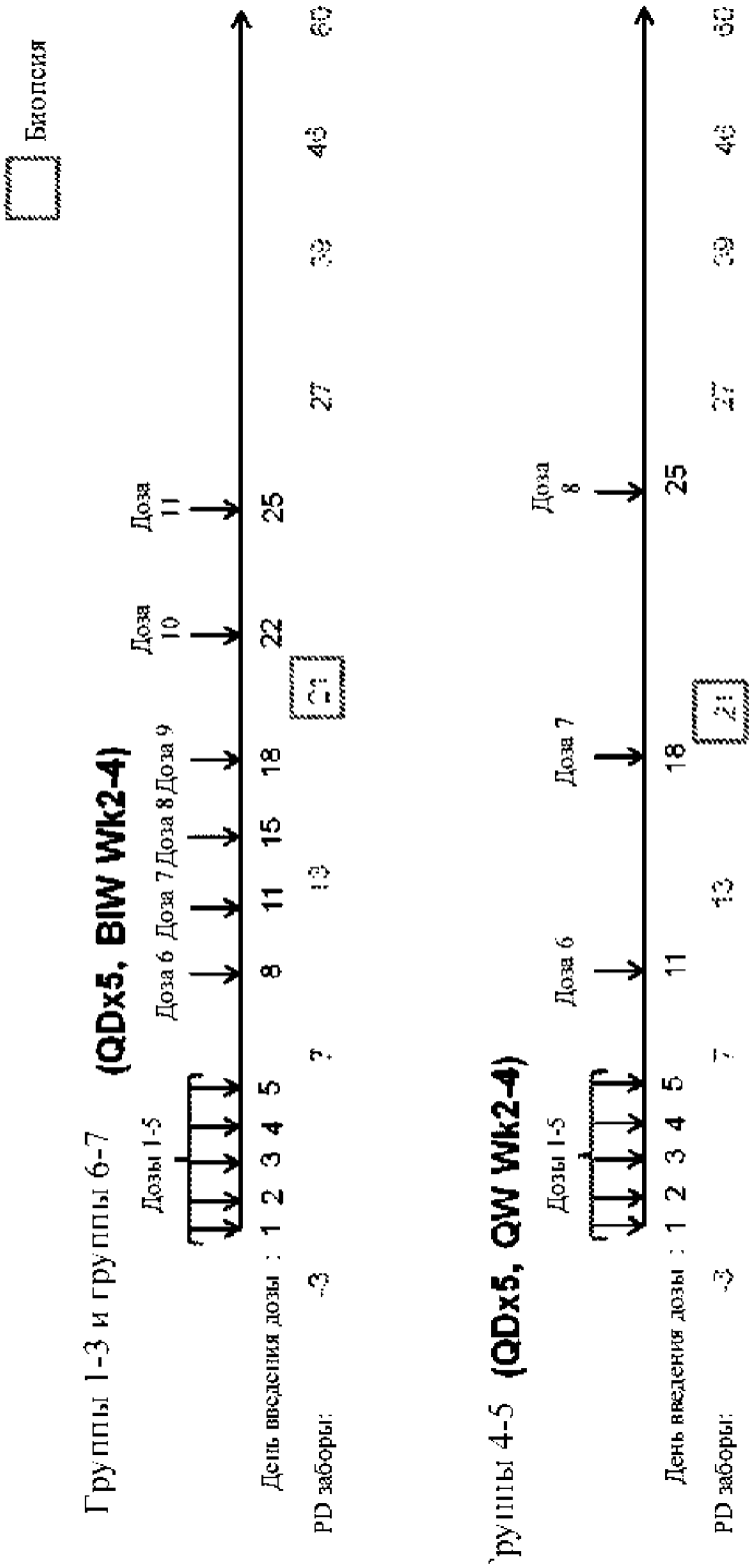

ALAS-GalNAc (BIW)
2,5 или 5 мг/кг
Фенобарбитал
0 д.
7 д.
14 д.
21 д.
25 д. (моча)
PBGD LNP
rALAS1/rGAPDH, относительно PBS=1
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
PBS
PBS
AD-60519 (3mpk)
AD-60519 (1mpk)
AD-60519 (0.3mpk)
siRNA - + + + +
PB + + + + +
PBGD
LNP

ФИГ. 47

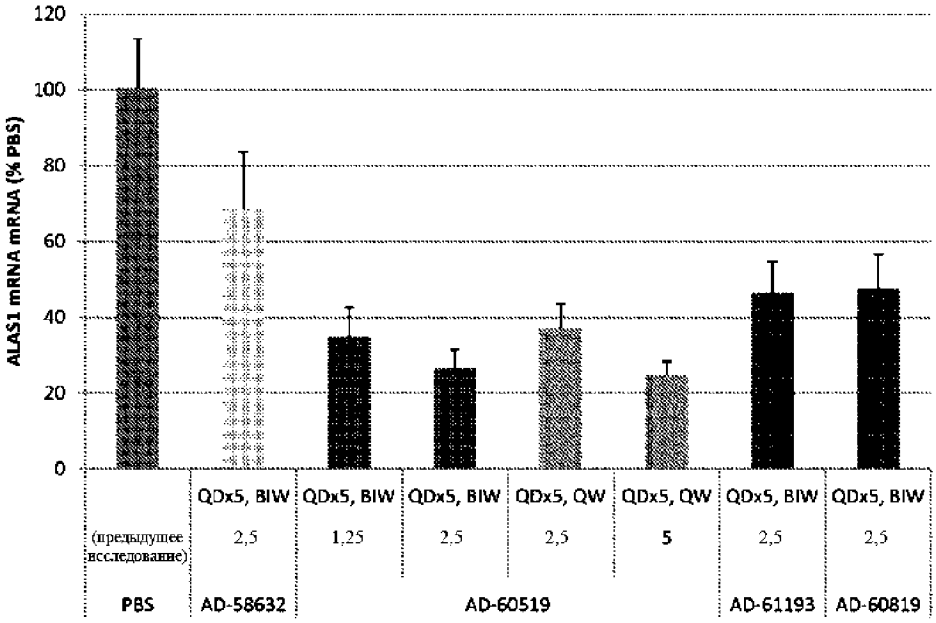

PBG крысы в моче (ммоль/моль креатинина), относительно PBS=1
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
siRNA
PB
PBGD LNP
PBS
PBS
AD-60519 (3mpk)
AD-60519 (1mpk)
AD-60519 (0.3mpk)
-
+
+
+
+

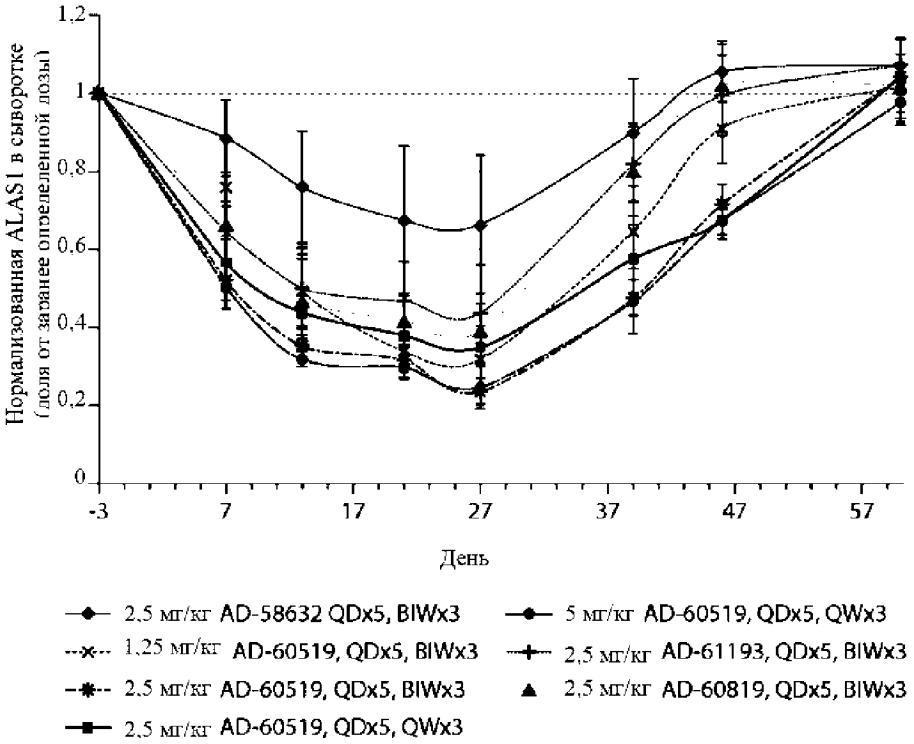

ALA крысы в моче (ммоль/моль креатинина), относительно PBS=1
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
siRNA
PB
PBGD LNP
PBS
PBS
AD-60519 (3mpk)
AD-60519 (1mpk)
AD-60519 (0.3mpk)
-
+
+
+
+

ФИГ. 48


Биопсия
Группы 1-3 и группы 6-7 (QDx5, BIW Wk2-4)
Дозы 1-5
Доза 6
Доза 7
Доза 8
Доза 9
Доза 10
Доза 11
День введения дозы : 1 2 3 4 5 8 11 15 18 22 25
PD заборы: -3 7 13 21 27 39 46 60
Группы 4-5 (QDx5, QW Wk2-4)
Дозы 1-5
Доза 6
Доза 7
Доза 8
День введения дозы : 1 2 3 4 5 11 18 25
PD заборы: -3 7 13 21 27 39 46 60

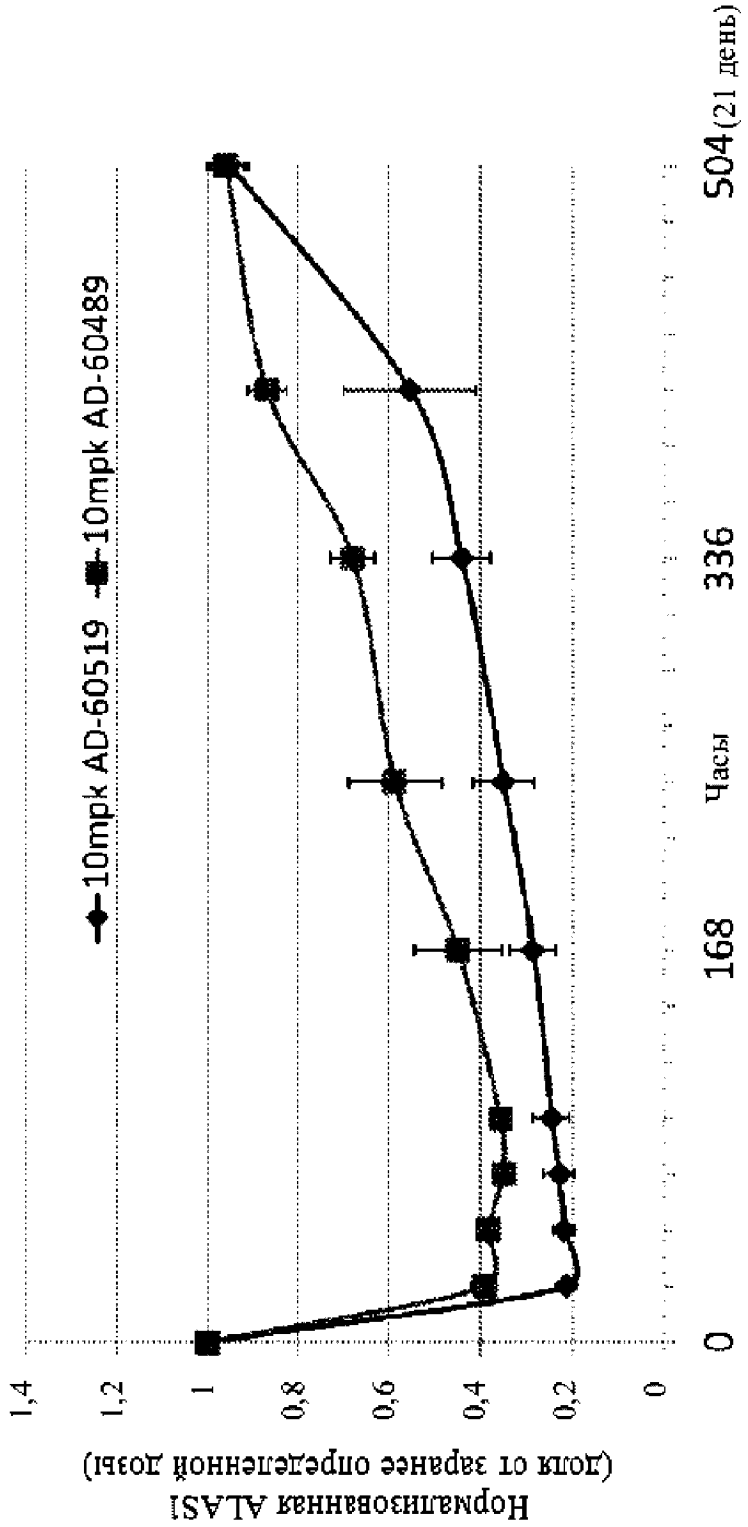
ФИГ. 49


ALAS1 mRNA mRNA (% PBS)
120
100
80
60
40
20
0
QDx5, BIW
QDx5, BIW
QDx5, BIW
QDx5, QW
QDx5, QW
QDx5, BIW
QDx5, BIW
(предыдущее исследование)
2,5
1,25
2,5
2,5
5
2,5
2,5
PBS
AD-58632
AD-60519
AD-61193
AD-60819

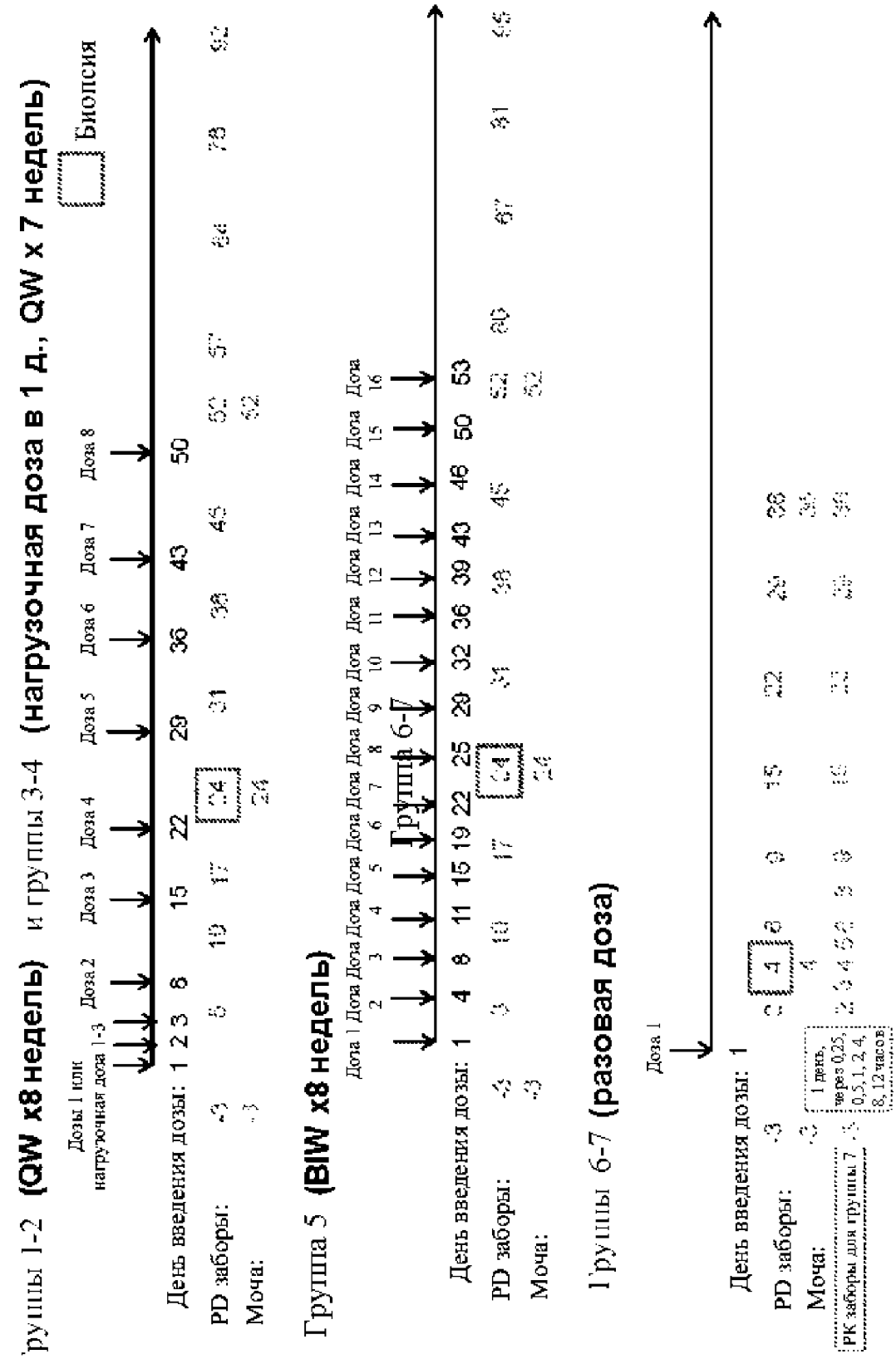

Нормализованная ALAS1 в сыворотке
(доля от заранее определенной дозы)
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
-3
7
17
27
37
47
57
День
2,5 мг/кг AD-58632 QDx5, BIWx3
1,25 мг/кг AD-60519, QDx5, BIWx3
2,5 мг/кг AD-60519, QDx5, BIWx3
2,5 мг/кг AD-60519, QDx5, QWx3
5 мг/кг AD-60519, QDx5, QWx3
2,5 мг/кг AD-61193, QDx5, BIWx3
2,5 мг/кг AD-60819, QDx5, BIWx3

ФИГ. 50

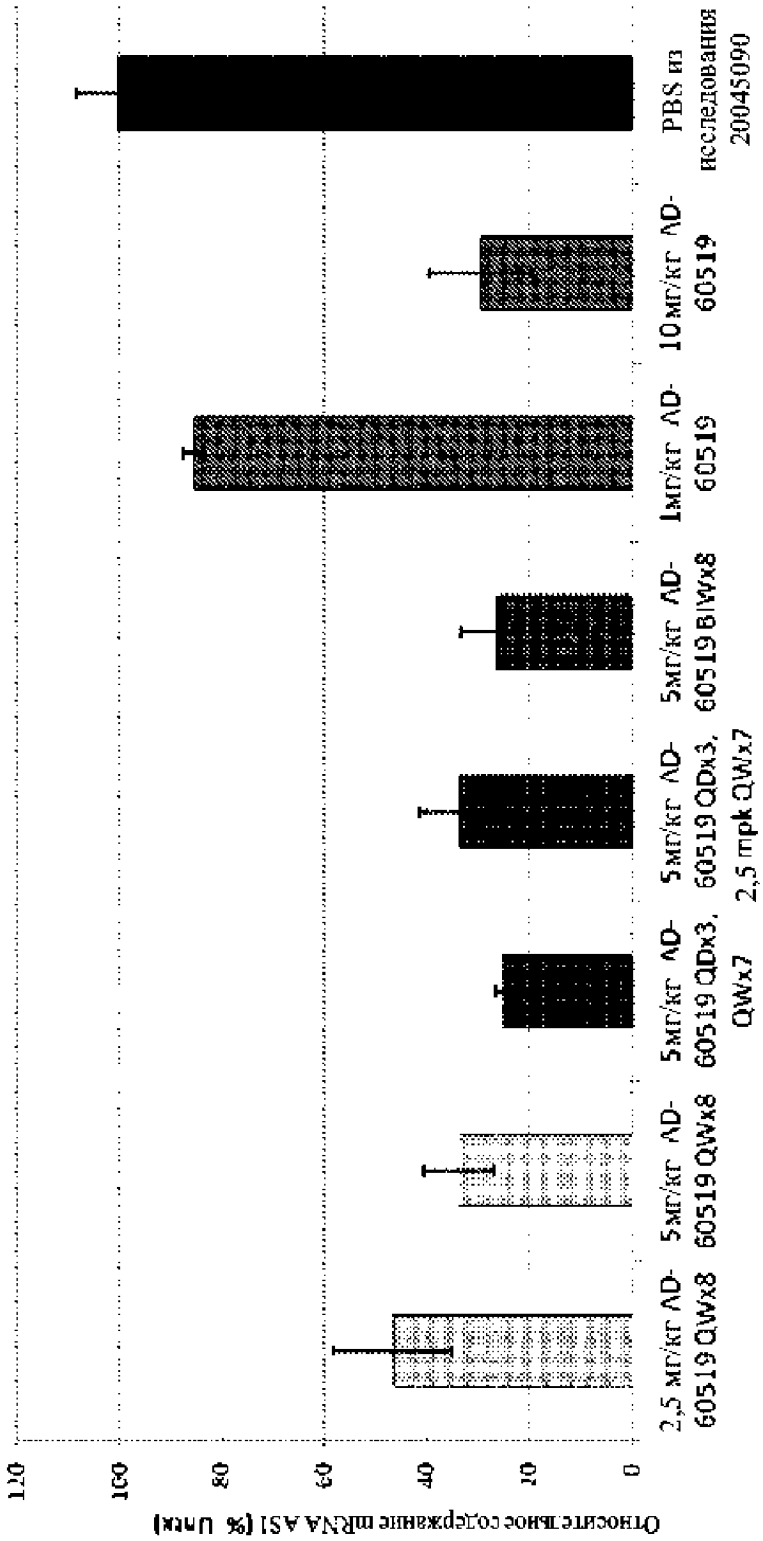
ФИГ. 51

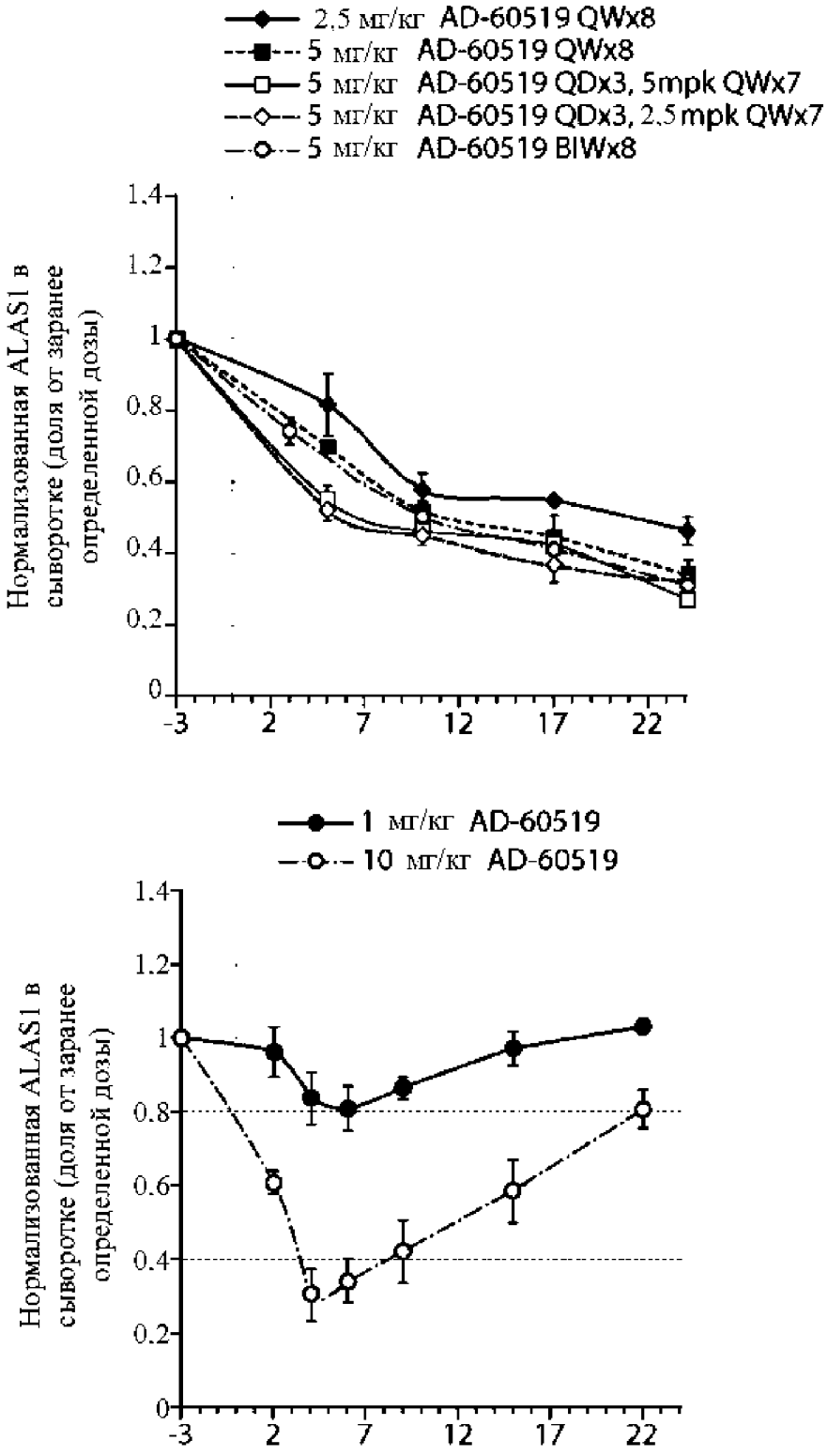

10mpk AD-60519
10mpk AD-60489
Часы
0
168
336
504(21 день)
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
Нормализованная ALAS1
(доля от заранее определенной дозы)

ФИГ. 52


Группы 1-2 (QW x8 недель) и группы 3-4 (нагрузочная доза в 1 д., QW x 7 недель)
Дозы 1 или нагрузочная доза 1-3
Доза 2
Доза 3
Доза 4
Доза 5
Доза 6
Доза 7
Доза 8
Биопсия
День введения дозы: 1 2 3 8 15 22 29 36 43 50
PD заборы: -3 5 19 17 24 31 38 45 52 57 64 73 82
Моча: -3 24 52
Группа 5 (BIW x8 недель)
Доза 1 Доза 2 Доза 3 Доза 4 Доза 5 Доза 6 Доза 7 Доза 8 Доза 9 Доза 10 Доза 11 Доза 12 Доза 13 Доза 14 Доза 15 Доза 16
День введения дозы: 1 4 8 11 15 19 22 25 29 32 36 39 43 46 50 53
PD заборы: -3 3 10 17 24 31 38 45 52 60 67 81 88
Моча: -3 24 52
Группы 6-7 (разовая доза)
Доза 1
День введения дозы: 1 2 3 4 8 15 22 29 36
PD заборы: -3 1 4 35
Моча: -3 4
PK заборы для группы 7: -3 1 день, через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 часов 1 2 3 4 5 6 8 15 22 29 36

ФИГ. 53

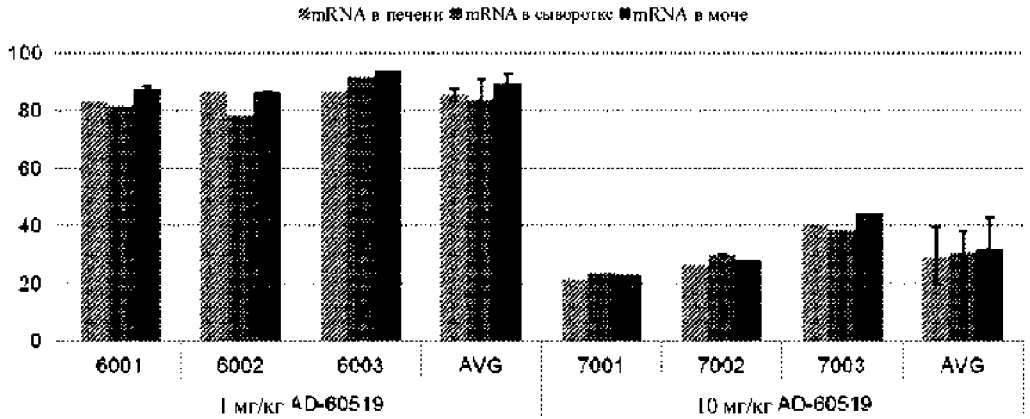

Относительное содержание mRNA AS1 (% Untx)
120
100
80
60
40
20
0
2,5 мг/кг AD-60519 QWx8
5мг/кг AD-60519 QWx8
5мг/кг AD-60519 QDx3, QWx7
5мг/кг AD-60519 QDx3, 2,5 mpk QWx7
5мг/кг AD-60519 BIWx8
1мг/кг AD-60519
10мг/кг AD-60519
PBS из исследования 20045090


2,5 мг/кг AD-60519 QWx8
5 мг/кг AD-60519 QWx8
5 мг/кг AD-60519 QDx3, 5mpk QWx7
5 мг/кг AD-60519 QDx3, 2.5 mpk QWx7
5 мг/кг AD-60519 BIWx8
Нормализованная ALAS1 в сыворотке (доля от заранее определенной дозы)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-3
2
7
12
17
22
1 мг/кг AD-60519
10 мг/кг AD-60519
Нормализованная ALAS1 в сыворотке (доля от заранее определенной дозы)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-3
2
7
12
17
22

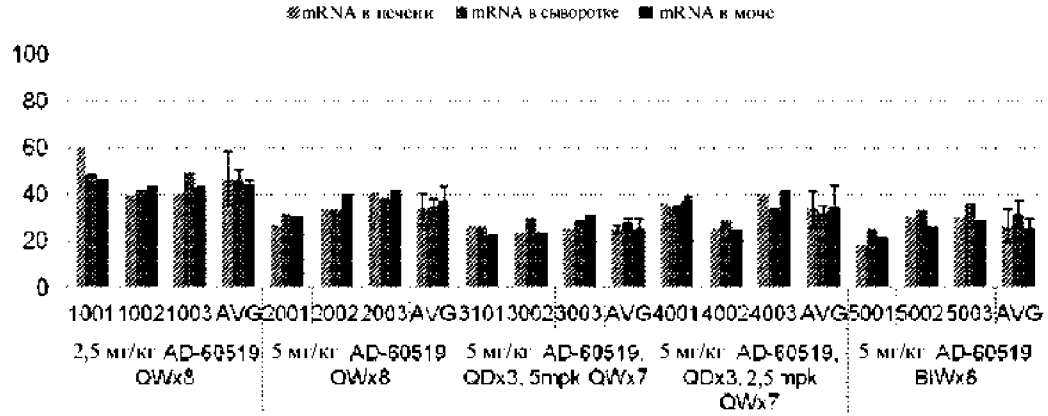
ФИГ. 54

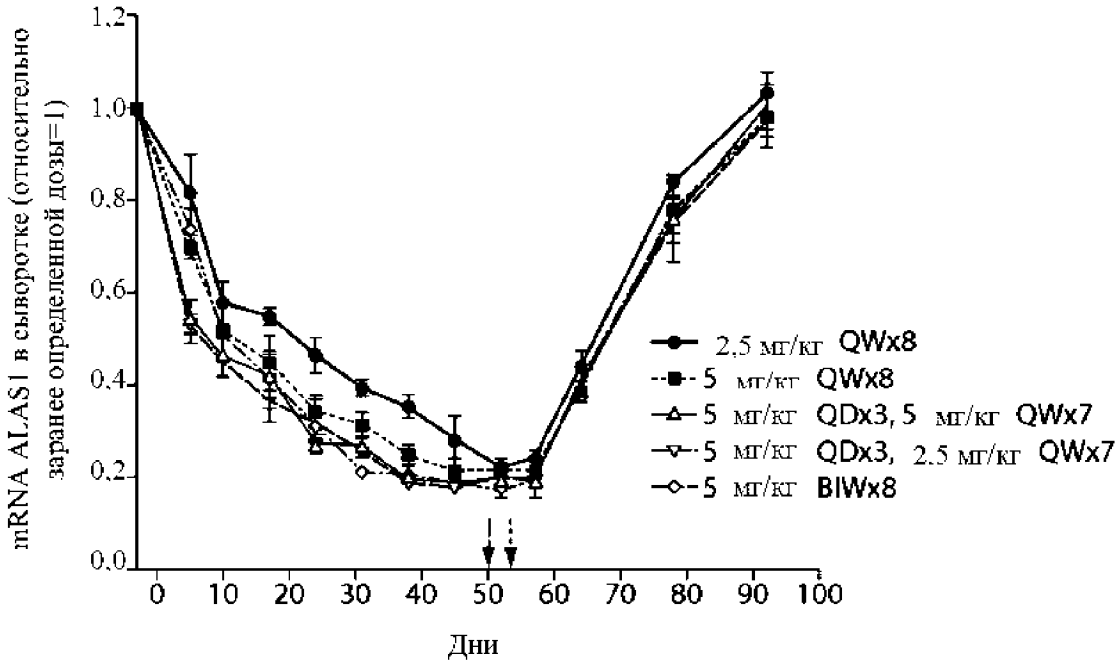
ФИГ. 55

4 ДЕНЬ ИССЛЕДОВАНИЯ
3 дня после разовой дозы

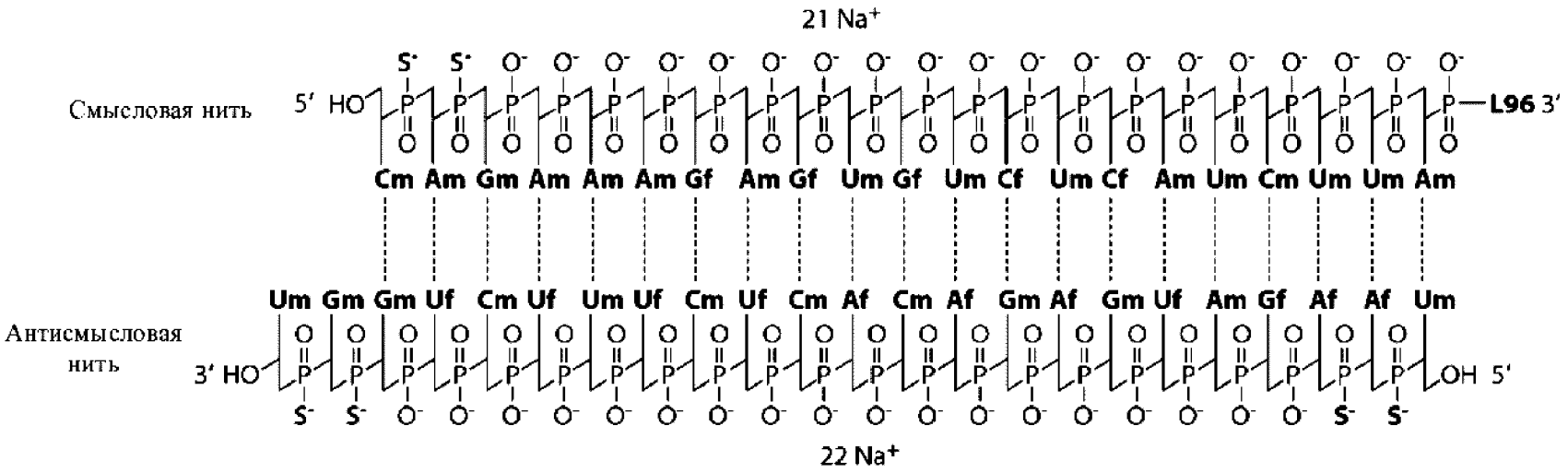


24 ДЕНЬ ИССЛЕДОВАНИЯ
2 дня после 4 доз для групп 1-2
2 дня после 6 доз для групп 3-4
2 дня после 7 доз для групп 5




mRNA ALAS1 в сыворотке (относительно заранее определенной дозы=1)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Дни
2,5 мг/кг QWx8
5 мг/кг QWx8
5 мг/кг QDx3, 5 мг/кг QWx7
5 мг/кг QDx3, 2.5 мг/кг QWx7
5 мг/кг BIWx8

ФИГ. 56



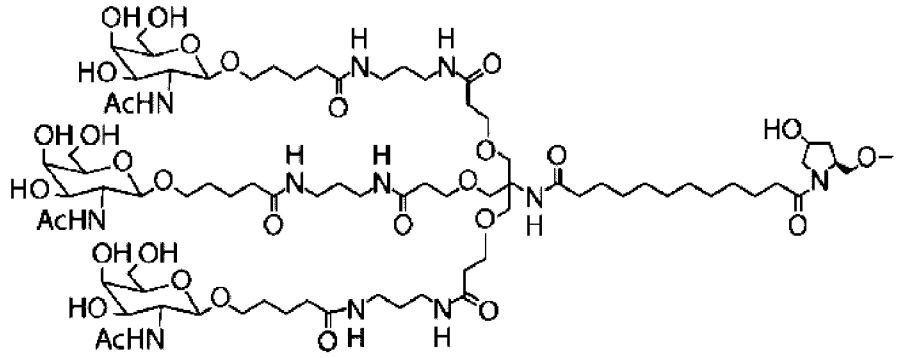
ALN-60519

Af, Cf, Gf, Uf = 2'-F-рибонуклеозиды

Am, Cm, Gm, Um = 2'-OMe-рибонуклеозиды

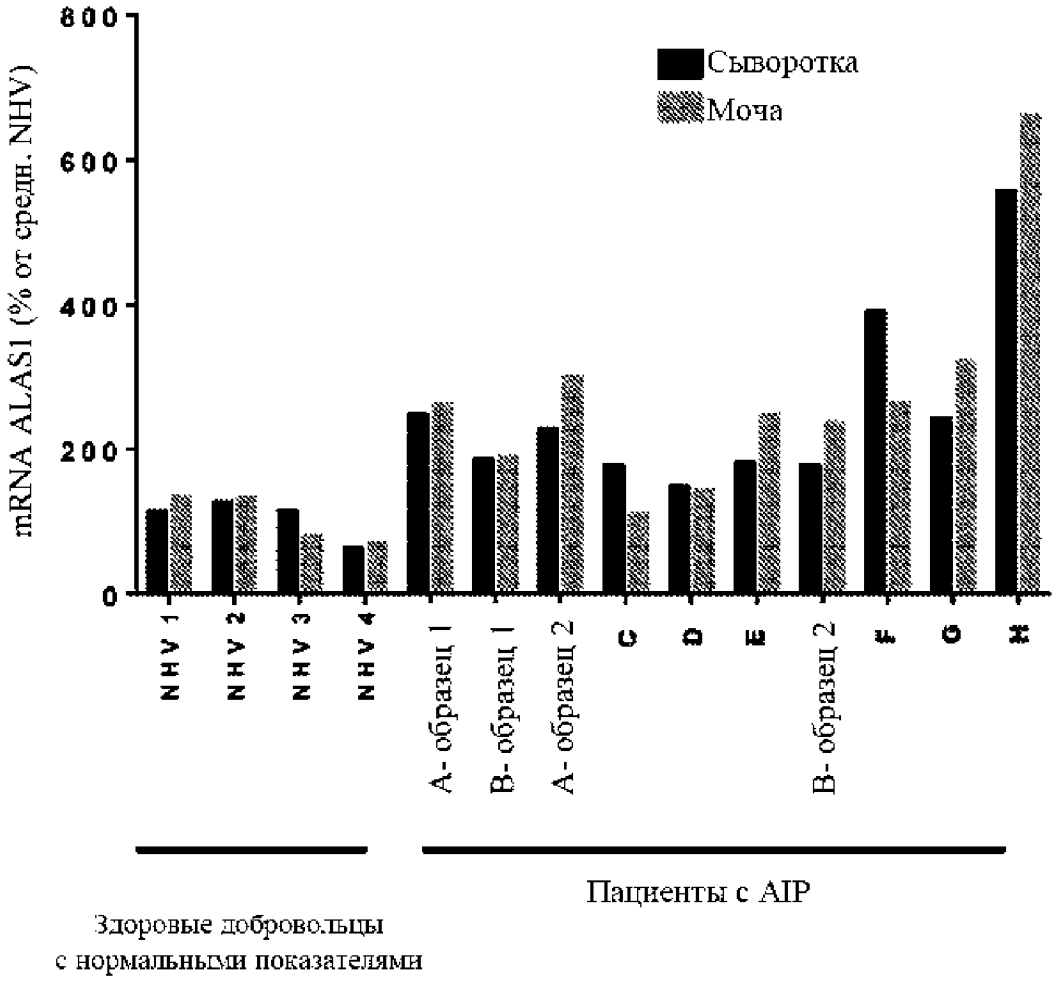
S = фосфоротиоат

L96 =



ФИГ. 57

ФИГ. 58


800
600
400
200
0
mRNA ALAS1 (% от средн. NHV)
Сыворотка
Моча
NHV 1
NHV 2
NHV 3
NHV 4
A- образец 1
B- образец 1
A- образец 2
C
D
E
B- образец 2
F
G
H
Здоровые добровольцы
с нормальными показателями
Пациенты с AIP