

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036772**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.18

(51) Int. Cl. *C07H 21/02* (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)

(21) Номер заявки
201792626

(22) Дата подачи заявки
2009.10.20

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ
ТРАНСТИРЕТИНА**

(31) **61/106,956; 61/115,738; 61/156,670;
61/185,545; 61/242,783; 61/244,794**

(56) **WO-A2-2007008652
EP-A1-0001808070**

(32) **2008.10.20; 2008.11.18; 2009.03.02;
2009.06.09; 2009.09.15; 2009.09.22**

(33) **US**

(43) **2018.08.31**

(62) **201400170; 2009.10.20**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЭЛНИЛЭМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Сах Динах Вен-Йи, Хинкл Грегори,
Альварес Рене, Милстейн Стюарт,
Чэнь Цинминь (US)**

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

(57) Данное изобретение относится к двухцепочечной рибонуклеиновой кислоте (дцРНК), поражающей ген транстиретины (TTR), и способам применения этой дцРНК для ингибирования TTR.

B1

036772

036772

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Это изобретение относится к двухцепочечной рибонуклеиновой кислоте (дцРНК), поражающей ген транстиретина (TTR), и к способам применения этой дцРНК для ингибирования экспрессии TTR.

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Эта заявка заявляет приоритет Предварительной заявки США с порядковым номером 61/106956, поданной 20 октября 2008 года; Предварительной заявки США с порядковым номером 61/156670, поданной 2 марта 2009 года; Предварительной заявки США с порядковым номером 61/185545, поданной 9 июня 2009 года; Предварительной заявки США с порядковым номером 61/242783, поданной 15 сентября 2009 года; и Предварительной заявки США с порядковым номером 61/244,794, поданной 22 сентября 2009 года, все из которых включены здесь посредством ссылки в их полном виде, для всех целей.

Ссылка на список последовательностей

Эта заявка включает в себя Список последовательностей, представленный в конце описания.

Уровень техники

Транстиретин (TTR) является секретлируемым связывающим тиреоидный гормон белком. TTR связывает и транспортирует ретинолсвязывающий белок (RBP)/Витамин А и сывороточный тироксин (Т4) в плазме и цереброспинальной жидкости.

Как TTR с нормальной последовательностью, так и TTR с вариантной последовательностью вызывают амилоидоз. TTR с нормальной последовательностью вызывает амилоидоз сердца у людей, которые являются пожилыми, и амилоидоз этого типа называют сенильным системным амилоидозом (SSA) (также называемым сенильным сердечным амилоидозом (SCA)). SSA часто сопровождается микроскопическими отложениями во многих других органах. Мутации TTR ускоряют процесс образования TTR-амилоида и являются наиболее важным фактором риска для развития клинически значимого TTR-амилоида (также называемого ATTR (амилоидозом транстиретинового типа)). Известно, что более 85 амилоидогенных вариантов TTR вызывают системный наследственный амилоидоз. Главным местом экспрессии TTR является печень. Другие существенные места экспрессии включают в себя сосудистое сплетение, сетчатку и поджелудочную железу.

TTR-амилоидоз проявляется в различных формах. При более сильном поражении периферической нервной системы это заболевание называют наследственной амилоидной невропатией (FAP).

Когда первично вовлечено сердце, но не нервная система, это заболевание называют наследственной амилоидной кардиомиопатией (FAC). Третий основной тип TTR-амилоидоза называют легтмоменингеальным амилоидозом/амилоидозом ЦНС (центральной нервной системы).

Было показано, что двухцепочечные молекулы РНК (дцРНК) блокируют экспрессию генов в высоко консервативном механизме, известном как интерференция РНК (RNAi). WO 99/32619 (Fire et al) описал применение дцРНК, состоящей по меньшей мере из 25 нуклеотидов, для ингибирования экспрессии генов в *C. elegans*. Было также показано, что дцРНК деградирует РНК-мишень в других организмах (см., например, WO 99/53050, Waterhouse et al.; и WO 99/61631, Heifetz et al.), *Drosophila* (см., например, Yang, D., et al., Curr. Biol. (2000) 10:1191-1200) и млекопитающих (см., например, WO 00/44895, Limmer; и DE 101 00 586.5, Kreutzer et al).

U.S. 20070207974 описывает функциональные и гиперфункциональные siRNA. U.S. 20090082300 описывает бессмысловые молекулы, направленные против TTR. U.S. Pat. No. 7250496 описывает микроРНК, направленные против TTR.

Сущность изобретения

В одном варианте осуществления, это изобретение обеспечивает двухцепочечную рибонуклеиновую кислоту (дцРНК) для ингибирования экспрессии транстиретина, причем указанная дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, причем эта антисмысловая цепь содержит участок, комплементарный части мРНК, кодирующей транстиретин (TTR), где указанный участок комплементарности имеет длину менее 30 нуклеотидов, и эта антисмысловая цепь содержит 15 или более смежных нуклеотидов SEQ ID NO:170, SEQ ID NO:450, SEQ ID NO:730 или SEQ ID NO:1010. В родственном варианте осуществления, эта смысловая цепь содержит 15 или более смежных нуклеотидов SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:449, SEQ ID NO:729 или SEQ ID NO:1009. Еще в одном варианте осуществления, эта смысловая цепь состоит из SEQ ID NO:449, а антисмысловая цепь состоит из SEQ ID NO:450. В другом родственном варианте осуществления, эта смысловая цепь состоит из SEQ ID NO:729, а эта антисмысловая цепь состоит из SEQ ID NO:730. Еще в одном родственном варианте осуществления, смысловая цепь состоит из SEQ ID NO:1009, а антисмысловая цепь состоит из SEQ ID NO:1010. В другом родственном варианте осуществления, эта дцРНК содержит смысловую цепь, выбранную из таблиц 3А, 3В, 4, 6А, 6В, 7 и 16, и антисмысловую цепь, выбранную из таблиц 3А, 3В, 4, 6А, 6В, 7 и 16.

В некоторых вариантах осуществления, участок комплементарности между антисмысловой цепью этой дцРНК и мРНК, кодирующей транстиретин, имеет длину 19 нуклеотидов. В другом варианте осуществления, этот участок комплементарности состоит из SEQ ID NO:169. В других вариантах осуществления, каждая цепь дцРНК имеет длину 19, 20, 21, 22, 23 или 24 нуклеотидов. Еще в одном варианте осуществления, каждая цепь имеет длину 21 нуклеотид.

В некоторых вариантах осуществления, дцРНК для ингибирования экспрессии транстиретина не

расщепляет мРНК TTR между нуклеотидом аденином в положении 637 SEQ ID NO:1331 и нуклеотидом гуанином в положении 638 of SEQ ID NO:1331. В других вариантах осуществления, эта дцРНК расщепляет мРНК TTR между нуклеотидом гуанином в положении 636 SEQ ID NO:1331 и нуклеотидом аденином в положении 637 SEQ ID NO:1331. В некоторых вариантах осуществления, эта дцРНК отжигается с мРНК TTR между нуклеотидом гуанином в положении 628 SEQ ID NO:1331 и нуклеотидом урацилом в положении 646 SEQ ID NO:1331.

В других родственных вариантах осуществления, это изобретение обеспечивает дцРНК, описанную выше, для ингибирования экспрессии транстиретина, причем эта дцРНК содержит по меньшей мере один или несколько модифицированных нуклеотидов. В родственных вариантах осуществления, по меньшей мере один модифицированный нуклеотид (или нуклеотиды) выбран (выбраны) из группы, состоящей из: 2'-О-метилмодифицированного нуклеотида, нуклеотида, содержащего 5'-фосфоротиоатную группу, и конечного нуклеотида, связанного с холестерил-производным или группой бисдециламида додекановой кислоты. В другом родственном варианте осуществления, модифицированный нуклеотид выбран из группы, состоящей из: 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезоксидезокси-модифицированного нуклеотида, замкнутого нуклеотида, лишённого азотистого основания нуклеотида, 2'-аминомодифицированного нуклеотида, 2'-алкил-модифицированного нуклеотида, морфолинонуклеотида, фосфорамидата и содержащего неприродное основание нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления, эта дцРНК содержит по меньшей мере один 2'-метилмодифицированный нуклеотид.

В других вариантах осуществления, вышеописанная дцРНК для ингибирования экспрессии транстиретина конъюгирована с лигандом или приготовлена в липидной готовой форме. В некоторых вариантах осуществления, эта липидная готовая форма может быть готовой LNP-формой, готовой LNPO1-формой, готовой ХТС-SNALP-формой или готовой SNALP-формой. В родственных вариантах осуществления, готовая ХТС-SNALP-форма является следующей: использующей 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС) с ХТС/OPPC/холестерин/PEG-cDMA в соотношении 57,1/7,1/34,4/1,4 и отношение липид:siRNA приблизительно 7. В других родственных вариантах осуществления, смысловая цепь этой дцРНК состоит из SEQ ID NO:1009 и антисмысловая цепь состоит из SEQ ID NO:1010, и эта дцРНК приготовлена в готовой форме ХТС-SNALP следующим образом: с использованием 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолана (ХТС) с ХТС/BPPC/холестерин/PEG-cDMA в соотношении 57,1/7,1/34,4/1,4 и отношения липид:siRNA, приблизительно 7. Альтернативно, дцРНК, такая как дцРНК, описанные выше, может быть приготовлена в готовой LNP09-форме следующим образом: с использованием ХТС/DSPC/Chol/PEG₂₀₀₀-C14 в соотношении 50/10/38,5/1,5 мол.% и отношения липид:siRNA, приблизительно 11:1. В другой вариации, эту дцРНК готовят в готовой LNP11-форме следующим образом: с использованием MC3/DSPC/Chol/PEG₂₀₀₀-C14 в соотношении 50/10/38,5/1,5 мол.% и соотношения липид:siRNA, приблизительно 11:1. В другом варианте осуществления, эта дцРНК приготовлена в готовой LNP09-форме или LNP11-форме и уменьшает уровни мРНК TTR приблизительно на 85-90% при дозе 0,3 мг/кг относительно группы ЗФР-контроля. Еще в одном варианте осуществления, эта дцРНК приготовлена в готовой LNP09-форме или готовой LNP11-форме и уменьшает уровни мРНК TTR при дозе 0,1 мг/кг относительно группы ЗФР-контроля. В еще одном варианте осуществления, эта дцРНК приготовлена в готовой LNP09-форме или готовой LNP11-форме и уменьшает уровни белка TTR, как измерено при помощи Вестерн-блоттинга. Еще в одном варианте осуществления, эта дцРНК приготовлена следующим образом: с использованием DlinDMA с DlinDMA/DPPC/холестерин/PEG2000-cDMA в соотношении 57,1/7,1/34,4/1,4 и отношения липид:siRNA приблизительно 7.

В некоторых вариантах осуществления, это изобретение обеспечивает дцРНК, такую как описанные выше дцРНК, для ингибирования экспрессии транстиретина, где введение этой дцРНК в клетку приводит приблизительно к 95% ингибированию экспрессии мРНК TTR, как измерено ПЦР-анализом реального времени, где этой клеткой является клетка HepG2 или клетка Hep3В и где концентрация дцРНК равна 10 нМ. В родственных вариантах осуществления, введение этой дцРНК в клетку приводит приблизительно к 74% ингибированию экспрессии мРНК TTR, как измерено анализом разветвленной ДНК, где этой клеткой является клетка HepG2 или клетка Hep3В и где концентрация дцРНК равна 10 нМ. В других родственных вариантах осуществления, эта дцРНК имеет IC₅₀ менее 10 пМ в клетке HepG2, где концентрация дцРНК равна 10 нМ. В других родственных вариантах осуществления, эта дцРНК имеет ED₅₀ приблизительно 1 мг/кг. В других родственных вариантах осуществления, введение этой дцРНК уменьшает мРНК TTR приблизительно на 80% в печени собакоподобной обезьяны, где концентрация этой дцРНК равна 3 мг/кг. В других родственных вариантах осуществления, введение этой дцРНК не приводит к иммуностимулирующей активности в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC), как измерено при помощи ELISA-анализов на IFN-α и TNF-α. В других родственных вариантах осуществления, введение дцРНК уменьшает уровни мРНК TTR печени приблизительно на 97% или сывороточные уровни белка TTR приблизительно на 90%, при концентрации дцРНК 6 мг/кг. В других родственных вариантах осуществления, введение дцРНК уменьшает уровни мРНК TTR печени и/или сывороточные уровни белка TTR до 22 дней, где концентрация дцРНК равна 6 мг/кг или 3 мг/кг. В других родственных вариантах осуществления, эта дцРНК подавляет сывороточные уровни белка TTR до дня 14

после обработки при введении субъекту, нуждающемуся в этом, при 1 мг/кг или 3 мг/кг. В других родственных вариантах осуществления, эта дцРНК уменьшает экспрессию TTR на 98,9% в клетке Hep3B при концентрации 0,1 нМ, как измерено ПЦР реального времени. В других родственных вариантах осуществления, эта дцРНК уменьшает экспрессию TTR на 99,4% в клетке Hep3B при концентрации 10 нМ, как измерено ПЦР реального времени.

В других вариантах осуществления, это изобретение обеспечивает двухцепочечную рибонуклеиновую кислоту (дцРНК) для ингибирования экспрессии транстиретина (TTR), где указанная дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где эта антисмысловая цепь содержит участок, комплементарный части мРНК, кодирующей транстиретин (TTR), причем указанный участок комплементарности имеет длину менее 30 нуклеотидов, и где эта дцРНК содержит смысловую цепь, выбранную из таблиц 3А, 3В, 4, 6А, 6В, 7 и 16, и антисмысловую цепь, выбранную из таблиц 3А, 3В, 4, 6А, 6В, 7 и 16.

В другом варианте осуществления, это изобретение обеспечивает двухцепочечную рибонуклеиновую кислоту (дцРНК) для ингибирования экспрессии транстиретина (TTR), где указанная дцРНК содержит антисмысловую цепь, содержащую участок, комплементарный 15-30 нуклеотидам из нуклеотидов 618-648 SEQ ID NO:1331 и где указанная антисмысловая цепь спаривается с гуанином в положении 628 SEQ ID NO:1331.

В некоторых вариантах осуществления, это изобретение обеспечивает клетку, содержащую любую из дцРНК, описанных в разделе Сущность изобретения выше. В некоторых других вариантах осуществления, это изобретение обеспечивает вектор, содержащий нуклеотидную последовательность, которая кодирует по меньшей мере одну цепь любой из дцРНК; описанных в разделе Сущность изобретения выше. В некоторых вариантах осуществления, этот вектор находится в клетке.

В других вариантах осуществления, это изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для ингибирования экспрессии гена TTR, содержащую дцРНК, описанную в разделе Сущность изобретения выше, и фармацевтически приемлемый носитель. В родственных вариантах осуществления, это изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для ингибирования экспрессии гена TTR, содержащую дцРНК и готовую SNALP-форму, где эта дцРНК содержит антисмысловую цепь, которая имеет длину менее 30 нуклеотидов и содержит 15 или более смежных нуклеотидов SEQ ID NO:170, SEQ ID NO:450, SEQ ID NO:730 или SEQ ID NO:1010, и где эта готовая SNALP-форма содержит DlinDMA, DPPC, холестерин и PEG2000-cDMA в соотношении 57,1/7,1/34,4/1,4, соответственно.

Еще в одном варианте осуществления, это изобретение обеспечивает способ ингибирования экспрессии TTR, предусматривающий: (а) контактирование клетки с любой из дцРНК, описанных в разделе Сущность изобретения выше; и (б) поддержание клетки, полученной в стадии (а), в течение времени, достаточного для деградации мРНК-транскрипта гена TTR, с ингибированием посредством этого экспрессии гена TTR в этой клетке.

Еще в одном варианте осуществления, это изобретение обеспечивает способ лечения нарушения, опосредованного экспрессией TTR, предусматривающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества любой из дцРНК, описанных в разделе Сущность изобретения выше. В родственных вариантах осуществления, эту дцРНК вводят человеку при приблизительно 0,01, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5 или 5,0 мг/кг. Еще в одном родственном варианте осуществления, человек, получающий лечение, имеет транстиретиновый амилоидоз и/или нарушение печени. В родственном варианте осуществления, этот человек дополнительно имеет трансплантат печени. Еще в одном варианте осуществления, введение дцРНК уменьшает мРНК TTR приблизительно на 80% в печени человека, когда концентрация дцРНК равна 3 мг/кг. Еще в одном родственном варианте осуществления, дцРНК не приводит к иммуностимулирующей активности в человеке, как измерено ELISA-анализами на IFN- α и TNF- α . В другом родственном варианте осуществления, введение дцРНК уменьшает уровни мРНК TTR печени приблизительно на 97% или сывороточные уровни белка TTR приблизительно на 90%, когда концентрация дцРНК равна 6 мг/кг. В другом родственном варианте осуществления, введение дцРНК уменьшает уровни мРНК TTR печени и/или уровни белка TTR сыворотки до 22 дней, когда концентрация дцРНК равна 6 мг/кг или 3 мг/кг. Еще в одном родственном варианте осуществления, дцРНК готовят в готовой LNP09-форме следующим образом: с использованием ХТС/DSPC/Chol/PEG₂₀₀₀-C14 в соотношении 50/10/38,5/1,5 мол.% и отношения липид:siRNA приблизительно 11:1. Еще в одном родственном варианте осуществления, дцРНК готовят в готовой LNP11-форме следующим образом: с использованием МС3/DSPC/Chol/PEG₂₀₀₀-C14 в соотношении 50/10/38,5/1,5 мол.% и отношения липид:siRNA приблизительно 11:1. Еще в одном родственном варианте осуществления, эта дцРНК приготовлена в готовой LNP09-форме или готовой LNP11-форме и уменьшает уровни мРНК TTR приблизительно на 85-90% при дозе 0,3 мг/кг относительно группы ЗФР-контроля. Еще в одном родственном варианте осуществления, эта дцРНК приготовлена в готовой LNP09-форме или готовой LNP11-форме и уменьшает уровни белка TTR зависимым от дозы образом относительно группы ЗФР-контроля, как измерено Вестерн-блоттингом. Еще в одном родственном варианте осуществления, введение дцРНК подавляет уровни белка TTR в сыворотке до дня 14 после обработки при введении человеку 1 мг/кг или 3 мг/кг. Еще в одном родственном варианте осуществления, эта дцРНК приготовлена в готовой SNALP-форме следующим образом: с использованием DlinDMA с соотношением DlinDMA/DPPC/холестерин/PEG2000-cDMA

57,1/7,1/34,4/1,4 и отношения липид:siRNA. приблизительно 7.

В другом варианте осуществления, это изобретение обеспечивает применение дцРНК для лечения нарушения, опосредованного экспрессией TTR, предусматривающее введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества любой из дцРНК, описанных в разделе Сущность изобретения выше. В родственных вариантах осуществления, эту дцРНК вводят человеку при приблизительно 0,01, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5 или 5,0 мг/кг. В другом конкретном родственном варианте осуществления, дцРНК вводят человеку при приблизительно 1,0 мг/кг. В другом родственном варианте осуществления, этот человек имеет транстиретиновый амилоидоз и/или нарушение печени. В другом варианте осуществления, этот человек дополнительно имеет трансплантат печени.

В другом варианте осуществления, это изобретение обеспечивает применение дцРНК в способе ингибирования экспрессии TTR в клетке, где этот способ предусматривает (а) контактирование клетки с дцРНК, описанной в разделе Сущность изобретения выше; и (b) поддержание клетки, полученной в стадии (а), в течение времени, достаточного для деградации мРНК-транскрипта гена TTR, с ингибированием посредством этого экспрессии гена TTR в этой клетке.

Подробности одного или нескольких вариантов осуществления этого изобретения представлены в приведенном ниже описании. Другие признаки, цели и преимущества этого изобретения будут очевидными из описания и фигур и из формулы изобретения.

Описание фигур

Фиг. 1 является диаграммой уровней TNF- α и IFN- α в культивируемых PBMC человека после трансфекции siRNA TTR.

Фиг. 2А и 2В являются кривыми доза-ответ для AD-18324 и AD-18328, соответственно, в клетках HepG2.

Фиг. 3 является кривой доза-ответ для AD-18246 в клетках HepG2.

Фиг. 4А и Фиг. 4В показывают ингибирование уровней мРНК печени и уровней белка плазмы, соответственно, в трансгенных мышцах H129-mTTR-KO/iNOS-KO/hTTR посредством внутривенного болюсного введения TTR-dsRNA (AD-18324, AD-18328 и AD-18246), приготовленного в LNP01.

Фиг. 5 является диаграммой, суммирующей измерения уровней мРНК TTR в печени приматов (не человека) после 15-минутной внутривенной инфузии TTR-dsRNA (AD-18324 и AD-18328), приготовленных в SNALP.

Фиг. 6А и 6В показывают ингибирование мРНК V30M-TTR печени человека и уровней белка в сыворотке, соответственно, в трансгенных мышцах посредством внутривенного болюсного введения SNALP-18328. Средние величины групп определяли, нормализовали относительно группы ЗФП-контроля и затем строили диаграмму. Стержни ошибок представляют стандартные отклонения. Процентное уменьшение средней величины группы, относительно ЗФП, показано для групп SNALP-1955 и SNALP-18328. (***) $p < 0,001$, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным (post-hoc) критерием Дунна).

Фиг. 7А и 7В показывают продолжительность уменьшения мРНК V30M-TTR печени человека, соответственно, в трансгенных мышцах на протяжении 22 дней после однократного внутривенного болюсного введения SNALP-18328. Определяли средние величины групп. Уровни мРНК TTR/GAPDH нормализовали относительно уровней дня 0 и строили диаграмму. Рассчитывали процентное уменьшение нормализованных уровней мРНК TTR относительно SNALP-1955 для каждой временной точки, и они показаны для групп SNALP-18328. (***) $p < 0,001$, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным (post-hoc) критерием Дунна).

Фиг. 8 показывает временной ход уровней белка TTR в сыворотке в приматах (не человеке) на протяжении 14 дней после однократной 15-минутной инфузии SNALP-18328.

Фиг. 9 показывает уменьшение TTR-иммунореактивности в различных тканях мышей с нокаутом V30M TTR/HSF-1 человека после внутривенного болюсного введения SNALP-18328. E, пищевод; S, желудок; П, кишечник/двенадцатиперстная кишка; 14, кишечник/ободочная кишка; N, нерв; D, дорсальные ганглии блуждающего нерва.

Фиг. 10 показывает измерения мРНК TTR и уровни белка в сыворотке, соответственно, в печени приматов (не человека) после 15-минутной внутривенной инфузии ХТС-SNALP-18328.

Фиг. 11А и 11В показывают измерения мРНК TTR и уровней белка в сыворотке, соответственно, в печени приматов (не человека) после 15-минутной внутривенной инфузии LNP09-18328 или LNP11-18328. Фиг. 11С показывает временной ход уровней белка TTR в сыворотке на протяжении 28 дней после 15-минутной внутривенной инфузии 0,3 мг/кг LNP09-18328, в сравнении с группой ЗФП-контроля.

Фиг. 12 показывает последовательность мРНК TTR человека (Ref. Seq. NM_000371.3, SEQ ID NO:1331).

Фиг. 13А и 13В являются последовательностями мРНК TTR человека и крысы, соответственно.

Фиг. 13А является последовательностью мРНК TTR человека (Ref. Seq. NM_000371.2, SEQ ID NO:1329).

Фиг. 13В является мРНК TTR крысы (Ref. Seq. NM_012681.1, SEQ ID NO:1330).

Фиг. 14 показывает сопоставление нуклеотидов NM_000371.3, NM_000371.2 и AD-18328.

Фиг. 15 иллюстрирует симптомы и мутации в TTR, ассоциированные с наследственной амилоидной невропатией, наследственной амилоидной кардиомиопатией и амилоидозом ЦНС.

Фиг. 16 показывает уменьшение уровней мРНК TTR в печени с использованием SNALP-18534 с различными продолжительностями инфузии. Группам животных (n=4/группа) вводили 1 мг/кг SNALP-18534 посредством 15-минутной или 1-, 2- или 3-часовой инфузии.

Спустя сорок восемь часов, крыс эвтаназировали и печени извлекали. Измеряли уровни мРНК TTR и GAPDH из лизатов печени с использованием Quantigene bDNA-анализа. Для каждого животного рассчитывали отношение уровней мРНК TTR к мРНК GAPDH. Определяли средние величины групп и нормализовали их относительно группы ЗФР-контроля и затем строили диаграммы. Стержни ошибок представляют стандартные отклонения. (***) $p < 0,001$, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным (post-hoc) критерием Бонферрони, относительно ЗФР).

Фиг. 17 показывает измерения уровней мРНК TTR в печени крыс после 15-минутной внутривенной инфузии LNP07-18534 или LNP08-18534.

Фиг. 18 показывает *in vivo* ингибирование эндогенных уровней мРНК TTR в печени крыс Sprague-Dawley после 15-минутной IV-инфузии LNP09-18534 или LNP11-18534. Группам животных (n=4/группа) вводили внутривенно 0,01, 0,03, 0,1 или 0,3 мг/кг LNP09-18534, LNP11-18534; или ЗФР посредством 15-минутной инфузии. Спустя сорок восемь часов, крыс эвтаназировали и печени извлекали. Измеряли уровни мРНК TTR и GAPDH из лизатов биопсии печени с использованием Quantigene bDNA-анализа. Для каждого животного рассчитывали отношение уровней мРНК TTR к мРНК GAPDH. Определяли средние величины групп и нормализовали их относительно группы ЗФР-контроля и затем строили диаграммы. Стержни ошибок представляют стандартные отклонения.

Подробное описание изобретения

Это изобретение обеспечивает дцРНК (dsRNA) и способы применения этих дцРНК для ингибирования экспрессии гена TTR в клетке или млекопитающем, где эта дцРНК поражает (деградирует) ген TTR. Это изобретение обеспечивает также композиции и способы для лечения патологических состояний и заболеваний, таких как TTR-амилоидоз, в млекопитающем, вызываемых экспрессией гена TTR. дцРНК управляет последовательность-специфической деградацией мРНК посредством процесса, известного как интерференция РНК (RNAi).

дцРНК (dsRNA) описанных здесь композиций включают в себя цепь РНК (антисмысловую цепь), имеющую участок, который имеет длину 30 нуклеотидов, обычно длину 19-24 нуклеотидов, и является по существу комплементарным по меньшей мере части мРНК-транскрипта гена TTR. Применение этих дцРНК делает возможной нацеленную деградацию мРНК генов, которые предположительно участвуют в патологиях, ассоциированных с экспрессией TTR в млекопитающих. Очень низкие дозы дцРНК TTR, в частности, могут специфически и эффективно опосредовать RNAi, приводя к значимому ингибированию экспрессии гена TTR. С использованием анализов на основе клеток авторы этого изобретения продемонстрировали, что дцРНК, поражающие TTR, могут специфически и эффективно опосредовать RNAi, приводя к значимому ингибированию экспрессии гена TTR. Таким образом, способы и композиции, включающие в себя эти дцРНК, применимы для лечения патологических процессов, которые могут опосредоваться даун-регуляцией (понижающей регуляцией) TTR, например, в лечении нарушения печени или TTR-амилоидоза, например, FAP.

Способы и композиции, содержащие дцРНК TTR, применимы для лечения патологических процессов, опосредуемых экспрессией TTR, таких как TTR-амилоидоз. В одном варианте осуществления, способ лечения нарушения, опосредуемого экспрессией TTR, предусматривает введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества дцРНК, поражающей (ген) TTR. В одном варианте осуществления, дцРНК вводят этому человеку при приблизительно 0,01, 0,1, 0,5, 1,0, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 мг/кг.

Следующее подробное описание описывает, как можно готовить и применять композиции, содержащие дцРНК, для ингибирования экспрессии гена TTR, а также композиции и способы для лечения заболеваний и нарушений, вызываемых экспрессией этого гена. Фармацевтические композиции, описанные в этом изобретении, включают в себя дцРНК, имеющую антисмысловую цепь, содержащую участок комплементарности, который имеет длину менее 30 нуклеотидов, обычно длину 19-24 нуклеотидов, и является по существу комплементарным по меньшей мере части РНК-транскрипта гена TTR, вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Композиции, представленные в этом изобретении, включают в себя также дцРНК, имеющую антисмысловую цепь, имеющую участок комплементарности, который имеет длину менее 30 нуклеотидов, обычно длину 19-24 нуклеотидов, и является по существу комплементарным по меньшей мере части РНК-транскрипта гена TTR.

Смысловая цепь дцРНК может включать в себя 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или более смежных нуклеотидов SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:449, SEQ ID NO:729 или SEQ ID NO:1009. Антисмысловая цепь дцРНК может включать в себя 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или более смежных нуклеотидов SEQ ID NO:170, SEQ ID NO:450, SEQ ID NO:730 или SEQ ID NO:1010. В одном варианте осуществления, смысловая цепь дцРНК может состоять из SEQ ID NO:449 или ее фрагментов и антисмысловая цепь может состоять из SEQ ID NO:450 или ее фрагментов. В одном варианте осуществления, смысловая цепь дцРНК может со-

стоять из SEQ ID NO:729 или ее фрагментов и антисмысловая цепь может состоять из SEQ ID NO:730 или ее фрагментов. В одном варианте осуществления, смысловая цепь дцРНК может состоять из SEQ ID NO:1009 или ее фрагментов и антисмысловая цепь может состоять из SEQ ID NO:1010 или ее фрагментов.

В одном варианте осуществления, дцРНК может включать в себя по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более модифицированных нуклеотидов. В одном варианте осуществления, модифицированный нуклеотид может включать в себя 2'-О-метилмодифицированный нуклеотид, нуклеотид, содержащий 5'-фосфоротиоатную группу и/или концевой нуклеотид, связанный с холестерилпроизводным или группой бисдециламида додекановой кислоты. В одном варианте осуществления, модифицированный нуклеотид может включать в себя 2'-дезоксидезокси-2'-фтормодифицированный нуклеотид, 2'-дезоксимодифицированный нуклеотид, замкнутый нуклеотид, лишенный азотистого основания нуклеотид, 2'-аминомодифицированный нуклеотид, 2'-алкилмодифицированный нуклеотид, морфолинонуклеотид, фосфорамидат и/или содержащий неприродное основание нуклеотид.

В одном варианте осуществления, участок комплементарности дцРНК имеет длину по меньшей мере 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или более нуклеотидов. В одном варианте осуществления, участок комплементарности дцРНК имеет длину по меньшей мере 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или более смежных нуклеотидов SEQ ID NO:169.

В одном варианте осуществления, каждая цепь дцРНК имеет длину 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или более нуклеотидов. В одном варианте осуществления, дцРНК включает в себя смысловую цепь или ее состоящий из 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 нуклеотидов или 21 нуклеотида фрагмент, выбранный из таблиц 3А, 3В, 4, 6А, 6В, 7 и 16, и антисмысловую цепь или ее состоящий из 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 нуклеотидов или 21 нуклеотида фрагмент, выбранный из таблиц 3А, 3В, 4, 6А, 6В, 7 и 16.

В одном варианте осуществления, введение дцРНК в клетку приводит приблизительно к 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% или большему ингибированию экспрессии мРНК TTR, как измерено при помощи ПЦР-анализа реального времени. В одном варианте осуществления, введение дцРНК в клетку приводит приблизительно к 40%-45%, 45%-50%, 50%-55%, 55%-60%, 60%-65%, 65%-70%, 70%-75%, 75%-80%, 80%-85%, 85%-90%, 90%-95% или большему ингибированию экспрессии мРНК TTR, как измерено при помощи ПЦР-анализа реального времени. В одном варианте осуществления, введение дцРНК в клетку приводит приблизительно к 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% или большему ингибированию экспрессии мРНК TTR, как измерено при помощи анализа разветвленной ДНК. В одном варианте осуществления, введение дцРНК в клетку приводит приблизительно к 40%-45%, 45%-50%, 50%-55%, 55%-60%, 60%-65%, 65%-70%, 70%-75%, 75%-80%, 80%-85%, 85%-90%, 90%-95% или большему ингибированию экспрессии мРНК TTR, как измерено при помощи анализа разветвленной ДНК.

В одном варианте осуществления, дцРНК имеет IC₅₀ менее 0,01 пМ, 0,1 пМ, 1 пМ, 5 пМ, 10 пМ, 100 пМ или 1000 пМ. В одном варианте осуществления, дцРНК имеет ED₅₀ приблизительно 0,01, 0,1, 1, 5 или 10 мг/кг.

В одном варианте осуществления, дцРНК может уменьшать мРНК TTR приблизительно на 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% или более в собакоподобных обезьянах. В одном варианте осуществления, введение дцРНК уменьшает уровни мРНК TTR печени приблизительно на 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% или более или уровни белка TTR сыворотки приблизительно на 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% или более. В одном варианте осуществления, введение дцРНК уменьшает уровни мРНК TTR печени и/или уровни белка TTR сыворотки до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более дней.

В одном варианте осуществления, дцРНК приготовлена в готовой LNP-форме и уменьшает уровни мРНК TTR приблизительно на 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% или более при дозе 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или 1 мг/кг, относительно группы ЗФР-контроля. В одном варианте осуществления, дцРНК приготовлена в готовой LNP-форме и уменьшает уровни белка TTR приблизительно на 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% или более относительно группы ЗФР-контроля, как измерено при помощи Вестерн-блоттинга. В одном варианте осуществления, дцРНК подавляет уровни белка TTR в сыворотке до дня 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 после лечения при введении субъекту, нуждающемуся в этом, при 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 мг/кг.

Таким образом, в некоторых аспектах, в этом изобретении представлены фармацевтические композиции, содержащие дцРНК TTR и фармацевтически приемлемый носитель, способы применения этих композиций для ингибирования гена TTR и способы применения этих фармацевтических композиций для лечения заболеваний, вызываемых экспрессией гена TTR.

I. Определения

Для удобства, ниже обеспечено значение определенных терминов и фраз, используемых в этом описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения. Если имеется явное разногласие между применением термина в других частях этого описания и его определением, даваемым в этом разделе, должно

превалировать определение, приведенное в этом разделе.

"G", "C", "A" и "U" обычно обозначают, каждый, нуклеотид, который содержит гуанин, цитозин, аденин и урацил в качестве основания, соответственно. "T" и "dT" используются здесь взаимозаменяемо и относятся к дезоксирибонуклеотиду, в котором нуклеос основанием является тимин, например дезоксириботимин. Однако, должно быть понятно, что термин "рибонуклеотид" или "нуклеотид" или "дезоксирибонуклеотид" может также относиться к модифицированному нуклеотиду, как более детально описано ниже, или суррогатной замененной части молекулы. Квалифицированному в данной области специалисту хорошо известно, что гуанин, цитозин, аденин и урацил могут быть заменены другими частями молекул по существу без изменения свойств спаривания оснований олигонуклеотида, содержащего нуклеотид, несущий такую замененную часть. Например, без ограничения, нуклеотид, содержащий инозин в качестве его основания, может участвовать в спаривании оснований с нуклеотидами, содержащими аденин, цитозин или урацил. Таким образом, нуклеотиды, содержащие урацил, гуанин или аденин, могут быть заменены в нуклеотидных последовательностях этого изобретения нуклеотидом, содержащим, например, инозин. Последовательности, содержащие такие замененные части, являются вариантами этого изобретения.

В данном контексте, термин "транстиретин" ("TTR") относится к гену в клетке. TTR известен также как ATTR, HsT2651, PALB, пре(д)альбумин, ТВРА и транстиретин ((пре(д)альбумин, амилоидоз типа I). Последовательность мРНК-транскрипта TTR человека может быть найдена в NM 000371. Последовательность мРНК TTR мыши может быть найдена в NM_013697.2 и последовательность мРНК TTR крысы может быть найдена в NM_012 681.1.

В данном контексте, "последовательность-мишень" относится к смежной части нуклеотидной последовательности молекулы мРНК, образованной во время транскрипции гена TTR, в том числе мРНК, которая является продуктом процессинга РНК первичного продукта транскрипции.

В данном контексте, термин "цепь, содержащая последовательность", относится к олигонуклеотиду, содержащему цепь нуклеотидов, которая описывается последовательностью, ссылающейся на использование стандартной номенклатуры нуклеотидов.

В данном контексте, если нет другого указания, термин "комплементарная", при использовании для описания первой нуклеотидной последовательности относительно второй нуклеотидной последовательности, относится к способности олигонуклеотида или полинуклеотида, содержащего первую нуклеотидную последовательность, гибридизоваться и образовывать дуплексную структуру при определенных условиях с олигонуклеотидом или полинуклеотидом, содержащим вторую нуклеотидную последовательность, как будет понятно квалифицированному в данной области лицу. Такие условия могут быть, например, строгими условиями, где строгие условия могут включать в себя: 400 mM NaCl, 40 mM PIPES pH 6,4, 1 mM ЭДТА, 50°C или 70°C в течение 12-16 ч с последующим промыванием. Могут использоваться другие условия, например, физиологически релевантные условия, которые могут встречаться внутри организма. Квалифицированный в данной области специалист будет способен определить набор условий, наиболее подходящих для тестирования комплементарности двух последовательностей в соответствии с конечным применением гибридизуемых нуклеотидов.

Этот тест включает в себя спаривание оснований олигонуклеотида или полинуклеотида, содержащего первую нуклеотидную последовательность, с олигонуклеотидом или полинуклеотидом, содержащим вторую нуклеотидную последовательность, на протяжении полной длины этой первой и второй нуклеотидной последовательности. Такие последовательности могут называться здесь "полностью комплементарными" относительно друг друга. Однако, когда первую последовательность называют здесь "по существу комплементарной" относительно второй последовательности, эти две последовательности могут быть полностью комплементарными, или они могут образовывать одну или несколько, но обычно не более 4, 3 или 2 ошибочно спаренных пар оснований после гибридизации, с сохранением способности гибридизоваться при условиях, наиболее релевантных относительно их конечного применения. Однако, когда два олигонуклеотида конструируют для образования, после гибридизации, одного или нескольких одноцепочечных выступов, такие выступы не должны рассматриваться как ошибочные спаривания в связи с определением комплементарности. Например, дцРНК, содержащая один олигонуклеотид с длиной 21 нуклеотида и другой олигонуклеотид с длиной 23 нуклеотида, причем этот более длинный олигонуклеотид содержит последовательность из 21 нуклеотида, которая полностью комплементарна более короткой последовательности, может все еще называться "полностью комплементарной" для описанных здесь целей.

"Комплементарные" последовательности в данном контексте могут также включать в себя, или быть полностью образованы из них, пары оснований не Уотсона-Крика и/или пары оснований, образованные из неприродных и модифицированных нуклеотидов, пока удовлетворяются вышеуказанные требования в отношении их способности гибридизоваться. Такие пары оснований не Уотсона-Крика включают в себя, но не ограничиваются ими, спаривание G:U Оббла или спаривание оснований по Хугстину.

Термины "комплементарные", "полностью комплементарные" и "по существу комплементарные" могут использоваться в данном контексте в отношении спаривания оснований между смысловой цепью и антисмысловой цепью dsRNA, или между антисмысловой цепью дцРНК и последовательностью-

мишенью, как будет понятно из контекста их применения.

В данном контексте, полинуклеотид, который является "по существу комплементарным по меньшей мере части" мессенджер РНК (мРНК), обозначает полинуклеотид, который является по существу комплементарным смежной (непрерываемой) части представляющей интерес мРНК (например, мРНК, кодирующей ТТР), включающей в себя 5'-UTR, открытую рамку считывания (ORF), или 3'-UTR. Например, полинуклеотид является комплементарным по меньшей мере части мРНК ТТР, если эта последовательность является по существу комплементарной непрерываемой части мРНК, кодирующей ТТР.

Термин "двухцепочечная РНК" или "дцРНК", относится в данном контексте к комплексу молекул рибонуклеиновых кислот, имеющему дуплексную структуру, содержащую две антипараллельных и по существу комплементарных, как определено выше, цепи нуклеиновых кислот. Обычно, большинство нуклеотидов каждой цепи являются рибонуклеотидами, но, как описано подробно здесь, каждая цепь или обе цепи могут также включать в себя по меньшей мере один нерибонуклеотид, например дезоксирибонуклеотид, и/или модифицированный нуклеотид. Кроме того, в контексте этого описания, "дцРНК" может включать в себя химические модификации во множественных нуклеотидах, включающие в себя существенные модификации во многих нуклеотидах, и включающие в себя все типы модификаций, описанные здесь или известные в данной области. Любые такие модификации, используемые в молекуле типа siRNA, охватываются термином "дцРНК" для целей этого описания и формулы изобретения.

Две цепи, образующие дуплексную структуру, могут быть различными частями одной большей молекулы РНК, или они могут быть отдельными молекулами РНК. Когда эти две цепи являются частью одной большей молекулы, и, следовательно, соединены непрерываемой цепью нуклеотидов между 3'-концом одной цепи и 5'-концом соответствующей другой цепи с образованием дуплексной структуры, эту соединяющую РНК-цепь называют "шпильчатой петлей". Когда эти две цепи соединены ковалентно другим способом, чем непрерываемая цепь нуклеотидов, между 3'-концом одной цепи и 5'-концом соответствующей другой цепи с образованием дуплексной структуры, эту соединяющую структуру называют "линкером". Эти цепи РНК могут иметь одинаковое или разное число нуклеотидов. Максимальное число пар оснований равно числу нуклеотидов в самой короткой цепи дцРНК минус любые выступы, которые присутствуют в этом дуплексе. Наряду с этой дуплексной структурой, дцРНК может содержать один или несколько нуклеотидных выступов. Термин "siRNA" здесь также относится к дцРНК, описанной выше.

В данном контексте, термин "нуклеотидный выступ" относится к неспаренному нуклеотиду или неспаренным нуклеотидам, которые выступают из дуплексной структуры дцРНК, когда 3'-конец одной цепи этой дцРНК простирается за пределы 5'-конца другой цепи, или наоборот. "Тупой" или "тупой конец" обозначает, что на конце этой дцРНК не имеются неспаренные нуклеотиды, т.е. ни на одном конце этой молекулы нет нуклеотидного выступа.

Термин "антисмысловая цепь" относится к цепи дцРНК, которая включает в себя участок, который является по существу комплементарным последовательности-мишени. В данном контексте, термин "участок комплементарности" относится к участку на антисмысловой цепи, который является по существу комплементарным последовательности, например, последовательности-мишени, определенной здесь. Когда этот участок комплементарности является не полностью комплементарным этой последовательности-мишени, эти ошибочные спаривания являются наиболее приемлемыми в концевых участках и, если присутствуют, находятся обычно в концевом участке или в концевых участках, например, в пределах 6, 5, 4, 3 или 2 нуклеотидов 5'- и/или 3'-конца.

Термин "смысловая цепь" относится в данном контексте к цепи дцРНК, которая включает в себя участок, который является по существу комплементарным участку антисмысловой цепи.

В данном контексте, термин "SNALP" относится к стабильной частице нуклеиновая кислота-липид. SNALP представляет пузырек из липидов, покрывающий уменьшенное водное пространство, содержащее нуклеиновую кислоту, такую как дцРНК или плазмиду, из которой транскрибируется дцРНК. SNALP описаны, например, в Публикациях заявок на патент США с номерами 20060240093, 20070135372 и USSN 61/045228, поданными 15 апреля 2008 года. Эти заявки включены здесь посредством ссылки.

"Введение в клетку" в контексте с дцРНК обозначает облегчение поглощения или абсорбции в эту клетку, как понятно квалифицированным в данной области специалистам. Абсорбция или поглощение дцРНК может осуществляться без посторонней помощи диффузионными или активными клеточными процессами, или при помощи вспомогательных агентов или устройств. Значение этого термина не ограничивается клетками *in vitro*; дцРНК может также быть "введенной в клетку", где эта клетка является частью живого организма. В таком случае, введение в эту клетку будет включать в себя доставку этому организму. Например, для доставки *in vivo* дцРНК может быть инъецирована в участок ткани или введена системно. Введение *in vitro* в клетку включает в себя способы, известные в данной области, такие как электропорация и липофекция. Дополнительные подходы описаны здесь или известны в данной области.

Термины "сайленсинг", "ингибирование экспрессии", "даун-регуляция (понижающая регуляция) экспрессии", "супрессия экспрессии" и т.п., когда они относятся к гену ТТР, относятся здесь по меньшей мере к частичной супрессии экспрессии гена ТТР, которая проявляется уменьшением количества мРНК, которое может быть выделено из первой клетки или группы клеток, в которых транскрибируется ген

TTR и которые были обработаны таким образом, что ген TTR является ингибированным, в сравнении со второй клеткой или группой клеток, по существу идентичных первой клетке или группе клеток, но которые не были обработаны таким образом (контрольных клеток). Степень ингибирования обычно выражают в виде

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

Альтернативно, степень ингибирования может выражаться в виде уменьшения параметра, который функционально связан с экспрессией гена TTR, например, в виде количества белка, кодируемого геном TTR, который секретируется клеткой, или количества клеток, проявляющих определенный фенотип, например, апоптоз. В принципе сайленсинг гена TTR может быть определен в любой клетке, экспрессирующей эту мишень, или конститутивно, или генной инженерией, или любым подходящим анализом. Однако, при необходимости ссылки для определения, ингибирует ли конкретная дцРНК экспрессию гена TTR в определенной степени и, следовательно, может быть включена в это изобретение, анализы, обеспеченные в примерах ниже, будут обеспечивать такую ссылку.

Например, в некоторых случаях, экспрессия гена TTR подавляется по меньшей мере приблизительно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% введением двухцепочечного олигонуклеотида, описанного в этом изобретении. В некоторых вариантах осуществления, ген TTR подавляется по меньшей мере приблизительно на 60%, 70% или 80% введением двухцепочечного олигонуклеотида, описанного в этом изобретении. В некоторых вариантах осуществления, ген TTR подавляется по меньшей мере приблизительно на 85%, 90% или 95% введением двухцепочечного олигонуклеотида, описанного в этом изобретении.

При использовании здесь в контексте экспрессии TTR, термины "лечить", "лечение" и т.п. относятся к облегчению или ослаблению патологических процессов, опосредуемых экспрессией TTR. В контексте данного изобретения, когда речь идет о любом из состояний, цитируемых здесь ниже (других, чем патологические процессы, опосредуемые экспрессией TTR), термины "лечить", "лечение" и т.п. обозначают облегчение или ослабление по меньшей мере одного симптома, ассоциированного с таким состоянием, или замедление или обращение прогрессирования такого состояния, например, замедление прогрессирования TTR-амилоидоза, такого как FAP. Симптомы TTR-амилоидоза включают в себя сенсорную невропатию (например, парестезию, гипестезию в дистальных участках конечностей), вегетативную невропатию (например, желудочно-кишечную дисфункцию, такую как язва желудка, или ортостатическую гипотензию), моторную невропатию, припадки, деменцию, миелопатию, полиневропатию, синдром канала запястья, вегетативную недостаточность, кардиомиопатию, помутнения стекловидного тела, почечную недостаточность, нефропатию, существенно пониженный mBMI (модифицированный индекс массы тела), дисфункцию черепных нервов и дистрофию корнеальной решетки.

В данном контексте, фразы "терапевтически эффективное количество" и "профилактически эффективное количество" относятся к количеству, которое обеспечивает терапевтическую пользу в лечении, предупреждении или излечивании патологических процессов, опосредуемых экспрессией TTR, или хорошо видимого симптома патологических процессов, опосредуемых экспрессией TTR. Конкретное количество, которое является терапевтически эффективным, может быть легко определено медицинским работником с обычной квалификацией в данной области и может варьироваться в зависимости от факторов, известных в данной области, таких как, например, тип патологических процессов, опосредуемых экспрессией TTR, история болезни и возраст пациента, стадия патологических процессов, опосредуемых экспрессией TTR, и введение других антипатологических агентов процессов, опосредуемых экспрессией TTR.

В данном контексте, "фармацевтическая композиция" содержит фармакологически эффективное количество дцРНК и фармацевтически приемлемый носитель. В данном контексте, термины "фармакологически эффективное количество", "терапевтически эффективное количество" или просто "эффективное количество" относятся к количеству РНК, эффективному для получения предполагаемого фармакологического, терапевтического или превентивного результата. Например, если конкретное клиническое лечение считается эффективным, когда имеется по меньшей мере 2 5% уменьшение в измеримом параметре, ассоциированном с заболеванием или нарушением, терапевтически эффективное количество лекарственного средства для лечения этого заболевания или нарушения является количеством, необходимым для осуществления по меньшей мере 25% уменьшения в этом параметре. Например, терапевтически эффективное количество дцРНК, поражающей TTR, может уменьшать уровни TTR в сыворотке по меньшей мере на 25%. В другом примере, терапевтически эффективное количество дцРНК, поражающей TTR, может улучшать функцию печени или почечную функцию по меньшей мере на 25%.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к носителю для введения терапевтического агента. Такие носители включают в себя, но не ограничиваются ими, солевой раствор, забуференный раствор, декстрозу, воду, глицерин, этанол и их комбинации. Этот термин специфически исключает среду культуры клеток. Для лекарственных средств, вводимых перорально, фармацевтически приемлемые носители включают в себя, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эксципиенты,

такие как инертные разбавители, дезинтегрирующие агенты, связывающие агенты, смазывающие агенты, подслащивающие агенты, ароматизирующие агенты, красящие агенты и консерванты. Подходящие инертные разбавители включают в себя карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, и лактозу, тогда как кукурузный крахмал и альгиновая кислота являются подходящими дезинтегрирующими агентами. Связывающие агенты могут включать в себя крахмал и желатин, тогда как смазывающими агентами, если они присутствуют, будут обычно стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Если желательно, таблетки могут быть покрыты материалом, таким как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для задержки абсорбции в желудочно-кишечном тракте.

В данном контексте, "трансформированной клеткой" является клетка, в которую был введен вектор, из которого может быть экспрессирована молекула дцРНК.

II. Двухцепочечная рибонуклеиновая кислота

Как описано более подробно здесь, это изобретение обеспечивает молекулы двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии гена TTR в клетке или млекопитающем, например в человеке, имеющем TTR-амилоидоз, где эта молекула дцРНК включает в себя антисмысловую цепь, имеющую участок комплементарности, который является комплементарным по меньшей мере части мРНК, образуемой в экспрессии гена TTR, и где этот участок комплементарности имеет длину менее 30 нуклеотидов, обычно длину 19-24 нуклеотидов, и где указанная дцРНК, после контакта с клеткой, экспрессирующей указанный ген TTR, ингибирует экспрессию указанного гена TTR по меньшей мере на 30%, как анализировано, например, при помощи ПЦР или способа на основе разветвленной ДНК (bDNA), или способа на основе белка, такого как Вестерн-блоттинг. Экспрессия гена TTR может уменьшаться по меньшей мере на 30% при измерении с использованием анализа, описанного в примерах ниже. Например, экспрессия гена TTR в культуре клеток, таких как клетки Hep3B, может анализироваться измерением уровней мРНК TTR, например, с использованием bDNA- или TaqMan-анализа, или измерением уровней белка, например, с использованием ELISA-анализа. дцРНК этого изобретения может дополнительно включать в себя один или несколько одноцепочечных нуклеотидных выступов.

дцРНК может быть синтезирована стандартными способами, известными в данной области, дополнительно обсуждаемыми ниже, например, с использованием автоматического ДНК-синтезатора, такого как ДНК-синтезаторы, коммерчески доступные, например, из Biosearch, Applied Biosystems, Inc. Эта дцРНК включает в себя две цепи РНК, которые являются достаточно комплементарными, чтобы гибридизоваться с образованием дуплексной структуры. Одна цепь этой дцРНК (антисмысловая цепь) включает в себя участок комплементарности, который является по существу комплементарным, и обычно полностью комплементарным, последовательности-мишени, полученной из последовательности мРНК, образованной во время экспрессии гена TTR, другая цепь (смысловая цепь) включает в себя участок, который является комплементарным этой антисмысловой цепи, так что эти две цепи гибридизуются и образуют дуплексную структуру при объединении при подходящих условиях. Обычно, эта дуплексная структура имеет длину между 15 и 30, или между 25 и 30, или между 18 и 25, или между 19 и 24, или между 21 и 21, или 19, 20 пар оснований или 21 пар оснований. В одном варианте осуществления дуплекс имеет длину 19 пар оснований. В другом варианте осуществления дуплекс имеет длину 21 пар оснований. При использовании двух разных siRNA в комбинации, длины этого дуплекса могут быть одинаковыми или могут различаться.

Каждая цепь дцРНК эти имеет обычно длину между 15 и 30 или между 18 и 25, или 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеотидов. В других вариантах осуществления, каждая цепь имеет длину 25-30 нуклеотидов. Каждая цепь этого дуплекса может иметь одну и ту же длину или эти цепи могут иметь разную длину.

При использовании двух различных siRNA в комбинации, длины каждой цепи каждой siRNA могут быть одинаковыми или могут различаться.

дцРНК этого изобретения может включать в себя один или несколько одноцепочечных выступов из одного или нескольких нуклеотидов. В одном варианте осуществления, по меньшей мере один конец этой дцРНК имеет одноцепочечный нуклеотидный выступ из 1-4, обычно 1 или 2 нуклеотидов. В другом варианте осуществления, антисмысловая цепь дцРНК имеет содержащие 1-10 нуклеотидов выступы за 3'-концом и 5'-концом смысловой цепи. В других вариантах осуществления, смысловая цепь этой дцРНК имеет содержащие 1-10 нуклеотидов выступы за 3'-концом и 5'-концом антисмысловой цепи.

дцРНК, имеющая содержащий по меньшей мере один нуклеотид выступ, может иметь неожиданно лучшие ингибирующие свойства, чем ее имеющая тупые концы копия. В некоторых вариантах осуществления, присутствие только одного выступа нуклеотидов усиливает активность интерференции этой дцРНК, без влияния на ее общую стабильность. Было показано, что дцРНК, имеющая только один выступ, была особенно стабильной и эффективной *in vivo*, а также в различных клетках, средах для культуры клеток, крови и сыворотке. Обычно, одноцепочечный выступ локализован на 3'-конце антисмысловой цепи или, альтернативно, на 3'-конце смысловой цепи. Эта дцРНК может также иметь тупой конец, обычно расположенный на 5'-конце антисмысловой цепи. Такая дцРНК может иметь улучшенную стабильность и улучшенную ингибирующую активность, что позволяет введение в низких дозах, т.е. менее 5 мг/кг массы тела реципиента в день. Обычно, антисмысловая цепь дцРНК имеет выступ нуклеотидов на 3'-конце, а 5'-конец является тупым. В другом варианте осуществления, один или несколько нуклео-

тидов в этом выступе заменены нуклеозидтиофосфатом.

В одном варианте осуществления, геном TTR является ген TTR человека. В конкретных вариантах осуществления, смысловая цепь этой дцРНК является одной из смысловых последовательностей из таблиц 3А, 3В, 4, 6А, 6В или 7, и антисмысловая цепь является одной из антисмысловых последовательностей таблиц 3А, 3В, 4, 6А, 6В или 7. Альтернативные антисмысловые агенты, которые действуют в другом месте в последовательности-мишени, обеспеченной в таблицах 3А, 3В, 4, 6А, 6В или 7, могут быть легко определены с использованием последовательности-мишени и фланкирующей последовательности TTR.

Квалифицированному в данной области специалисту хорошо известно, что дцРНК, имеющая дуплексную структуру из 20-23, но особенно из 21, пар оснований, приветствовались в качестве особенно эффективных в индуцировании интерференции РНК (Elbashir et al, EMBO 2001, 20:6877-6888). Однако другие авторы нашли, что более короткие или более длинные дцРНК могут быть также эффективными. В вышеописанных вариантах осуществления, благодаря природе олигонуклеотидных последовательностей, обеспеченных в таблицах 3А, 3В, 4, 6А, 6В и 7, дцРНК, описанные в этом изобретении, могут включать в себя по меньшей мере одну цепь с описанной здесь длиной. Не без оснований можно ожидать, что более короткие дцРНК, имеющие одну из последовательностей таблиц 3А, 3В, 4, 6А, 6В или 7, минус только несколько нуклеотидов на одном или на обоих концах, могут быть сходным образом эффективными в сравнении с вышеописанными дцРНК. Таким образом, данное изобретение рассматривает также дцРНК, имеющие частичную последовательность по меньшей мере 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более смежных (непрерываемых) нуклеотидов из одной из последовательностей таблиц 3, 4, 6 или 7 и отличающиеся по их способности ингибировать экспрессию гена TTR в анализе, описанном здесь ниже, не более чем на 5, 10, 15, 20, 25 или 30% ингибирования от дцРНК, содержащей полную последовательность. Кроме того, дцРНК, которая расщепляет в желаемой последовательности-мишени TTR, может быть легко получена с использованием соответствующей антисмысловой последовательности TTR и комплементарной смысловой последовательности.

Кроме того, дцРНК, обеспеченные в таблицах 3А, 3В, 4, 6А, 6В или 7, идентифицируют сайт в TTR, который является чувствительным к расщеплению, основанному на RNAi. Вследствие этого, данное изобретение дополнительно описывает дцРНК, которые поражают в пределах последовательности, являющейся мишенью одного из агентов данного изобретения. В данном контексте, считается, что вторая дцРНК наносит удар в пределах последовательности первой дцРНК, если эта вторая дцРНК расщепляет мРНК в любом месте в пределах мРНК, которая является комплементарной антисмысловой цепи первой дцРНК. Такая вторая дцРНК будет обычно состоять по меньшей мере из 15 смежных нуклеотидов из одной из последовательностей, обеспеченных в таблицах 3А, 3В, 4, 6А, 6В или 7, связанных с дополнительными нуклеотидными последовательностями, взятыми из участка, смежного с выбранной последовательностью в гене TTR.

дцРНК, описанная в этом изобретении, может содержать одно или несколько ошибочных спариваний с последовательностью-мишенью. В одном варианте осуществления, дцРНК, описанная в этом изобретении, содержит не более 3 ошибочных спариваний. Если антисмысловая цепь этой дцРНК содержит ошибочные спаривания с последовательностью-мишенью, предпочтительно, чтобы зона ошибочного спаривания не была расположена в центре участка комплементарности. Если антисмысловая цепь этой дцРНК содержит ошибочные спаривания с последовательностью-мишенью, предпочтительно, чтобы это ошибочное спаривание было ограничено 5 нуклеотидами от любого конца, например, 5, 4, 3, 2 или 1 нуклеотидами из любого 5'- или 3'-конца участка комплементарности. Например, для цепи дцРНК из 23 нуклеотидов, которая является комплементарной участку гена TTR, эта дцРНК не содержит никакого ошибочного спаривания в пределах 13 центральных нуклеотидов. Способы, описанные в этом изобретении, могут быть использованы для определения, является ли дцРНК, содержащая ошибочное спаривание с последовательностью-мишенью, эффективной в ингибировании экспрессии гена TTR. Рассмотрение эффективности дцРНК с ошибочными спариваниями в ингибировании экспрессии TTR является важным, особенно, если известно, что этот конкретный участок комплементарности в гене TTR имеет полиморфную вариацию последовательности в этой популяции.

Модификации

Еще в одном варианте осуществления, дцРНК модифицируют химически для увеличения стабильности. Нуклеиновые кислоты, описанные в этом изобретении, могут быть синтезированы и/или модифицированы способами, хорошо установившимися в данной области, такими как описанные в "Current protocols in nucleic acid chemistry," Beaucage, S. L. et al. (Eds.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA, которые включены здесь посредством ссылки. Конкретные примеры соединений дцРНК, применимых в этом изобретении, включают в себя дцРНК, содержащие модифицированные скелеты молекул или не природно-встречающиеся межнуклеозидные связи. Как определено в этом описании, дцРНК, имеющие модифицированные скелеты молекул, включают в себя дцРНК, которые сохраняют атом фосфора в этом скелете и которые не имеют атома фосфора в этом скелете. Для целей этого описания, и, как иногда указывается в данной области, модифицированные дцРНК, которые не имеют атома фосфора в их межнуклеозидном скелете, могут также рассматриваться как олигонуклеозиды.

Модифицированные молекулярные скелеты дцРНК включают в себя, например, фосфоротиоаты, хиральные фосфоротиоаты, фосфородитиоаты, фосфоротриэфиры, аминокилфосфотриэфиры, метил- и другой алкилфосфонаты, включающие в себя 3'-алкиленфосфонаты и хиральные фосфонаты, фосфинаты, фосфорамидаты, включающие в себя 3'-аминофосфорамидат и аминокилфосфорамидаты, тионофосфорамидаты, тионоалкилфосфонаты, тионоалкилфосфотриэфиры и боранофосфаты, имеющие нормальные 3'-5'-связи, их 2'-5'-связанные аналоги, и имеющие обращенную полярность, при которой смежные пары нуклеозидных звеньев связаны 3'-5' - 5'-3' или 2'-5' - 5'-2'. В изобретение включены также смешанные соли и формы свободных кислот.

Репрезентативные патенты США, которые описывают получение вышеуказанных фосфорсодержащих связей, включают в себя, но не ограничиваются ими, патенты США с номерами 3,687,808; 4,469,863; 4,476,301; 5,023,243; 5,177,195; 5,188,897; 5,264,423; 5,276,019; 5,278,302; 5,286,717; 5,321,131; 5,399,676; 5,405,939; 5,453,496; 5,455,233; 5,466,677; 5,476,925; 5,519,126; 5,536,821; 5,541,316; 5,550,111; 5,563,253; 5,571,799; 5,587,361 и 5,625,050, каждый из которых включен здесь посредством ссылки.

Модифицированные скелеты дцРНК, которые не содержат атома фосфора, имеют скелеты, которые образованы алкильными (с короткой цепью) или циклоалкильными межнуклеозидными связями, смешанными гетероатомами и алкильными или циклоалкильными межнуклеозидными связями или одной или несколькими имеющими короткие цепи гетероатомными или гетероциклическими межнуклеозидными связями. Они включают в себя скелеты, имеющие морфолино-связи (образованные частично из сахарной части нуклеозида); силоксановые скелеты; сульфидные, сульфоксидные и сульфоновые скелеты; формацетил- и тиоформацетил-скелеты; метиленаформацетил- и тиоформацетил-скелеты; алкенсодержащие скелеты; сульфаматные скелеты; метиленимино- и метиленигидразино-скелеты; сульфонатные и сульфонамидные скелеты; амидные скелеты и другие, имеющие смешанные части N-, O-, S- и CH_2 -компонентов.

Репрезентативные патенты США, которые описывают получение вышеуказанных олигонуклеозидов, включают в себя, но не ограничиваются ими, патенты США с номерами 5,034,506; 5,166,315; 5,185,444; 5,214,134; 5,216,141; 5,235,033; 5,64,562; 5,264,564; 5,405,938; 5,434,257; 5,466,677; 5,470,967; 5,489,677; 5,541,307; 5,561,225; 5,596,086; 5,602,240; 5,608,046; 5,610,289; 5,618,704; 5,623,070; 5,663,312; 5,633,360; 5,677,437; и 5,677,439, каждый из которых включен здесь посредством ссылки.

В других подходящих миметиках дцРНК, как сахар, так и межнуклеозидная связь, т.е. скелет, нуклеотидных звеньев заменены новыми группами. Звенья оснований сохраняются для гибридизации с подходящим соединением-мишенью нуклеиновой кислоты. Одно такое олигомерное соединение, миметик дцРНК, который, как было показано, имеет превосходные свойства гибридизации, называют пептиднуклеиновой кислотой (ПНК). В соединениях ПНК, сахарный скелет дцРНК заменен амидсодержащим скелетом, в частности, аминоктилглициновым скелетом.

Нуклеосахары сохраняются и связываются прямо или опосредованно с атомами азогруппы амидной части этого скелета. Репрезентативные патенты США, которые описывают получение соединений ПНК, включают в себя, но не ограничиваются ими, патенты США с номерами 5,539,082; 5,714,331 и 5,719,262, каждый из которых включен здесь посредством ссылки. Дополнительное описание соединений ПНК может быть найдено в Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497-1500.

Другими вариантами этого изобретения являются дцРНК с фосфоротиоатными скелетами и олигонуклеозидами с гетероатомными скелетами, и, в частности, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2-$ [известными как метилен- (метиламино-) или MMI-скелет], $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ и $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ [где природный фосфодиэфирный скелет представлен как $-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-$] цитируемого выше патента США № 5489677, и амидные скелеты цитируемого выше патента США № 5602240. Предпочтительными также являются дцРНК, имеющие структуры морфолино-скелета, цитируемого выше патента США № 5034506.

Модифицированные дцРНК могут также содержать одну или несколько замененных сахарных частей. Предпочтительные дцРНК содержат одну из следующих групп в 2'-положении: OH; F; O-, S- или N-алкил; O-, S- или N-алкенил; O-, S- или N-алкинил; или O-алкил-O-алкил, где эти алкил, алкенил и алкинил могут быть замещенными или незамещенными C_1-C_{10} -алкилом или C_2-C_{10} -алкенилом или -алкинилом. Особенно предпочтительными являются $\text{O}[(\text{CH}_2)_n\text{O}]_m\text{CH}_3$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{ONH}_2$ и $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}[(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3]_2$, где n и m являются 1 - приблизительно 10. Другие предпочтительные дцРНК содержат одну из следующих групп в 2'-положении: 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, аминокиламино, полиалкиламино, замещенный силлил, РНК-расщепляющую группу, репортерную группу, интеркалят, группу для улучшения фармакокинетических свойств дцРНК или группу для улучшения фармакодинамических свойств дцРНК и другие заместители, имеющие сходные свойства. Одна предпочтительная модификация включает в себя 2'-метоксиэтоксид (2'-O- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, также известную как 2'-O-(2-метоксиэтил) или 2'-МОЕ) (Martin et al, Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504), т.е. алкоксиалкоксигруппу. Одна дополнительная предпочтительная модификация включает в себя 2'-диметиламинооксиэтоксид, т.е. группу $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{ON}(\text{CH}_3)_2$, также известную как 2'-DMAOE, описанную здесь в примерах ниже, и 2'-

диметиламиноэтоксизтокси (также известную в данной области как 2'-О-диметиламиноэтоксизтил или 2'-DMAEOE), т.е. 2'-О-CH₂-О-CH₂-N(CH₂)₂, также описанную здесь в примерах ниже.

Другие предпочтительные модификации включают в себя 2'-метокси (2'-ОСН₃), 2'-аминопропокси (2'-ОСН₂СН₂СН₂NH₂) и 2'-фтор (2'-F). Сходные модификации могут быть также произведены в других положениях на дцРНК, в частности, 3'-положении сахара на 3'-концевом нуклеотиде или в 2'-5'-связанных дцРНК и 5'-положении 5'-концевого нуклеотида. дцРНК могут также иметь сахарные миметики, такие как циклобутильные группы вместо пентофуранозильного сахара. Репрезентативные патенты США, которые описывают получение таких модифицированных сахарных структур, включают в себя, но не ограничиваются ими, патенты США с номерами 4,981,957; 5,118,800; 5,319,080; 5,359,044; 5,393,878; 5,446,137; 5,466,786; 5,514,785; 5,519,134; 5,567,811; 5,576,427; 5,591,722; 5,597,909; 5,610,300; 5,627,053; 5,639,873; 5,646,265; 5,658,873; 5,670,633 и 5,700,920, некоторые из которых находятся в общем владении с данной заявкой и каждый из которых включен здесь посредством ссылки в его полном объеме.

дцРНК могут также включать в себя модификации и замены нуклеосооснования (часто называемого в данной области просто "основанием"). В данном контексте, "немодифицированные" или "природные" нуклеосооснования включают в себя пуриновые основания аденин (А) и гуанин (G) и пиримидиновые основания тимин (Т), цитозин (С) и урацил (U). Модифицированные нуклеосооснования включают в себя другие синтетические и природные нуклеосооснования, такие как 5-метилцитозин (5-me-C), 5-гидроксиметилцитозин, ксантин, гипоксантин, 2-аминоаденин, 6-метилпроизводное и другие алкилпроизводные аденина и гуанина, 2-пропилпроизводное и другие алкилпроизводные аденина и гуанина, 2-тиоурацил, 2-тиотимин и 2-тиоцитозин, 5-галогенурацил и -цитозин, 5-пропинурацил 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 и 3-деазагуанин и 3-деазааденин. Дополнительные нуклеосооснования включают в себя нуклеосооснования, описанные в патенте США №3,687,808, нуклеосооснования, описанные в Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J. L., ed. John Wiley & Sons, 1990, нуклеосооснования, описанные Englisch et al, Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613, и нуклеосооснования, описанные 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 нуклеосооснований являются особенно применимыми для увеличения аффинности связывания олигомерных соединений, описанных в этом изобретении. Они включают в себя 5-замещенные пиримидины, 6-азапиримидины и N-2, N-6 и O-6 замещенные пурины, включающие в себя 2-аминопропиладенин, 5-пропинурацил и 5-пропилцитозин. Было показано, что замены 5-метилцитозином увеличивают 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. 27 6-278) и являются примерами замен оснований, даже более предпочтительными при объединении с 2'-О-метоксиэтильными модификациями сахара.

Репрезентативные патенты США, которые описывают получение некоторых из вышеуказанных модифицированных нуклеосооснований, а также других модифицированных нуклеосооснований, включают в себя, но не ограничиваются ими, вышеупомянутый Патент США № 3687808, а также патенты США с номерами 4845205; 513030; 5134066; 5175273; 5367066; 5432272; 5457187; 5459255; 5484908; 5502177; 5525711; 552540; 5587469; 5594121, 5596091; 5614617 и 5,681,941, каждый из которых включен здесь посредством ссылки, и патент США № 5750692, также включенный здесь посредством ссылки.

Конъюгаты

Другая модификация дцРНК этого изобретения включает в себя химическое связывание с дцРНК одной или нескольких частиц или конъюгатов, которые усиливают их активность, клеточное распределение или клеточное поглощение дцРНК. Такие частицы включают в себя, но не ограничиваются ими, липидные частицы, такие как частица холестерина (Letsinger et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86: 6553-6556), холевую кислоту (Manoharan et al, Biorg. Med. Chem. Let., 1994, 4:1053-1060), простой тиоэфир, например, гексил-S-тригилтиол (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), алифатическую цепь, например, додекандиол или ундецильные 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, дигексадецил-гас-глицерин или 1,2-ди-О-гексадецил-гас-глицеро-3-Н-фосфонат триэтиламмония (Manoharan et al, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654; Shea et al, Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777-3783), цепь полиамина или полиэтиленгликоля (Manoharan et al, Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969-973) или адамантануксусную кислоту (Manoharan et al, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654), пальмитильную группу (Mishra et al, Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229-237) или октадециламин или гексиламино-карбонилкоксихолинстериновую группу (Crooke et al, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923-937).

Репрезентативные патенты США, которые описывают получение таких конъюгатов дцРНК, включают в себя, но не ограничиваются ими, патенты США с номерами 4,828,97 9; 4,948,8 82; 5,218,105;

5,525,465; 5,541,313; 5,545,730; 5,552,538; 5,578,717; 5,580,731; 5,591,584; 5,109,124; 5,118,802; 5,138,045; 5,414,077; 5,486,603; 5,512,439; 5,578,718; 5,608,046; 4,587,044; 4,605,735; 4,667,025; 4,762,779; 4,789,737; 4,824,941; 4,835,263; 4,876,335; 4,904,582; 4,958,013; 5,082,830; 5,112,963; 5,214,136; 5,082,830; 5,112,963; 5,214,136; 5,245,022; 5,254,469; 5,258,506; 5,262,536; 5,272,250; 5,292,873; 5,317,098; 5,371,241; 5,391,723; 5,416,203; 5,451,463; 5,510,475; 5,512,667; 5,514,785; 5,565,552; 5,567,810; 5,574,142; 5,585,481; 5,587,371; 5,595,726; 5,597,696; 5,599,923; 5,599,928 и 5,688,941, каждый из которых включен здесь посредством ссылки.

Необязательно, чтобы все положения в конкретном соединении были однородно модифицированы, и фактически более одной из вышеупомянутых модификаций могут быть включены в отдельном соединении или даже в отдельном нуклеозиде в дцРНК. Данное изобретение включает в себя также дцНК-соединения, которые являются химерными соединениями. "Химерные" дцРНК-соединения, или "химеры", являются в контексте этого изобретения дцРНК-соединениями, в частности, дцРНК, которые содержат два или более химически различных участка, каждый из которых построен по меньшей мере из одного мономерного звена, т.е. нуклеотида, в случае дцРНК-соединения. Эти дцРНК обычно содержат по меньшей мере один участок, в котором эта дцРНК является модифицированной для придания этой дцРНК устойчивости к нуклеазной деградации, увеличенного клеточного поглощения и/или увеличенной аффинности связывания в отношении нуклеиновой кислоты-мишени. Дополнительный участок этой дцРНК может служить в качестве субстрата для ферментов, способных расщеплять гибриды РНК-ДНК или РНК-РНК. В качестве примера, РНКазы Н является клеточной эндонуклеазой, которая расщепляет РНК-цепь дуплекса РНК-ДНК. Таким образом, активация РНКазы Н приводит к расщеплению РНК-мишени, увеличивая посредством этого в значительной степени эффективность ингибирования дцРНК экспрессии генов. В результате, сравнимые результаты могут быть часто получены с более короткими дцРНК при использовании химерных дцРНК, в сравнении с фосфоротиоатными дезокси-дцРНК, гибридирующимися с тем же самым участком-мишенью.

Расщепление РНК-мишени может быть детектировано рутинным образом при помощи гелеэлектрофореза и, если необходимо, ассоциированными способами гибридизации, известными в данной области. Сайт расщепления на мРНК-мишени дцРНК может быть определен с использованием способов, обычно известных специалисту с обычной квалификацией в данной области, например, способ 5'-RACE, описанный в статье Soutschek et al., *Nature*; 2004, Vol. 432, pp. 173-178 (которая включена здесь посредством ссылки для всех целей). В одном варианте осуществления, с использованием способа 5'-RACE, описанного Soutschek et al., было определено, что ALN-18 32 8 расщепляет мРНК TTR между нуклеотидом гуанином в положении 636 SEQ ID NO:1331 (NM_000371.3) и нуклеотидом аденином в положении 637 SEQ ID NO:1331. В одном варианте осуществления, было определено, что ALN-18328 действительно расщепляет мРНК TTR между нуклеотидом аденином в положении 637 SEQ ID NO:1331 и нуклеотидом гуанином в положении 638 SEQ ID NO:1331.

В некоторых случаях, дцРНК может быть модифицирована не являющейся лигандом группой. Некоторое число не-лигандных молекул конъюгировали с дцРНК для усиления активности, клеточного распределения и клеточного поглощения этой дцРНК, и процедуры для выполнения таких конъюгации доступны в научной литературе. Такие не-лигандные части молекулы включали в себя липидные частицы, такие как холестерин (Letsinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86:6553), холевую кислоту (Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4:1053), простой тиоэфир, например, гексил-S-третилтиол (Manoharan et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306; Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3:2765), тиохолестерин (Oberhauser et al., *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533), алифатическую цепь, например, додекандиол или ундецильные 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, дигексадецил-гас-глицерин или 1,2-ди-О-гексадецил-гас-глицеро-3-Н-фосфонат триэтиламмония (Manoharan et al, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654; Shea et al, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777-3783), цепь полиамина или полиэтиленгликоля (Manoharan et al, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969-973) или адамантануксусную кислоту (Manoharan et al, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654), пальмитильную группу (Mishra et al, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229-237) или октадециламин или гексиламинокарбонилкохлестеринную группу (Crooke et al, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923-937). Репрезентативные Патенты США, которые описывают получение таких конъюгатов дцРНК, были перечислены выше. Типичные протоколы конъюгации включают в себя синтез дцРНК, несущих аминокислоты в одном или нескольких положениях этой последовательности. Затем эта аминокислотная группа реагирует с молекулой, конъюгированной с использованием подходящих реагентов связывания или активации. Эта реакция конъюгации может проводиться или с дцРНК, все еще связанной с твердой подложкой, или после отщепления этой дцРНК в фазу раствора. Очистка этого дцРНК-конъюгата при помощи ВЖХ обычно дает чистый конъюгат.

Кодируемые вектором дцРНК

В другом аспекте, молекулы дцРНК TTR экспрессируются из транскрипционных единиц, инсертированных в ДНК- или РНК-векторы (см., например, Couture, A, et al, *TIG*, (1996), 12:5-10; Skillern, A., et al, *International PCT Publication No. WO 00/22113*, Conrad, *International PCT Publication No. WO 00/22114*,

и Conrad, U.S. Pat. No. 6,054,299). Эти трансгены могут быть введены в виде линейной конструкции, кольцевой плазмиды или вирусного вектора, которые могут быть включены и унаследованы в виде трансгена, интегрированного в геном хозяина. Этот трансген может быть также сконструирован таким образом, что он может наследоваться в виде внехромосомной плазмиды. (Gassmann, et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1995) 92:1292).

Отдельные цепи дцРНК могут транскрибироваться промоторами на двух отдельных экспрессионных (экспрессирующих) векторах и котрансфицироваться в клетку-мишень. Альтернативно, каждая отдельная цепь дцРНК может быть экспрессирована промоторами, оба из которых расположены на одной и той же экспрессионной плазмиде. В одном варианте осуществления, дцРНК экспрессируется в виде инвертированного повтора, присоединенного линкерной полинуклеотидной последовательностью, так что эта дцРНК имеет структуру стебля и петли.

Рекомбинантные экспрессионные векторы дцРНК являются обычно ДНК-плазмидами или вирусными векторами. Экспрессирующие дцРНК вирусные векторы, может быть сконструированы на основе аденоассоциированного вируса (но не только) (в отношении обзора см. Muzyczka, et al, Curr. Topics Micro. Immunol. (1992) 158:97-129); аденовируса (см., например, for example, Berkner, et al, BioTechniques (1998) 6:616), Rosenfeld et al (1991, Science 252:431-434) и Rosenfeld et al (1992), Cell 68:143-155); или альфавируса, а также других вирусов, известных в данной области. Ретровирусы использовали для введения различных генов во многие различные типы клеток, в том числе эпителиальных клеток, *in vitro* и/или *in vivo* (см., например, Eglitis, et al, Science (1985) 230: 1395-1398; Danos and Mulligan, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998) 85:6460-6464; Wilson et al, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:3014-3018; Armentano et al, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:6141-6145; Huber et al, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:8039-8043; Ferry et al, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:8377-8381; Chowdhury et al, 1991, Science 254:1802-1805; van Beusechem. et al, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7640-19; Kay et al, 1992, Human Gene Therapy 3:641-647; Dai et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10892-10895; Hwu et al., 1993, J. Immunol. 150:4104-4115; Патент США № 4868116; Патент США № 4980286; PCT Заявка WO 89/07136; PCT Заявка WO 89/02468; PCT Заявка WO 89/05345 и PCT Заявка WO 92/07573). Рекомбинантные аденовирусные векторы, способные трансдуцировать и экспрессировать гены, инсертированные в геном клетки, могут быть получены трансфекцией рекомбинантного ретровирусного генома в подходящие упаковывающие клеточные линии, такие как PA317 и Psi-CRIP (Comette et al., 1991, Human Gene Therapy 2:5-10; Cone et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81 :6349). Рекомбинантные аденовирусные векторы могут быть использованы для инфицирования большого разнообразия клеток и тканей в восприимчивых хозяевах (например, крысе, хомячке, собаке и шимпанзе) (Hsu et al., 1992, J. Infectious Disease, 166:769), а также имеют преимущество, заключающееся в том, что для инфицирования не требуются митотически активные клетки.

Может быть использован любой вирусный вектор, способный акцептировать кодирующие последовательности для молекулы (молекул) дцРНК, подлежащие экспрессии, например, векторы, произведенные из аденовируса (AV); аденоассоциированного вируса (AAV); ретровируса (например, лентивирусов (LV), рабдовирусов, вируса мышинного лейкоза); герпес-вируса и т.п. Тропизм вирусных векторов может быть модифицирован псевдотипированием (упаковкой) этих векторов белками оболочки или другими поверхностными антигенами из других вирусов или заменой различных белков вирусного капсида, соответственно.

Например, лентивирусные векторы, описанные в этом изобретении, могут быть псевдотипированы поверхностными белками из вируса везикулярного стоматита (VSV), вируса бешенства, вируса Эбола, вируса Мокола и т.п. AAV-векторы, описанные в этом изобретении, могут быть нацелены на различные клетки-мишени конструированием векторов для экспрессии различных серотипов капсидных белков. Например, AAV-вектор, экспрессирующий капсид серотипа 2 на геноме серотипа 2, назван AAV 2/2. Этот ген капсида серотипа 2 в векторе AAV 2/2 может быть заменен геном капсида серотипа 5 с получением вектора AAV 2/5. Способы конструирования векторов AAV, которые экспрессируют различные серотипы капсидных белков, находятся в пределах квалификации в данной области; см., например, статью Rabinowitz J E et al. (2002), J Virol 76:791-801, все описание которой включено здесь посредством ссылки.

Селекция (отбор) рекомбинантных вирусных векторов, подходящих для применения в этом изобретении, способы для инсертирования последовательностей нуклеиновых кислот для экспрессии дцРНК в вектор и способы доставки вирусного вектора в представляющие интерес клетки находятся в рамках квалификации в данной области. См., например, Dornburg R (1995), Gene Therap. 2: 301-310; Eglitis M A (1988), Biotechniques 6: 608-614; Miller A D (1990), Hum Gene Therap. 1: 5-14; Anderson W F (1998), Nature 392: 25-30; и Rubinson D A et al. , Nat. Genet. 33: 401-406, полные описания которых включены здесь посредством ссылки.

Вирусные векторы могут быть получены из AV и AAV. В одном варианте осуществления, дцРНК, описанная в этом изобретении, экспрессируется в виде двух отдельных, комплементарных одноцепочечных молекул РНК из рекомбинантного AAV-вектора, имеющего, например, промоторы РНК U6 или H1 или промотор цитомегаловируса (CMV).

Подходящий AV-вектор для экспрессии дцРНК, описанной в этом изобретении, способ конструирования рекомбинантного AV-вектора и способ доставки этого вектора в клетки-мишени описаны в Xia H et al. (2002), *Nat. Biotech.* 20: 1006-1010.

Подходящие AAV-векторы для экспрессии дцРНК, описанной в этом изобретении, способы конструирования рекомбинантного AAV-вектора и способ доставки этого вектора в клетки-мишени 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 № 5,252,479; патенте США № 5,139,941; Международной заявке на патент № WO 94/13788 и Международной заявке на патент № WO 93/24641, полные описания которых включены здесь посредством ссылки.

Промотор, запускающий экспрессию дцРНК либо в ДНК-плазмиде, либо в вирусном векторе, описанных в этом изобретении, может быть эукариотическим промотором РНК-полимеразы I (например, промотором рибосомной РНК), РНК-полимеразы II (например, ранним промотором CMV или промотором актина или промотором U1 snRNA) или обычно промотором РНК-полимеразы III (например, промотором РНК U6 snRNA или 7SK РНК) или прокариотическим промотором; например, промотор T7, обеспечиваемый экспрессионной плазмидой, кодирует также РНК-полимеразу T7, необходимую для транскрипции от промотора T7. Этот промотор может также управлять экспрессией трансгена в поджелудочную железу (см., например, регуляторную последовательность инсулина для поджелудочной железы (Bucchini et al., 1986, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:2511-2515)).

Кроме того, экспрессия трансгена может точно регулироваться, например, с использованием индуцируемой регуляторной последовательности и экспрессионных систем, таких как регуляторная последовательность, которая чувствительна к некоторым физиологическим регуляторам, например, уровням циркуляции глюкозы или гормонам (Docherty et al., 1994, *FASEB J.* 8:20-24). Такие индуцируемые экспрессионные системы, подходящие для регуляции экспрессии трансгенов в клетках или в млекопитающих, включают в себя регуляцию эхдизоном, эстрогеном, прогестероном, тетрациклином, химическими индукторами димеризации и изопропил-бета-D1-тиогаляктопиранозидом (EPTG). Специалист с квалификацией в данной области будет способен выбрать подходящую регуляторную/промоторную последовательность на основе предполагаемого применения трансгена дцРНК.

Обычно рекомбинантные векторы, способные экспрессировать молекулы дцРНК, доставляются, как описано ниже, и продолжают существовать в клетках-мишенях. Альтернативно, могут быть использованы вирусные векторы, которые обеспечивают транзитную экспрессию молекул дцРНК. Такие векторы могут вводиться повторно в случае необходимости. После экспрессии, эти дцРНК связываются с РНК-мишенью и модулируют ее функцию или экспрессию. Доставка дцРНК-экспрессирующих векторов может быть системной, например, внутривенным или внутримышечным введением, введением в клетки-мишени, эксплантируемые из пациента, с последующим повторным введением в этого пациента, или любым другим способом, который позволяет введение в желаемую клетку-мишень.

Экспрессирующие дцРНК ДНК-плазмиды обычно трансфицируют в клетки-мишени в виде комплекса с катионоактивными липидными носителями (например, олигофектаминол) или носителями на основе некатионоактивного липида (например, Transit-ТКО™).

Множественные липидные трансфекции для дцРНК-опосредованных нокдаунов, поражающих различные участки единственного гена TTR или множественных генов TTR, на протяжении периода одной недели или более также рассматриваются этим изобретением. Успешное введение векторов в клетки-хозяева может подвергаться мониторингу с использованием различных известных способов. Например, транзитная трансфекция может сигнализироваться репортером, таким как флуоресцентный маркер, такой как зеленый флуоресцентный белок (GFP). Стабильная трансфекция клеток *ex vivo* может обеспечиваться с использованием маркеров, которые обеспечивает трансфицированная клетка, с устойчивостью к конкретным факторам окружающей среды (например, антибиотикам и лекарственным средствам), такой как устойчивость к гигромицину В.

TTR-специфические молекулы дцРНК могут быть также инсертированы в векторы и использованы в качестве векторов генной терапии для пациентов-людей. Векторы генной терапии могут доставляться субъекту, например, внутривенной инъекцией, локальным введением (см. Патент США № 5328470) или стереотаксической инъекцией (см., например, Chen et al. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:3054-3057). Фармацевтический препарат вектора генной терапии может включать в себя вектор генной терапии в приемлемом растворителе или может включать в себя матрикс медленного высвобождения, в который заделан носитель доставки гена. Альтернативно, когда вектор доставки полного гена может быть получен интактным из рекомбинантных клеток, например, ретровирусных клеток, этот фармацевтический препарат может включать в себя одну или несколько клеток, которые продуцируют эту систему доставки генов.

III. Фармацевтические композиции, содержащие дцРНК

В одном варианте осуществления, это изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие дцРНК, описанные здесь, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтическая композиция, содержащая дцРНК, применима для лечения заболевания или нарушения, ассоциированно с экспрессией или активностью гена TTR, например, патологических процессов, опосредованных экс-

прессией TTR. Такие фармацевтические композиции готовят на основе способа доставки. Одним примером являются композиции, которые готовят для системного введения посредством парентеральной доставки, например, внутривенной (IV) доставки. Другим примером являются композиции, которые готовят для прямой доставки в паренхиму головного мозга, например, инфузией в головной мозг, например, непрерывной нагнетательной инфузией.

Описанные здесь фармацевтические композиции вводят в дозах, достаточных для ингибирования экспрессии генов TTR.

Обычно, подходящая доза дцРНК будет находиться в диапазоне 0,01-200,0 миллиграммов на килограмм массы тела реципиента в день, обычно в диапазоне 1-50 мг на килограмм массы тела в день. Например, дцРНК может вводиться при 0,0059 мг/кг, 0,01 мг/кг, 0,0295 мг/кг, 0,05 мг/кг, 0,0590 мг/кг, 0,163 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,543 мг/кг, 0,590 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1 мг/кг, 1,1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,3 мг/кг, 1,4 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,628 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 5,0 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг или 50 мг/кг на однократную дозу.

В одном варианте осуществления, эта доза находится между 0,01 и 0,2 мг/кг. Например, дцРНК может вводиться в дозе 0,01 мг/кг, 0,02 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,04 мг/кг, 0,05 мг/кг, 0,06 мг/кг, 0,07 мг/кг, 0,08 мг/кг, 0,09 мг/кг, 0,10 мг/кг, 0,11 мг/кг, 0,12 мг/кг, 0,13 мг/кг, 0,14 мг/кг, 0,15 мг/кг, 0,16 мг/кг, 0,17 мг/кг, 0,18 мг/кг, 0,19 мг/кг или 0,20 мг/кг.

В одном варианте осуществления, эта доза находится в диапазоне 0,005 мг/кг - 1,628 мг/кг. Например, дцРНК может вводиться в дозе 0,0059 мг/кг, 0,0295 мг/кг, 0,0590 мг/кг, 0,163 мг/кг, 0,543 мг/кг, 0,5900 мг/кг или 1,628 мг/кг.

В одном варианте осуществления, эта доза находится в диапазоне 0,2 мг/кг - 1,5 мг/кг. Например, дцРНК может вводиться в дозе 0,2 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1 мг/кг, 1,1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,3 мг/кг, 1,4 мг/кг или 1,5 мг/кг.

Эта фармацевтическая композиция может вводиться один раз в день, или дцРНК может вводиться в виде двух, трех или более субдоз при подходящих интервалах на протяжении дня или даже с использованием непрерывной инфузии или доставки с использованием формы пролонгированного высвобождения. В этом случае дцРНК, содержащаяся в каждой субдозе, должна быть соответственно в меньшем количестве для достижения общей суточной дозы. Единица дозы может быть также компаундирована для доставки на протяжении нескольких дней, например, с использованием общепринятой формы пролонгированного высвобождения, которая обеспечивает поддерживаемое высвобождение дцРНК на протяжении периода нескольких дней. Готовые формы пролонгированного высвобождения хорошо известны в данной области и особенно применимы для доставки агентов в конкретном месте, так чтобы их можно было использовать с агентами данного изобретения. В этом варианте осуществления, унифицированная лекарственная форма содержит соответствующее множество суточных доз.

Действие однократной дозы на уровне TTR является продолжительным, 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 или с интервалами не более 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель.

Квалифицированному в данной области специалисту будет понятно, что некоторые факторы могут влиять на дозу и тайминг, необходимые для эффективного лечения субъекта, включающие в себя, но не ограничивающиеся ими, тяжесть заболевания или нарушения, предшествующее лечение, общее здоровье и/или возраст субъекта и другие присутствующие заболевания. Кроме того, лечение субъекта терапевтически эффективным количеством композиции может включать в себя однократный курс лечения или ряд курсов лечения. Оценивания эффективных доз и времени полужизни *in vivo* для отдельных дцРНК, рассматриваемых данным изобретением, могут быть выполнены с использованием общепринятых методологий или на основе тестирования *in vivo* с применением подходящей модели животного, как описано здесь в другом месте.

Успехи в области генетики мышей позволили создать ряд мышинных моделей для исследования различных заболеваний человека, таких как патологические процессы, опосредуемые экспрессией TTR, а также для определения терапевтически эффективной дозы. Подходящей мышинной моделью является, например, мышь, содержащая плазмиду, экспрессирующую TTR человека. Другой подходящей мышинной моделью является трансгенная мышь, несущая трансген, который экспрессирует TTR человека.

Данные, полученные из анализов культур клеток и исследований на животных, могут быть использованы в приготовлении диапазона доз для применения в людях. Доза композиций, описанных в этом изобретении, обычно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают в себя ED50 с малой токсичностью или с отсутствием токсичности. Доза может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого способа введения. Для любого соединения, используемого в описанных в данном изобретении способах, терапевтически эффективная доза может быть приближенно определена сначала из анализов культуры клеток. Доза может быть приготовлена с использованием моделей животных для получения диапазона циркулирующей в плазме концентрации этого соединения или, при необходимости, полипептидного продукта последовательности-мишени (например, получением уменьшенной концентрации этого полипептида), который включает в себя IC₅₀ (т.е. концентрацию тест-соединения, которая дает полумаксимальное ингибирование симпто-

мов), определенную в культуре клеток. Такая информация может быть использована для более точного определения доз, применимых в людях. Могут быть измерены уровни в плазме, например, с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Описанные в этом изобретении дцРНК могут вводиться в комбинации с другими известными агентами, эффективными в лечении патологических процессов, опосредуемых экспрессией гена-мишени. В любом случае, осуществляющий введение врач может корректировать количество и тайминг введения дцРНК на основании результатов, наблюдаемых с использованием стандартных измерений эффективности, известных в данной области или описанных здесь.

Введение

Данное изобретение включает в себя также фармацевтические композиции и готовые формы, которые включают в себя дцРНК-соединения, описанные в этом изобретении. Фармацевтические композиции данного изобретения могут вводиться различными способами в зависимости от того, является ли желательным местное или системное лечение, и от подлежащей обработке зоны. Введение может быть локальным, легочным, например, с использованием ингаляций или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе при помощи распылителя; интратрахеальным, интраназальным, эпидермальным и трансдермальным, пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает в себя внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутрибрюшинную или внутримышечную инъекцию или инфузию; или интракраниальное, например, внутривентрикулярное, внутриболоочечное или внутрижелудочковое введение.

Эти дцРНК могут доставляться таким образом, чтобы поражать конкретную ткань, такую как печень (например, гепатоциты печени).

Данное изобретение включает в себя фармацевтические композиции, которые могут доставляться инъекцией непосредственно в головной мозг. Эта инъекция может выполняться стереотаксической инъекцией в конкретный участок головного мозга (например, черное вещество, кору, гиппокамп, полосатое тело или бледный шар), или дцРНК может доставляться во множественные участки центральной нервной системы (например, во множественные участки головного мозга и/или в спинной мозг). дцРНК могут также доставляться в диффузные участки головного мозга (например, диффузной доставкой в кору головного мозга).

В одном варианте осуществления, дцРНК, поражающая ТТН, может доставляться посредством канюли или другого устройства доставки, имеющего один конец, имплантированный в ткань, например, головной мозг, например, черное вещество, кору, гиппокамп, полосатое тело, мозолистое тело или бледный шар головного мозга. Эта канюля может быть соединена с резервуаром композиции дцРНК. Поток или доставка может быть опосредована насосом, например, осмотическим насосом или мини-насосом, таким как насос Alzet (Durect, Cupertino, CA). В одном варианте осуществления, эти насос и резервуар имплантированы в зоне, удаленной от этой ткани, например, в брюшной полости, и доставка осуществляется посредством канала, идущего от насоса или резервуара к участку высвобождения. Инфузия композиции дцРНК в головной мозг может осуществляться на протяжении нескольких часов или в течение нескольких дней, например, в течение 1, 2, 3, 5 или 7 дней или более. Устройства для доставки в головной мозг описаны, например, в патентах США с номерами 6093180 и 5814014.

Фармацевтические композиции и готовые формы для локального введения могут включать в себя трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимыми или желательными общепринятые фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основы, загущающие агенты и т.п. Могут быть также применимы имеющие покрытия презервативы, перчатки и т.п. Подходящие локальные готовые формы включают в себя формы, в которых дцРНК, описанные в этом изобретении, находятся в смеси с агентом локальной доставки, таким как липиды, липосомы, жирные кислоты, эфиры жирных кислот, стероиды, хелатообразующие агенты и поверхностно-активные вещества. Подходящие липиды и липосомы включают в себя нейтральные (например, диолеилфосфатидилэтаноламин DOPE, димиристоилфосфатидилхолин DMPC, дистеароилфосфатидилхолин), отрицательные (например, димиристоилфосфатидилглицерин DMPG) и катионоактивные (например, диолеилтетраметиламинопропил DOTAP и диолеилфосфатидилэтаноламин DOTMA). дцРНК, описанные в этом изобретении, могут быть инкапсулированы в липосомах или могут образовывать комплексы с ними, в частности с катионоактивными липосомами. Альтернативно, дцРНК могут образовывать комплексы с липидами, в частности, с катионоактивными липидами. Подходящие жирные кислоты и эфиры включают в себя, но не ограничиваются ими, арахидоновую кислоту, олеиновую кислоту, эйкозановую кислоту, лауриновую кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, линолевую кислоту, дикапрат, трикапрат, моноолеин, дилаурин, глицерил-1-монокапрат, 1-додецилазациклогептан-2-он, акрилкарнитин, ацилхолин или C₁₋₁₀-алкиловый эфир (например, изопропилмирилат IPM), моноглицерат, диглицерид или их фармацевтически приемлемая соль. Готовые формы для локального введения описаны подробно в Патенте США № 6747 014, который включен здесь посредством ссылки.

Липосомные готовые формы

Имеются многие организованные структуры поверхностно-активных веществ, наряду с микро-

эмульсиями, которые были исследованы и использованы для приготовления лекарственных средств. Они включают в себя монослои, мицеллы, бислои и пузырьки (везикулы). Везикулы, такие как липосомы, привлекают большой интерес вследствие их специфичности и длительности действия, которые они предоставляют с точки зрения доставки лекарственных средств. В контексте данного изобретения, термин "липосома" обозначает везикулу (пузырек), состоящий из амфифильных липидов, аранжированных в сферический бислой или бислои.

Липосомы являются однослойными или многослойными пузырьками (везикулами), которые имеют мембрану, образованную из липофильного материала и водной внутренней части. Эта водная часть содержит подлежащую доставке композицию. Катионоактивные липосомы имеют то преимущество, что они способны сливаться с клеточной стенкой. Некатионоактивные липосомы, хотя они и неспособны эффективно сливаться с клеточной стенкой, поглощаются макрофагами *in vivo*.

Для прохождения интактной кожи млекопитающего, липидные пузырьки должны проходить через ряд тонких пор, каждая из которых имеет диаметр менее 50 нм, под влиянием подходящего трансдермального градиента. Таким образом, желательно использовать липосому, которая является высокодеформируемой и способна проходить через эти тонкие поры.

Следующие преимущества липосом включают в себя следующее: липосомы, полученные из природных фосфолипидов, являются биосовместимыми и биodeградируемыми; липосомы могут включать в себя широкий диапазон водорастворимых и растворимых в липидах лекарственных средств; липосомы могут защищать инкапсулированные лекарственные средства в их внутренних компартментах от метаболизма и деградации (Rosoff, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245). Важными условиями в приготовлении липосомных готовых форм являются заряд липидной поверхности, размер пузырьков и водный объем липосом.

Липосомы применимы для транспорта и доставки активных ингредиентов к участку действия. Поскольку липосомная мембрана является структурно сходной с биологическими мембранами, при нанесении липосом на ткань, липосомы начинают сливаться с клеточными мембранами, и по мере прогрессирования слияния липосомы и клетки, содержимое липосомы опустошается в эту клетку, где может действовать активный агент.

Липосомные готовые формы были центром интенсивного исследования в качестве способа доставки для многих лекарственных средств. Существует растущее доказательство того, что для локального применения липосомы предоставляют несколько преимуществ над другими готовыми формами. Такие преимущества включают в себя уменьшенные побочные действия, связанные с высокой системной абсорбцией вводимого лекарственного средства, увеличенное накапливание введенного лекарственного средства в желаемой мишени и способность к введению большого разнообразия лекарственных средств, как гидрофильных, так и гидрофобных, в кожу.

Несколько сообщений подробно описали способность липосом к доставке агентов, в том числе ДНК с высокой молекулярной массой, в кожу. В кожу вводили соединения, включающие в себя анальгезирующие вещества, антитела, гормоны и ДНК с высокой молекулярной массой. Большинство применений приводили к достижению верхнего эпидермиса.

Липосомы подразделяются на два широких класса. Катионоактивные липосомы являются положительно заряженными липосомами, которые взаимодействуют с отрицательно заряженными молекулами ДНК с образованием стабильного комплекса. Положительно заряженный комплекс ДНК/липосома связывается с отрицательно заряженной клеточной поверхностью и интернализуется в эндосоме. Вследствие кислого pH в этой эндосоме, эти липосомы разрываются с высвобождением их содержимого в цитоплазму клетки (Wang et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987, 147, 980-985).

Липосомы, которые являются pH-чувствительными или отрицательно заряженными, захватывают скорее ДНК, чем комплекс с ней. Поскольку как ДНК, так и липид являются сходным образом заряженными, происходит скорее отталкивание, чем образование комплекса. Тем не менее, некоторая часть ДНК захватывается в водной внутренней части этих липосом. pH-чувствительные липосомы использовали для доставки ДНК, кодирующей ген тимидинкиназы к монослоям клеток в культуре. Экспрессию этого экзогенного гена детектировали в клетках-мишенях (Zhou et al, *Journal of Controlled Release*, 1992, 19, 269-274).

Основной тип липосомной композиции включает в себя фосфолипиды, другие чем природно производимый фосфатидилхолин. Нейтральные липосомные композиции могут быть, например, образованы из димиристоилфосфатидилхолина (DMPC) или дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC). Аниогенные липосомные композиции обычно образуются из димиристоилфосфатидилглицерина, тогда как аниогенные вызывающие слияние (фузогенные) липосомы образуются прежде всего из диолеилфосфатидилэтанолхолина (DOPE). Другой тип липосомной композиции образуется из фосфатидилхолина (PC), такого как, например, PC сои и PC яйца. Другой тип образуется из смесей фосфолипида и/или фосфатидилхолина и/или холестерина.

Несколько исследований оценивали локальную доставку липосомных готовых форм лекарственных средств в кожу. Нанесение липосом, содержащих интерферон, на кожу морской свинки приводила к уменьшению кожных язв, вызываемых герпес-вирусом, тогда как доставка интерферона посредством

другого способа (например, в виде раствора или в виде эмульсии) была неэффективной (Weiner et al, *Journal of Drug Targeting*, 1992, 2, 405-410). Кроме того, дополнительное исследование тестировало эффективность интерферона, вводимого в виде части липосомной готовой формы, относительно введения интерферона с использованием водной системы, и был сделан вывод, что эта липосомная готовая форма была лучшей, чем водное введение (du Plessis et al. , *Antiviral Research*, 1992, 18, 259-265).

Неионные липосомные системы также испытывались для определения их применимости в доставке лекарственных средств в кожу, в частности, системы, содержащие неионогенное поверхностно-активное вещество и холестерин. Неионогенные липосомные готовые формы, содержащие Novasome™ I (глицерилдистеарат/холестерин/простой стеариловый эфир полиоксиэтилена-10 и Novasome™ II (глицерилдистеарат/холестерин/простой стеариловый эфир полиоксиэтилена-10) использовали для доставки циклоспорина-А в дерму кожи мыши. 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. ScL, 1994, 4, 6, 466).

Липосомы включают в себя также "стерически стабилизированные" липосомы, этот термин относится в данном контексте к липосомам, содержащим один или несколько специализированных липидов, которые при включении в липосомы, приводят к увеличенному периоду полужизни в кровотоке относительно липосом, лишенных таких специализированных липидов. Примерами стерически стабилизированных липосом являются липосомы, в которых часть образующей пузырьки липидной части липосомы (А) содержит один или несколько гликолипидов, таких как моносиалоганглиозид G_{M1} , или (В) дериватизована одним или несколькими гидрофильными полимерами, такими как полиэтиленгликоль (ПЭГ). Хотя и без связывания с какой-либо конкретной теорией, в данной области считается, что по меньшей мере для стерически стабилизированных липосом, содержащих ганглиозиды, сфингомиелин или ПЭГ-дериватизованные липиды, увеличенный период полужизни в кровотоке этих стерически стабилизированных липосом происходит вследствие уменьшенного поглощения в клетки ретикулоэндотелиальной системы (RES) (Allen et al, *FEBS Letters*, 1987, 223, 42; Wu et al, *Cancer Research*, 1993, 53, 3765).

В данной области известны различные липосомы, содержащие один или несколько гликолипидов. Parahadjopoulos et al (*Ann. N.Y. Acad. Sci*, 1987, 507, 64) сообщал о способности моносиалоганглиозида G_{M1} , сульфата галактоцереброзида и фосфатидилинозита улучшать периоды полужизни липосом в крови. Эти открытия были изложены Gabizon et al. (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988, 85, 6949). Патент США № 4837028 и WO 88/04924, оба, выданные Allen et al., описывают липосомы, содержащие (1) сфингомиелин и (2) ганглиозид G_{M1} или сульфатный эфир галактоцереброзида. Патент США № 5543152 (Webb et al.) описывает липосомы, содержащие сфингомиелин. Липосомы, содержащие 1,2-sn-димиристоилфосфатидилхолин, описаны в WO 97/13499 (Lim et al).

Многие липосомы, содержащие липиды, дериватизованные одним или несколькими гидрофильными полимерами, и способы их получения известны в данной области. Sunamoto et al. (*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1980, 53, 2778) описывали липосомы, содержащие неионогенное поверхностно-активное вещество, $2C_{1215G}$, которое содержит ПЭГ-часть. Pium et al. (*FEBS Lett.*, 1984, 167, 79) отмечал, что гидрофильное покрытие частиц из полистирола полимерными гликолями приводит к значимо увеличенному периоду полужизни в крови. Синтетические фосфолипиды, модифицированные присоединением карбоксильных групп полиалкиленгликолей (например, ПЭГ), описаны Sears (патенты США с номерами 4,426,330 and 4,534,899). Klibanov et al. (*FEBS Lett.*, 1990, 268, 235) описывал эксперименты, демонстрирующие, что липосомы, содержащие фосфатилэтанолламин (PE), дериватизованный ПЭГ или ПЭГ-стеаратом, имели значимые увеличения периодов полужизни в кровотоке. Blume et al. (*Biochimica et Biophysica Acta*, 1990, 1029, 91) распространили такие наблюдения на другие ПЭГ-дериватизованные фосфолипиды, например, DSPE-PEG, образованный из объединения дистеароилфосфатидилэтанолламина (DSPE) и ПЭГ. Липосомы, имеющие ковалентно связанные ПЭГ-части на их наружной поверхности, описаны в Европейском патенте № EP 0445131 B1 и WO 90/04384, выданном Fisher. Липосомные композиции, содержащие 1-20 мол.% PE, дериватизованные ПЭГ, и способы их применения, описаны Woodle et al. (патенты США с номерами 5013556 и 5356633) и Martin et al. (патент США с номером 5213804 и Европейский патент № EP 0496813 B1). Липосомы, содержащие ряд других конъюгатов липид-полимер, описаны в WO 91/05545 и Патенте США № 5225212 (оба, выданные Martin et al) и в WO 94/20073 (Zalipsky et al.). Липосомы, содержащие ПЭГ-модифицированные церамид-липиды, описаны в WO 96/10391 (Choi et al). Патент США № 5540935 (Miyazaki et al.) и Патент США № 5556948 (Tagawa et al.) описывают ПЭГ-содержащие липосомы, которые могут быть дополнительно дериватизованы функциональными частями на их поверхностях.

В данной области известен ряд липосом, содержащих нуклеиновые кислоты. WO 96/4 00 62, выданный Thierry et al. , описывает способы инкапсулирования высокомолекулярных нуклеиновых кислот в липосомах. Патент США № 52 64221, выданный Tagawa et al., описывает белок-связанные липосомы и доказывает, что содержимое таких липосом может включать в себя дцРНК. Патент США № 5665710, выданный Rahman et al., описывает некоторые способы инкапсулирования олигодезоксинуклеотидов в липосомах. WO 97/04787, выданный Love et al. , описывает липосомы, содержащие дцРНК, нацеленные

на ген гаf.

Трансферсомы являются еще одним типом липосом и представляют собой высокодеформируемые липидные агрегаты, которые являются привлекательными кандидатами для носителей доставки лекарственных средств. Трансферсомы могут быть описаны как липидные капельки, которые являются настолько высокодеформируемыми, что они способны легко проникать через поры, которые являются меньше, чем эта капелька. Трансферсомы являются адаптируемыми к среде, в которой их используют, например, они являются самооптимизирующимися (адаптивными к форме пор в коже), саморепарирующимися, часто достигающими их мишени без фрагментации и часто самозагружающимися. Для получения трансферсом можно добавлять активаторы краев поверхности, обычно поверхностно-активные вещества, к стандартной липосомной композиции. Трансферсомы использовали для доставки сывороточного альбумина в кожу. Было показано, что опосредуемая трансферсомами доставка сывороточного альбумина является эффективной в виде подкожной инъекции раствора, содержащего сывороточный альбумин.

Сурфактанты (поверхностно активные вещества) находят широкое применение в таких готовых формах, как эмульсии (в том числе микроэмульсии) и липосомы. Наиболее обычным способом классификации и ранжирования свойств многих различных типов поверхностно-активных веществ, как природных, так и синтетических, является применение гидрофильного/липофильного баланса (HLB). Природа гидрофильной группы (также известной как "головка") обеспечивает наиболее полезное свойство для классификации различных поверхностно-активных веществ, используемых в готовых формах (Rieger, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

Если молекула поверхностно-активного вещества является неионизированной, она классифицируется как неионогенное поверхностно-активное вещество. Неионогенные поверхностно-активные вещества находят широкое применение в фармацевтических и косметических продуктах и применимы в широком диапазоне величин pH. Обычно их величины HLB находятся в диапазоне 2-18 в зависимости от их структуры. Неионогенные поверхностно-активные вещества включают в себя неионогенные сложные эфиры, такие как сложные эфиры этиленгликоля, эфиры пропиленгликоля, глицероловые эфиры, полиглицероловые эфиры, эфиры сорбитана, эфиры сахарозы и этоксилированные сложные эфиры. Неионогенные алканоламиды и простые эфиры, такие как этоксилаты жирных спиртов, пропоксилитированные спирты и этоксилированные/пропоксилитированные блоксополимеры, также включены в этот класс. Полиоксиэтиленовые поверхностно-активные вещества являются наиболее популярными членами класса неионогенных поверхностно-активных веществ.

Если молекула поверхностно-активного вещества несет отрицательный заряд при ее растворении или диспергировании в воде, это поверхностно-активное вещество классифицируется как анионогенное поверхностно-активное вещество. Анионогенные поверхностно-активные вещества включают в себя карбоксилаты, такие как мыла, ациллактилаты, ациламины аминокислот, эфиры серной кислоты, такие как алкилсульфаты и этоксилированные алкилсульфаты, сульфонаты, такие как алкилбензолсульфонаты, ацилизетионаты, ацилтаураты и сульфосукцинаты, и фосфаты. Наиболее важными членами класса анионогенных поверхностно-активных веществ являются алкилсульфаты и мыла.

Если молекула поверхностно-активного вещества несет положительный заряд при ее растворении или диспергировании в воде, это поверхностно-активное вещество классифицируется как катионогенное поверхностно-активное вещество. Катионогенные поверхностно-активные вещества включают в себя соли четвертичного аммония и этоксилированные амины. Соли четвертичного аммония являются наиболее используемыми членами этого класса.

Если молекула поверхностно-активного вещества способна нести или положительный, или отрицательный заряд, это поверхностно-активное вещество классифицируется как амфотерное поверхностно-активное вещество. Амфотерные поверхностно-активные вещества включают в себя производные акриловой кислоты, замещенные алкиламины, N-алкилбетаины и фосфатиды.

Применение поверхностно-активных веществ в лекарственных продуктах, готовых формах и в эмульсиях обсуждается в обзоре (Rieger, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

Частицы нуклеиновая кислота-липид

В одном варианте осуществления, описанная в этом изобретении дцПНК TTR полностью инкапсулирована в липидной готовой форме, например, с образованием SPLP, pSPLP, SNALP или другой частицы нуклеиновая кислота-липид. В данном контексте, термин "SNALP" относится к стабильной частице нуклеиновая кислота-липид, включающей в себя SPLP. В данном контексте, термин "SPLP" относится к частице нуклеиновая кислота-липид, содержащей плазмидную ДНК, инкапсулированную в липидном пузырьке. SNALP и SPLP обычно содержат катионоактивный липид, некаатионоактивный липид и липид, который препятствует агрегации этой частицы (например, конъюгата ПЭГ-липид). SNALP и SPLP чрезвычайно полезны для системных применений, так как они проявляют увеличенные периоды полужизни в кровотоке после внутривенной (i.v.) инъекции и накапливаются в дистальных участках (например, в местах, физически отделенных от места введения). SPLP включают в себя "pSPLP," которые включают в себя инкапсулированный комплекс конденсирующий агент-нуклеиновая кислота, представленный в Публикации PCT № WO 00/03683. Частицы данного изобретения обычно имеют средний диаметр при-

близительно 50 нм - приблизительно 150 нм, более часто приблизительно 60 нм - приблизительно 130 нм, более часто приблизительно 70 нм - приблизительно 110 нм, наиболее часто приблизительно 70 нм - приблизительно 90 нм, и являются по существу нетоксичными. Кроме того, когда эти нуклеиновые кислоты присутствуют в частицах нуклеиновая кислота-липид данного изобретения, являются устойчивыми в водном растворе к деградации нуклеазой. Частицы нуклеиновая кислота-липид и способы их получения описаны, например, в патентах США с номерами 5,976,567; 5,981,501; 6,534,484; 6,586,410; 6,815,432; и Публикации РСТ № WO 96/40964.

В одном варианте осуществления, отношение липид-лекарственное средство (отношение масса/масса) (например, отношение липида к дцРНК) 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.

Катионоактивным липидом может быть, например, N,N-диолеил-N,N-диметиламмонийхлорид (DODAC), N,N-дистеарил-N,N-диметиламмонийбромид (DDAB), N-(1-(2,3-диолеилокси)пропил)-N,N,N-триметиламмонийхлорид (DOTAP), N-(1-(2,3-диолеилокси)пропил)-N,N,N-триметиламмонийхлорид (DOTMA), N,N-диметил-2,3-диолеилоксипропиламин (DODMA), 1,2-дидиолеилокси-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA), 1,2-дидиолеилокси-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA), 1,2-дидиолеилкарбамоилокси-3-диметиламинопропан (DLin-C-DAP), 1,2-дидиолеилокси-3-(диметиламино)ацеоксипропан (DLin-DAC), 1,2-дидиолеилокси-3-морфолинопропан (DLin-MA), 1,2-дидиолеил-3-диметиламинопропан (DLinDAP), 1,2-дидиолеилтио-3-диметиламинопропан (DLin-S-DMA), 1-линолеил-2-линолеилокси-3-диметиламинопропан (DLin-2-DMAP), хлоридная соль 1,2-дидиолеилокси-3-триметиламинопропана (DLin-TMA.Cl), хлоридная соль 1,2-дидиолеил-3-триметиламинопропана (DLin-TAP.Cl), 1,2-дидиолеилокси-3-(N-метилпиперазино)пропан (DLin-MPZ) или 3-(N,N-дидиолеиламино)-1,2-пропандиол (DLinAP), 3-(N,N-диолеиламино)-1,2-пропандиол (DOAP), 1,2-дидиолеилокси-3-(2-N,N-диметиламино)этоксипропан (DLin-EG-DMA), 1,2-дидиолеилокси-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA), 2,2-дидиолеил-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)этилазандиил)дидодекан-2-ол (Tech G1) или их смесь. Этот катионоактивный липид может содержать от приблизительно 20 мол.% до приблизительно 50 мол.% или приблизительно 40 мол.% общего содержания липида, присутствующего в этой частице.

В другом варианте осуществления, соединение 2,2-дидиолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан может быть использовано для получения наночастиц липид-siRNA. Синтез 2,2-дидиолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолана описан в Предварительной заявке на патент США с номером 61/107,998, поданной 23 октября 2008 года, которая включена здесь посредством ссылки.

В одном варианте осуществления, частица липид-siRNA включает в себя 40% 2,2-дидиолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан: 10% DSPC: 40% холестерин: 10% PEG-C-DMG (мол.%) с размером частицы $63,0 \pm 20$ нм и отношением 0,027 siRNA/липид.

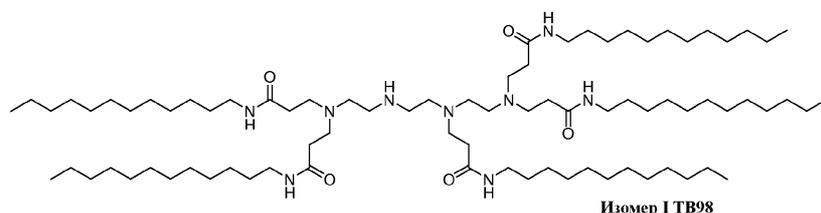
Некатионоактивный липид может быть анионоактивным липидом или нейтральным липидом, включающим в себя, но не ограничивающимся ими, дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), диолеилфосфатидилхолин (DOPC), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), диолеилфосфатидилглицерин (DOPG), дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG), диолеилфосфатидилэтаноламин (DOPE), пальмитоилолеилфосфатидилхолин (POPC), пальмитоилолеилфосфатидилэтаноламин (POPE), диолеилфосфатидилэтаноламин-4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилат диолеилфосфатидилэтаноламина (DOPE-mal), дипальмитоилфосфатидилэтаноламин (DPPE), димиристоилфосфатидилэтаноламин (DMPE), дистеароилфосфатидилэтаноламин (DSPE), 16-О-монометил PE, 16-О-диметил PE, 18-1-транс PE, 1-стеароил-2-олеилфосфатидилэтаноламин (SOPE), холестерин или их смесь. Этот некатионоактивный липид может составлять от приблизительно 5 мол.% до приблизительно 90 мол.%, приблизительно 10 мол.% или приблизительно 58 мол.%, если включен холестерин, общего содержания липида, присутствующего в этой частице.

Конъюгированным липидом, который ингибирует агрегацию частиц, может быть, например, полиэтиленгликоль (PEG)-липид, в том числе, без ограничения, PEG-диацилглицерин (DAG), PEG-диалкилоксипропил (DAA), PEG-фосфолипид, PEG-церамид (Cer) или их смесь. Конъюгатом PEG-DAA может быть, например, PEG-дилаурилоксипропил (C₁₂), PEG-димиристилоксипропил (C₁₄), PEG-дипальмитилоксипропил (C₁₆) или PEG-дистеарилоксипропил (C₁₈). Конъюгированный липид, который предотвращает агрегацию частиц, может составлять от 0 мол.% до приблизительно 20 мол.% или приблизительно 2 мол.% общего содержания липида, присутствующего в этой частице.

В некоторых вариантах осуществления, частица нуклеиновая кислота-липид дополнительно включает в себя холестерин в количестве, например, приблизительно 10 мол.% - приблизительно 60 мол.% или приблизительно 48 мол.% общего содержания липида в этой частице.

LNP01

В одном варианте осуществления, липидоид ND984HC1 (MW 1487) (формула 1), холестерин (Sigma-Aldrich) и PEG-Церамид C16 (Avanti Polar Lipids) могут быть использованы для приготовления наночастиц липид-siRNA (т.е., частиц LNP01). Исходные растворы каждого из них в этаноле могут быть получены следующим образом: ND98, 133 мг/мл; Холестерин, 25 мг/мл, PEG-Церамид C16, 100 мг/мл. Затем эти исходные растворы ND98, Холестерина и PEG-Церамида C16 могут быть объединены, например, в молярном соотношении 42:48:10. Этот объединенный раствор липидов может быть смешан с водной siRNA (например, в ацетате натрия с pH 5), так что конечная концентрация этанола равна приблизительно 35-45% и конечная концентрация ацетата натрия равна приблизительно 100-300 мМ. Наночастицы липид-siRNA обычно образуются самопроизвольно после смешивания. В зависимости от желаемого распределения размеров частиц, полученная смесь наночастиц может быть экструдирована через поликарбонатную мембрану (например, с заданным пределом 100 нм) с использованием, например, термобаррельного экструдера, такого как Lipex Extruder (Northern Lipids, Inc). В некоторых случаях, эта стадия экструзии может быть опущена. Удаление этанола и одновременная замена буфера может выполняться, например, диализом или фильтрованием с тангенциальным потоком. Буфер может быть заменен, например, забуференным фосфатом солевым раствором (ЗФР) при приблизительно pH 7, например, приблизительно pH 6,9, приблизительно pH 7,0, приблизительно pH 7,1, приблизительно pH 7,2, приблизительно pH 7,3 или приблизительно pH 7,4.



Формула 1

Готовые формы LNP01 описаны, например, в Публикации Международной заявки на патент № WO 2008/042973, включенной здесь посредством ссылки.

Другие примерные готовые формы липид-siRNA являются следующими:

	Катионоактивный липид	Конъюгат катионоактивный липид/не-катионоактивный липид/холестерин/PEG-липид Отношение липид:siRNA	Процесс
SNALP	1,2-дидиоленил-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/Холестерин/PEG-cDMA (57,1/7,1/34,4/1,4) липид siRNA ~ 7:1	
SNALP-XTS	2,2-дидиолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DPPC/Холестерин/PEG-cDMA (57,1/7,1/34,4/1,4) липид siRNA ~ 7:1	
LNP05	2,2-дидиолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DSPC/Холестерин/PEG-DMG (57,5/7,5/31,5/3,5) липид siRNA ~ 6:1	Экструзия
LNP06	2,2-дидиолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DSPC/Холестерин/PEG-DMG (57,5/7,5/31,5/3,5) липид siRNA ~ 11:1	Экструзия
LNP07	2,2-дидиолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DSPC/Холестерин/PEG-DMG (60/7,5/31,5/1,5) липид siRNA ~ 6:1	Совмещенное смешивание

LNP08	2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DSPC/Холестерин/PEG-DMG (60/7,5/31/1,5) липид siRNA ~ 11:1	Совмещенное смешивание
LNP09	2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DSPC/Холестерин/PEG-DMG (50/10/38,5/1,5) липид siRNA ~ 10:1	
LNP10	(3aR, 5s, 6aS)-N,N-диметил-2,2-ди((9Z,12Z)-октадека-9,12-диенил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-5-амин (ALN100)	ALN100/DSPC/Холестерин/PEG-DMG (50/10/38,5/1,5) липид siRNA ~ 10:1	Совмещенное смешивание
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	Совмещенное смешивание
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-(2-гидроксидодецил)амино)этил)(2-гидроксидодецил)амино)этил)пиперазин-1-ил)этилазанедил)дидодекан-2-ол (Tech G1)	Tech G1/DSPC/Холестерин/PEG-DMG (50/10/38,5/1,5) липид siRNA ~ 10:1	Совмещенное смешивание

Готовые формы LNP09 и ХТС-содержащие готовые формы описаны, например, в Предварительной заявке на патент США с порядковым номером 61/239686, поданной 2 сентября 2009 года, включенной здесь посредством ссылки. Готовые формы LNP11 MC3-содержащие готовые формы описаны, например, в Предварительной заявке на патент США с порядковым номером 61/244834, поданной 22 сентября 2009 года, включенной здесь посредством ссылки.

Готовые формы, полученные стандартным или не предусматривающим экструзию способом, могут быть охарактеризованы сходным образом. Например, готовые формы обычно характеризуют посредством визуального исследования. Они должны быть беловатыми полупрозрачными растворами, не содержащими агрегатов или осадка. Размер частиц и распределение размеров частиц могут быть измерены по светорассеянию с использованием, например, Malvern Zetasizer Nano ZS (Malvern, USA). Частицы должны иметь размер приблизительно 20-300 нм, например, 40-100 нм. Распределение размеров частиц должно быть унимодальным. Общую концентрацию siRNA в готовой форме, а также в захваченной фракции оценивают приблизительно с использованием анализа вытеснения красителя. Проба приготовленной siRNA может инкубироваться с РНК-связывающим красителем, таким как Ribogreen (Molecular Probes) в присутствии или в отсутствие разрушающего готовую форму сурфактанта, например, 0,5% Тритона-X100. Тотальная siRNA в этой готовой форме может быть определена по сигналу из этой пробы, содержащей сурфактант, относительно калибровочной кривой. Захваченную фракцию определяют вычитанием содержания "свободной" siRNA (измеренного по этому сигналу в отсутствие сурфактанта) из содержания тотальной siRNA. Процент захваченной siRNA обычно равен >85%. Для готовой формы SNALP, размер частиц равен 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. Подходящим диапазоном является обычно приблизительно по меньшей мере 50 нм - приблизительно по меньшей мере 110 нм, приблизительно по меньшей мере 60 нм - приблизительно по меньшей мере 100 нм или приблизительно по меньшей мере 80 нм - приблизительно по меньшей мере 90 нм.

Композиции и готовые формы для перорального введения включают в себя порошки или гранулы, микрочастицы, наночастицы, суспензии или растворы в водных или неводных средах, капсулы, гелевые капсулы, подушечки, таблетки или минитаблетки. Могут быть желательными загустители, ароматизирующие агенты, разбавители, эмульгаторы, диспергирующие добавки или связывающие агенты. В некоторых вариантах осуществления, пероральными готовыми формами являются формы, в которых siRNA, описанные в этом изобретении, вводят вместе с одним или несколькими усилителями проникновения, поверхностно-активными веществами (сурфактантами) и хелаторами. Подходящие поверхностно-активные вещества включают в себя жирные кислоты и/или их эфиры и соли, желчные кислоты и/или из соли. Подходящие желчные кислоты/соли включают в себя хенодезоксихолевую кислоту (CDCA) и урсодезоксиходезоксихолевую кислоту (UDCA), холевую кислоту, дегидрохолевую кислоту, дезоксихолевую кислоту, глюхолевую кислоту, глихолевую кислоту, гликодезоксихолевую кислоту, таурохолевую кислоту, тауродезоксихолевую кислоту, натрий-тауро-24,25-дигидрофузидат и натрий-гликодигидрофузидат.

Подходящие жирные кислоты включают в себя 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, соль натрия). В некоторых вариантах осуществления, используют комбинации усилителей проникновения, например, жирные кислоты/соли в комбинации с желчными кислотами/солями. Одной примерной комбинацией является натриевая соль лауриновой кислоты, каприновая кислота и UDCA. Дополнительные усилители проникновения включают в себя лауриловый эфир полиоксиэтилена-9, цетиловый эфир полиоксиэтилена-20. дцРНК, описанная в этом изобретении, может доставляться перорально, в гранулярной форме, включающей в себя распыленные высушенные частицы, или в комплексе для образования микроили наночастиц. Образующие комплексы дцРНК агенты включают в себя полиаминокислоты; полиимины; полиакрилаты; полиалкилакрилаты; полиоксетаны; полиалкилцианоакрилаты; катионизированные желатины, альбумины, крахмалы, акрилаты, полиэтиленгликоли (ПЭГ) и крахмалы; полиалкилцианоакрилаты; ДЭАЭ-derivатизованные полиимины, пуллуланы, целлюлозы и крахмалы. Подходящие комплексообразующие агенты включают в себя хитозан, N-триметилхитозан, поли-L-лизин, полигистидин, полиорнитин, полиспермины, протамин, поливинилпиридин, полигидроксиэтиламинометилэтилен Р Р(TDAE), полиаминоэтилен (например, п-амино), поли(метилцианоакрилат), поли(этилцианоакрилат), поли(бутилцианоакрилат), поли(изобутилцианоакрилат), поли(изогексилцианоакрилат), ДЭАЭ-метакрилат, ДЭАЭ-гексилакрилат, ДЭАЭ-акриламид, ДЭАЭ-альбумин и ДЭАЭ-декстран, полиметилакрилат, полигексилакрилат, поли(D,L-молочную кислоту), поли(сополимер DL-молочной и гликолевой кислот (PLGA), альгинат и полиэтиленгликоль (PEG). Пероральные готовые формы для дцРНК и их приготовление описаны подробно в Патенте США № 6887906, Публикации США № 20030027780, и Патенте США № 6747 014, каждый из которых включен здесь посредством ссылки.

Композиции и готовые формы для парентерального, интрапаренхимного (в головной мозг), внутриоболочечного, внутрижелудочкового или внутривенного введения могут включать в себя стерильные водные растворы, которые могут содержать буферы, разбавители и другие подходящие добавки, такие как, но не ограничивающиеся ими, усилители проникновения, соединения-носители и другие фармацевтически приемлемые носители или эксципиенты.

Фармацевтические композиции данного изобретения включают в себя, но не ограничиваются ими, растворы, эмульсии и содержащие липосомы готовые формы. Эти композиции могут быть созданы из различных компонентов, которые включают в себя, но не ограничиваются ими, предварительно приготовленные жидкости, самоэмульгирующиеся твердые вещества и самоэмульгирующиеся полутвердые вещества. Особенно предпочтительными являются готовые формы, которые нацелены на печень, при лечении нарушений печени, таких как рак печени.

Фармацевтические готовые формы данного изобретения, которые могут удобным образом предоставляться в стандартной лекарственной форме, могут быть приготовлены в соответствии с общепринятыми способами, хорошо известными в фармацевтической промышленности. Такие способы включают в себя стадию приведения в контакт активных ингредиентов с фармацевтическим носителем (фармацевтическими носителями) или эксципиентом (эксципиентами). Обычно эти готовые формы готовят однородным и тонким приведением в контакт активных ингредиентов с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или теми, и другими, с последующим формованием этого продукта, если необходимо.

Композиции данного изобретения могут быть приготовлены в виде любой из многих лекарственных форм, таких как, но не ограничивающихся ими, таблетки, капсулы, гелевые капсулы, жидкие сиропы, мягкие гели, суппозитории и клизмы. Композиции данного изобретения могут быть также приготовлены в виде суспензий в водных, неводных или смешанных средах. Водные суспензии могут дополнительно содержать вещества, которые увеличивают вязкость этой суспензии, включающие в себя, например, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, сорбит и/или декстран. Эта суспензия может также содержать стабилизаторы.

Эмульсии

Композиции данного изобретения могут быть получены и приготовлены в виде эмульсий. Эмульсии являются обычно гетерогенными системами одной жидкости, диспергированной в другой в форме капелек, обычно превышающих 0,1 мкм в диаметре (Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199; Rosoff, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245; Block in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.)/ 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335; Higuchi et al., in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301). Эмульсии являются часто двухфазными системами, содержащими две не смешивающиеся жидкие фазы, тонко смешанные и диспергированные друг с другом. Обычно, эмульсии могут быть или эмульсиями типа вода-в-масле (в/м) , или эмульсиями типа масло-в-воде (м/в). Когда водная фаза мелко разделена и диспергирована в виде мельчайших капелек в объемную масляную фазу, полученную композицию называют эмульсией вода-в-масле (в/м). Альтернативно, когда масляная фаза мелко разделена и диспергирована в виде мельчайших капелек в объемную водную фазу, полученную композицию называют эмульсией масло-в-воде (м/в). Эмульсии могут содержать дополнительные компоненты, наряду с диспергированными фазами, и активное лекарственное средство, которое может при-

существовать в виде раствора или в водной фазе, или в масляной фазе, или может само быть отдельной фазой. Если необходимо, фармацевтические эксципиенты, такие как эмульгаторы, стабилизаторы, красители и антиоксиданты, могут также присутствовать в эмульсиях. Фармацевтические эмульсии могут быть также множественными эмульсиями, которые содержат более двух фаз, например, в случае эмульсий масло-в-воде-в-масле (м/в/м) и вода-в-масле-в-воде (в/м/в). Такие комплексные готовые формы часто обеспечивают определенные преимущества, которые не обеспечивают простые бинарные (двойные) эмульсии. Множественные эмульсии, в которых индивидуальные капельки масла м/в-эмульсии заключают в себя малые капельки воды, составляют в/м/в-эмульсию. Подобным образом, система капелек масла, заключенных в глобулы воды, стабилизированных в масляной непрерывной фазе, обеспечивают эмульсию м/в/м.

Эмульсии характеризуются низкой термодинамической стабильностью или отсутствием термодинамической стабильности. Часто диспергированная или прерывистая фаза эмульсии хорошо диспергируется в наружную или непрерывную фазу и сохраняется в этой форме посредством эмульгаторов или вязкости этой готовой формы. Любая из этих фаз эмульсии может быть полутвердым или твердым веществом, как в случае основ и кремов мазей эмульсионного типа. Другие способы стабилизации эмульсий влекут за собой применение эмульгаторов, которые могут быть включены в любую фазу этой эмульсии. Другие средства стабилизации эмульсий влекут за собой применение эмульгаторов, которые могут быть включены в любую фазу этой эмульсии. Эмульгаторы могут быть в общих чертах классифицированы на четыре категории: синтетические сурфактанты (поверхностно-активные вещества), природно-встречающиеся эмульгаторы, абсорбционные основы и тонкоизмельченные твердые вещества. (Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199).

Синтетические сурфактанты, также известные как поверхностно-активные вещества, нашли широкую применимость в приготовлении эмульсий и обсуждались в виде обзоров в литературе (Rieger, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285; Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volume 1, p. 199). Сурфактанты являются обычно амфифильными и содержат гидрофильную и гидрофобную часть. Отношение гидрофильной природы к гидрофобной природе сурфактанта было названо гидрофильным/липофильным балансом (HLB), и оно является ценным инструментом в классификации и выборе сурфактантов в приготовлении готовых форм. Сурфактанты могут быть классифицированы в различные классы на основе природы гидрофильной группы: неионогенные, анионогенные, катионогенные и амфотерные (Rieger, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285).

Природно встречающиеся эмульгаторы, используемые в эмульсионных готовых формах, включают в себя ланолин, пчелиный воск, фосфатиды, лецитин и аравийскую камедь. Абсорбционные основы обладают гидрофильными свойствами, так что они могут впитывать воду с образованием в/м-эмульсий с сохранением все еще их полутвердой консистенции, например, в случае безводного ланолина и гидрофильного вазелина. Тонкоизмельченные твердые вещества также использовали в качестве хороших эмульгаторов, особенно в комбинации с сурфактантами и в вязких препаратах. Они включают в себя полярные неорганические твердые вещества, такие как гидроксиды тяжелых металлов, ненабухаемые глины, такие как бентонит, аттапульгит, гекторит, каолин, монтомориллонит, коллоидный силикат алюминия и коллоидный силикат магния-алюминия, пигменты и неполярные твердые вещества, такие как углерод или глицерилтристеарат.

Большое разнообразие неэмульгирующих веществ также включают в эмульсионные готовые формы, и они вносят вклад в свойства эмульсий. Они включают в себя жиры, масла, воски и антиоксиданты (Block, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335; Idson, in *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 в себя природно-встречающиеся камеди и синтетические полимеры, такие как полисахариды (например, аравийская камедь, агар, альгиновая кислота, каррагенан, гуаровая камедь, камедь карайи и трагакантовая камедь), 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 образованием сильных межфазных пленок вокруг капелек диспергированной фазы и увеличением вязкости наружной фазы.

Поскольку эмульсии часто содержат ряд ингредиентов, таких как углеводы, белки, стеролы и фосфатиды, которые могут легко поддерживать рост микробов, эти готовые формы часто включают в себя консерванты. Обычно применяемыми консервантами, включаемыми в эмульсионные готовые формы, включают в себя метилпарабен, пропилпарабен, соли четвертичного азота, хлорид бензалкония, эфиры п-гидроксibenзойной кислоты и борную кислоту. Антиоксиданты также добавляют обычно в эмульсионные готовые формы для предотвращения ухудшения качества этой готовой формы. Используемыми ан-

тиоксидантами могут быть акцепторы свободных радикалов, такие как токоферолы, алкилгаллаты, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, или восстанавливающие агенты, такие как аскорбиновая кислота и метабисульфит натрия, и синергисты антиоксидантов, такие как лимонная кислота, винная кислота и лецитин.

Применение эмульсионных готовых форм посредством дерматологических, пероральных и парентеральных способов и способы их приготовления обсуждались в обзорах в литературе (Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y., volume 1, p. 199). Эмульсионные готовые формы для пероральной доставки широко использовались вследствие их легкого приготовления, а также эффективности с точки зрения абсорбции и биодоступности (Rosoff, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199). Слабительные вещества на основе минерального масла, растворимые в масле витамины и питательные препараты с высоким содержанием жира находятся среди веществ, которые обычно вводят перорально в виде м/в-эмульсий.

В одном варианте осуществления данного изобретения, композиции дцРНК и нуклеиновых кислот готовят в виде микроэмульсий. Микроэмульсия может быть определена как система из воды, масла и амфифильного соединения, которая является единым оптически изотропным и термодинамически стабильным жидким раствором (Rosoff, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245). Обычно микроэмульсии являются системами, которые готовят сначала диспергированием масла в водном растворе сурфактанта с добавлением затем достаточного количества четвертого компонента, обычно спирта со средней длиной цепи, с получением прозрачной системы. Таким образом, микроэмульсии описывали также как термодинамически стабильные, изотропически прозрачные дисперсии двух несмешиваемых жидкостей, которые стабилизированы межфазными пленками поверхностно-активных молекул (Leung and Shah, in: *Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems*, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215). Микроэмульсии готовят обычно посредством объединения трех-пяти компонентов, которые включают в себя масло, воду, сурфактант и электролит. Является ли эта микроэмульсия эмульсией типа вода-в-масле (в/м) или типа масло-в-воде (м/в), зависит от свойств используемых масла и сурфактанта и от структуры и геометрической упаковки полярных головок и углеводородных хвостов молекулы сурфактанта (Schott, in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271).

Интенсивно исследовался феноменологический подход, использующий фазовые диаграммы (диаграммы фазового равновесия, или диаграммы состояния), которые предоставили квалифицированным в данной области специалистам всеобъемлющие сведения о том, как следует готовить микроэмульсии (Rosoff, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Block, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y., volume 1, p. 335). В сравнении с общепринятыми эмульсиями, микроэмульсии представляют преимущество сольubilизации водонерастворимых лекарственных средств в готовой форме термодинамически стабильных капелек, которые образуются спонтанно.

Сурфактанты, используемые в приготовлении микроэмульсий, включают в себя, но не ограничиваются ими, ионогенные сурфактанты, неионогенные сурфактанты, Brij 96, олеиловые эфиры полиоксиэтилена, эфиры полиглицерина и жирных кислот, монолаурат тетраглицерина (ML310), моноолеат тетраглицерина (MO310), моноолеат гексаглицерина (PO310), пентаолеат гексаглицерина (PO500), монокапрат декаглицерина (MCA750), моноолеат декаглицерина (MO750), секвиолеат декаглицерина (SO750), декаолеат декаглицерина (DAO750), отдельно или в комбинации с вторичными сурфактантами. Вторичный сурфактант, обычно спирт с короткой цепью, такой как этанол, 1-пропанол и 1-бутанол, служит для увеличения межфазной текучести проникновением в пленку сурфактанта и создания вследствие этого пустого пространства, генерируемого среди молекул сурфактанта. Однако микроэмульсии могут быть приготовлены без применения вторичных сурфактантов, и в данной области известны не содержащие спирта самоэмульгирующиеся микроэмульсионные системы. Водной фазой может быть обычно, но без ограничения ими, вода, водный раствор лекарственных средств, глицерин, PEG300, PEG400, полиглицерины, пропиленгликоли и производные этиленгликоля. Масляная фаза может включать в себя, но не ограничивается ими, такие вещества, как Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, эфиры жирных кислот, моно-, ди- и триглицериды со средней цепью (C8-C12), полиоксиэтилированные глицероловые эфиры жирных кислот, жирные спирты, полиглицеринизированные глицериды, насыщенные полиглицеринизированные C8-C10 глицериды, растительные масла и силиконовое масло.

Микроэмульсии представляют особый интерес с точки зрения сольubilизации лекарственных средств и увеличенной абсорбции лекарственных средств. Микроэмульсии на основе липидов (как м/в, так и в/м) были предложены для увеличения пероральной биодоступности лекарственных средств, в том числе пептидов (Constantinides et al., *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1993, 13, 205). Микроэмульсии представляют преимущества улучшенной сольubilизации лекарственных средств, защиты лекарственного средства от ферментативного гидролиза, возможного усиления абсорбции лекарственных средств вследствие индуцируемых сурфактантом измене-

ний в текучести и проницаемости мембран, легкости приготовления, легкости перорального введения в сравнении с твердыми лекарственными формами, улучшенной клинической эффективности и уменьшенной токсичности (Constantinides et al., *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385; Ho et al., *J. Pharm. Sci.*, 1996, 85, 138-143). Часто микроэмульсии могут образовываться спонтанно при сведении их компонентов вместе при комнатной температуре. Это может быть особенно выгодным при приготовлении термолабильных лекарственных средств, пептидов или дцРНК. Микроэмульсии были также эффективны в трансдермальной доставке активных компонентов как в косметических, так и фармацевтических применениях. Ожидается, что микроэмульсионные композиции и готовые формы данного изобретения будут способствовать увеличенной системной абсорбции дцРНК и нуклеиновых кислот из желудочно-кишечного тракта, а также улучшать локальное клеточное поглощение дцРНК и нуклеиновых кислот.

Микроэмульсии данного изобретения могут также содержать дополнительные компоненты и добавки, такие как моностеарат сорбитана (Grill 3), Лабразол и усиливающие проникновение агенты, для улучшения свойств готовой формы и усиления абсорбции дцРНК и нуклеиновых кислот данного изобретения. Усиливающие проникновение агенты, используемые в микроэмульсиях данного изобретения, могут быть классифицированы как принадлежащие к одной из пяти широких категорий: сурфактанты, жирные кислоты, желчные кислоты, хелатообразующие агенты и не-хелатообразующие не-поверхностно-активные вещества (Lee et al., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p. 92). Каждый из этих классов обсуждался выше.

Усиливающие проникновение агенты

В одном варианте осуществления, данное изобретение использует различные усиливающие проникновение агенты для выполнения эффективной доставки нуклеиновых кислот, в частности, дцРНК, в кожу животных. Большинство лекарственных средств присутствуют в растворе как в ионизированной, так и неионизированной формах. Однако обычно только растворимые в липидах или липофильные лекарственные средства легко пересекают клеточные мембраны. Было обнаружено, что даже нелипофильные лекарственные средства могут пересекать клеточные мембраны, если мембрана, которая должна быть пересечена, обработана усиливающим проникновение агентом. Кроме содействия диффузии нелипофильных лекарственных средств через клеточные мембраны, усиливающие проникновение агенты усиливают также проницаемость липофильных лекарственных средств.

Усиливающие проникновение агенты могут быть классифицированы как принадлежащие к одной из пяти широких категорий: сурфактанты, жирные кислоты, желчные кислоты, хелатообразующие агенты и не-хелатообразующие не-поверхностно-активные вещества (Lee et al., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p. 92). Каждый из этих классов усиливающих проникновение агентов описан ниже более подробно.

Сурфактанты: В связи с данным изобретением, сурфактанты (или "поверхностно-активные агенты") являются химическими частицами, которые, при растворении в водном растворе уменьшают поверхностное натяжение этого раствора или межфазное натяжение между водным раствором и другой жидкостью, результатом чего является усиление абсорбции дцРНК через слизистую оболочку. Кроме желчных кислот и жирных кислот, эти усиливающие проникновение агенты включают в себя, например, лаурилсульфат натрия, лауриловый эфир полиоксипропилена-9 и цетиловый эфир полиоксипропилена-20 (Lee et al., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p.92); и перфторхимические эмульсии, такие как FC-43. (Takahashi et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, 1988, 40, 252).

Жирные кислоты: Различные жирные кислоты и их производные, которые действуют как усиливающие проникновение агенты, включают в себя, 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-гас-глицерин), дилаурин, каприловую кислоту, арахидоновую кислоту, глицерол-1-монокапрат, 1-додецилазациклопентан-2-он, ацилкарнитины, ацилхолины, их C₁₋₁₀-алкиловые эфиры (например, метиловый, изопропиловый и трет-бутиловый) и их моно- и диглицериды (т.е. олеат, лаурат, капрат, мирилат, пальмитат, стеарат, линолеат и т.д.) (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 в себя облегчение диспергирования и абсорбции липидов и жирорастворимых витаминов (Brunton, Chapter 38 in: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Ed., Hardman et al. Eds., McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935). Различные природные соли желчных кислот и их синтетические производные действуют в качестве усиливающих проникновение агентов. Таким образом, термин "соли желчных кислот" включает в себя любой из природно-встречающихся компонентов желчи, а также их синтетические производные. Подходящие соли желчных кислот включают в себя, например, холевую кислоту (или ее фармацевтически приемлемую натриевую соль, холат натрия), дегидрохолевую кислоту (дегидрохолат натрия), дезоксихолевую кислоту (дезоксихолат натрия), глюхолевую кислоту (глюхолат натрия), гликохолевую кислоту (гликохолат натрия), гликодезоксихолевую кислоту (гликодезоксихолат натрия), таурохолевую кислоту (таурохолат натрия), тауродезоксихолевую кислоту (тауродезоксихолат натрия), хенодезоксихолевую

кислоту (хенодесоксихолат натрия), урсодесоксихолевую кислоту (UDCA), тауро-24,25-дигидрофузидат натрия (STDHF), гликодигидрофузидат натрия и лауриловый эфир полиоксиэтилена-9 (POE) (Lee et al., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, page 92; Swinyard, Chapter 39 In: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, pages 782-783; Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33; Yamamoto et al., *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1992, 263, 25; Yamashita et al., *J. Pharm. Sci.*, 1990, 79, 579-583).

Хелатообразующие агенты: Хелатообразующие агенты, при использовании в связи с данным изобретением, могут быть определены как соединения, которые удаляют ионы металлов из раствора образованием с ними комплексов, в результате чего усиливается абсорбция дцРНК через слизистую оболочку. Что касается их применения в качестве усиливающих проникновение агентов в данном изобретении, хелатообразующие агенты имеют дополнительное преимущество, служа в качестве ингибиторов ДНКазы, так как наиболее охарактеризованные ДНКазы требуют двухвалентного иона металла для катализа и, следовательно, ингибируются хелатообразующими агентами (Jarrett, *J. Chromatogr.*, 1993, 618, 315-339). Подходящие хелатообразующие агенты включают в себя, но не ограничиваются ими, динатрийэтилендиаминтетраацетат (EDTA), лимонную кислоту, салицилаты (например, салицилат натрия, 5-метоксисалицилат и гомованилат), N-ацилпроизводные коллагена, лаурет-9 и N-аминоацилпроизводные бета-дикетон (енамины) (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).

Не-хелатообразующие не-сурфактанты: В данном контексте, не-хелатообразующие не-сурфактанты, усиливающие проникновение соединения, могут быть определены как соединения, которые демонстрируют незначительную активность в качестве хелатообразующих агентов или в качестве сурфактантов, но тем не менее усиливают абсорбцию дцРНК через алиментарную слизистую оболочку (Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33). Этот класс усиливающих проникновение агентов включает в себя, например, ненасыщенные циклические мочевины, производные 1-алкил- и 1-алкенилазациклоалкана (Lee et al, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, page 92); и нестероидные противовоспалительные агенты, такие как диклофенак-натрий, индометацин и фенилбутазон (Yamashita et al, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1987, 39, 621-626).

Носители

Некоторые композиции данного изобретения включают в себя также соединения-носители в готовой форме. В данном контексте, "соединение-носитель" или "носитель" могут относиться к нуклеиновой кислоте или ее аналогу, которые являются инертными (т.е. не имеют сами по себе биологической активности), но узнаются в качестве нуклеиновой кислоты процессами *in vivo*, которые уменьшают биодоступность нуклеиновой кислоты, имеющей биологическую активность, например, деградацией этой биологически активной нуклеиновой кислоты или стимулированием ее удаления из кровотока. Совместное введение нуклеиновой кислоты и соединения-носителя, обычно с избытком последнего вещества, может привести к существенному уменьшению количества нуклеиновой кислоты, улавливаемой в печени, почке или других резервуарах вне кровотока, предположительно вследствие конкуренции между соединением-носителем и нуклеиновой кислотой за общий рецептор. Например, улавливание частично фосфоротиоатной дцРНК в ткани печени может уменьшаться при совместном введении полиинозиновой кислоты, декстрансульфата, полицитидиновой кислоты или 4-ацетамидо-4'-изотиоцианостильбен-2,2'-дисульфоновой кислоты (Miyao et al, *DsRNA Res. Dev.*, 1995, 5, 115-121; Takakura et al., *DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev.*, 1996, 6, 177-183).

Экспципенты

В отличие от соединения-носителя, "фармацевтический носитель" или "экспципент" является фармацевтически приемлемым растворителем, суспендирующим агентом или любым другим фармакологически инертным носителем для доставки одной или нескольких нуклеиновых кислот животному. Этот экспципент может быть жидкостью или твердым веществом, и его выбирают, имея в виду запланированный способ введения, таким образом, чтобы обеспечить желаемый объем, консистенцию и т.д., при объединении с нуклеиновой кислотой и другими компонентами конкретной фармацевтической композиции. Обычные фармацевтические носители включают в себя, но не ограничиваются ими, связывающие агенты (например, желатинированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлозу и т.д.); наполнители (например, лактозу и другие сахара, микрокристаллическую целлюлозу, пектин, желатин, сульфат кальция, этилцеллюлозу, полиакрилаты или гидрофосфат кальция и т.д.); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, стеариновую кислоту, стеараты металлов, гидрогенизированные растительные масла, кукурузный крахмал, полиэтиленгликоли, бензоат натрия, ацетат натрия и т.д.); дезинтегрирующие агенты (например, крахмал, гликолат натрий-крахмала и т.д.) и увлажняющие агенты (например, лаурилсульфат натрия и т.д.).

Фармацевтически приемлемые органические или неорганические экспципенты, подходящие для непарентерального введения, которые не реагируют вредным образом с нуклеиновыми кислотами, могут быть также использованы для приготовления композиций данного изобретения. Подходящие фармацев-

тически приемлемые носители включают в себя, но не ограничиваются ими, воду, солевые растворы, спирты, полиэтиленгликоли, желатин, лактозу, амилозу, стеарат магния, тальк, кремниевую кислоту, вязкий парафин, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон и т.п.

Готовые формы для местного (локального) введения нуклеиновых кислот могут включать в себя стерильные и нестерильные водные растворы, неводные растворы в обычных растворителях, таких как спирты, или растворы нуклеиновых кислот в жидких или твердых масляных основах. Эти растворы могут также содержать буферы, разбавители и другие подходящие добавки. Могут быть использованы фармацевтически приемлемые органические или неорганические эксципиенты, подходящие для непарентерального введения, которые не реагируют вредным образом с нуклеиновыми кислотами.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты включают в себя, но не ограничиваются ими, воду, солевые растворы, спирт, полиэтиленгликоли, желатин, лактозу, амилозу, стеарат магния, тальк, кремниевую кислоту, вязкий парафин, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон и т.п.

Другие компоненты

Композиции данного изобретения могут дополнительно содержать вспомогательные компоненты, обнаруживаемые в фармацевтических композициях, при их установленных в данной области уровнях. Так, например, эти композиции могут содержать дополнительные, совместимые, фармацевтически активные вещества, такие как, например, противозудные средства, останавливающие кровотечение средства, местные анестезирующие средства или противовоспалительные агенты, или могут содержать дополнительные вещества, применимые в физическом приготовлении различных лекарственных форм композиций данного изобретения, такие как красители, ароматизирующие агенты, консерванты, антиоксиданты, глушители (делающие материал непрозрачным), загущающие агенты и стабилизаторы. Однако, такие вещества при добавлении должны чрезмерно препятствовать биологическим активностям компонентов композиций данного изобретения. Эти готовые формы могут быть стерилизованы и, если желательно, смешаны со вспомогательными агентами, например, смазывающими веществами, консервантами, стабилизаторами, увлажняющими агентами, эмульгаторами, солями для влияния на осмотическое давление, буферами, красящими агентами, отдушками и/или ароматическими веществами и т.п., которые не взаимодействуют вредным образом с нуклеиновой кислотой (нуклеиновыми кислотами) этой готовой формы.

Водные суспензии могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость этой суспензии, в том числе, например, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, сорбит и/или декстран. Эта суспензия может также содержать стабилизаторы. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции, описанные в этом изобретении, включают в себя (а) одно или несколько дцРНК-соединений и (б) один или несколько антицитокиновых биологических агентов, которые функционируют посредством другого, чем RNAi, механизма. Примеры таких биологических веществ включают в себя биологические вещества, которые нацелены на IL-1 β (например, анакинра), IL6 (тоцилизунаб) или TNF (этанерцепт, инфликсимаб, адлимумаб или цертолизумаб).

Токсичность и терапевтическая эффективность таких соединений может быть определена стандартными фармацевтическими процедурами в культурах клеток или в экспериментальных животных, например, для определения LD50 (дозы, летальной для 50% этой популяции) и ED50 (дозы, терапевтически эффективной в 50% этой популяции). Дозовое отношение между токсическим и терапевтическим эффектами называют терапевтическим индексом, и он может быть выражен в виде отношения LD50/ED50. Предпочтительными являются соединения, которые обнаруживают высокие терапевтические индексы.

Данные, полученные из анализов культур клеток и исследований на животных, могут быть использованы в приготовлении диапазона доз для применения в людях. Доза композиций, описанных в этом изобретении, лежит обычно в диапазоне циркулирующих в кровотоке концентраций, которые включают в себя ED₅₀ с низкой токсичностью или с отсутствием токсичности. Эта доза может варьироваться в пределах этого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого способа введения. Для любого соединения, используемого в описанных в этом изобретении способах, терапевтически эффективная доза может быть приближенно оценена сначала из анализов культур клеток. Доза может быть определена в моделях животных для получения диапазона, циркулирующих в плазме концентраций соединения, или, соответственно, полипептидного продукта последовательности-мишени (например, с получением уменьшенной концентрации этого полипептида), который включает в себя IC50 (т.е. концентрацию тест-соединения, которая дает полумаксимальное ингибирование симптомов), при определении в культуре ткани. Такая информация может быть использована для более точного определения применимых доз в людях. Уровни в плазме могут быть измерены, например, высокочувствительной жидкостной хроматографией.

Кроме их обсуждаемого выше введения, дцРНК описанные в этом изобретении, могут вводиться в комбинации с другими известными агентами, эффективными в лечении патологических процессов, опосредуемых экспрессией TTR. В любом случае, производящий введения врач может корректировать количество и тайминг введения дцРНК на основании наблюдаемых результатов, с использованием стандартных критериев эффективности, известных в данной области или описанных здесь.

Способы лечения заболеваний, вызываемых экспрессией гена TTR

Это изобретение относится к применению дцРНК, поражающей TTR, и композициям, содержащим

по меньшей мере одну такую дцРНК, для лечения TTR-опосредуемого нарушения или заболевания. Например, дцРНК, поражающая ген TTR, может быть использована для лечения TTR-амилоидоза, такого как наследственная амилоидная полиневропатия (FAP), наследственная амилоидная кардиомиопатия (FAC), лептоменингеальный амилоидоз/амилоидоз ЦНС (центральной нервной системы), форма VII амилоидоза (также называемая лептоменингеальным или менингоцереброваскулярным амилоидозом), гипертироксинемия и амилоидоз сердца (также называемый сенильным системным амилоидозом (SSA) и сенильным амилоидозом сердца (SCA)).

Фиг. 15 иллюстрирует симптомы и мутации в TTR, ассоциированные с наследственной амилоидной невропатией, наследственной амилоидной кардиомиопатией и амилоидозом ЦНС. Это изобретение включает в себя композиции и способы для лечения этих заболеваний и симптомов и направлено на мутантные версии TTR.

дцРНК, поражающая ген TTR, используется также для лечения симптомов и нарушений, таких как TTR-амилоидоз. Симптомы, ассоциированные с таким амилоидозом, включают в себя, например, припадки, деменцию, миелопатию, полиневропатию, синдром канала запястья, вегетативную недостаточность, кардиомиопатию, желудочно-кишечную дисфункцию (например, язвы желудка, диарею, констипацию, малабсорбцию (синдром недостаточности всасывания)), потерю массы, гепатомегалию, лимфаденопатию, зоб, помутнения стекловидного тела, почечную недостаточность (в том числе протеинурию и почечную недостаточность), нефропатию, дисфункцию черепных нервов и дистрофию корнеальной решетки и застойную сердечную недостаточность с генерализованной слабостью и трудностью дыхания из-за задержки жидкости.

Благодаря ингибирующим действиям на экспрессию TTR, композиция согласно этому изобретению или приготовленная из нее фармацевтическая композиция может улучшать качество жизни.

Это изобретение относится также к применению дцРНК или содержащей ее фармацевтической композиции, например, для лечения TTR-амилоидоза, в комбинации с другими фармацевтическими веществами и/или другими терапевтическими способами, например, с известными фармацевтическими веществами и/или известными терапевтическими способами, такими как, например, вещества и/или способы, которые используются в настоящее время для лечения этих нарушений. В одном примере, дцРНК, поражающая TTR, может вводиться в комбинации с фармацевтическим или терапевтическим способом для лечения симптома TTR-заболевания, например, диуретическими средствами, ингибиторами ACE (ангиотензин-превращающего фермента), блокаторами рецептора ангиотензина (ARB), или диализом, например, для лечения почечной функции.

дцРНК и дополнительный терапевтический агент могут вводиться в одной и той же комбинации, например, парентерально, или может вводиться дополнительный терапевтический агент в виде части композиции или другим описанным здесь способом.

Это изобретение описывает способ введения дцРНК, поражающей TTR, пациенту, имеющему заболевание или нарушение, опосредуемое экспрессией TTR, такое как TTR-амилоидоз, например, FAP. Введение этой дцРНК может стабилизировать и улучшать периферическую неврологическую функцию, например, в пациенте с FAP. Пациентам может вводиться терапевтическое количество дцРНК, например, 0,1 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2,0 мг/кг или 2,5 мг/кг dsRNA. Эта дцРНК может вводиться внутривенной инфузией на протяжении периода времени, такого как 5-минутный, 10-минутный, 15-минутный, 20-минутный, 25-минутный, 60-минутный, 120-минутный или 180-минутный период. Это введение повторяют, например, на регулярной основе, например, один раз в две недели (т.е. каждую вторую неделю) в течение одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев или дольше. После начальной схемы введения, эти обработки могут выполняться на менее частой основе. Например, после введения каждые две недели в течение трех месяцев введение может повторяться один раз в месяц в течение шести месяцев или года или дольше. Введение дцРНК может уменьшать уровни TTR в крови или моче пациента по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80 % или 90% или более.

Перед введением полной дозы дцРНК, пациентам может вводиться более низкая доза, например, доза, которая является 5% полной дозы, и может проводиться мониторинг на вредные действия, такие как аллергическая реакция или изменение функции печени. Например, в пациентах, подвергаемых мониторингу на изменения функции печени, приемлемой является низкая частота изменения LFT (теста функции печени) (например, 10-20% частота LFT) (например, обратимое 3-кратное увеличение уровней ALT (аланинаминотрансферазы) и/или AST (аспартатаминотрансферазы)).

Многие TTR-ассоциированные заболевания и нарушения являются наследственными. Таким образом, пациент, нуждающийся в дцРНК TTR, может быть идентифицирован просматриванием семейного анамнеза. Наблюдающее за здоровьем лицо, например, доктор, медсестра или член семьи, может использовать историю болезни (анамнез) перед прописыванием или введением дцРНК TTR. На пациенте может быть также выполнен ДНК-тест для идентификации мутации в гене TTR, перед введением дцРНК TTR этому пациенту.

Пациент может иметь биопсию, выполненную перед получением дцРНК TTR. Эта биопсия может быть выполнена на ткани, например, слизистой оболочке желудка, периферическом нерве, коже, жире живота, печени или почке, и эта биопсия может выявить амилоидные бляшки, которые являются показа-

телями TTR-опосредованного нарушения. После идентификации амилоидных бляшек пациенту вводят дцРНК TTR.

Способы идентификации экспрессии гена TTR

Еще в одном аспекте, это изобретение обеспечивает способ ингибирования экспрессии гена TTR в млекопитающем. Этот способ включает в себя введение композиции, описанной в этом изобретении, млекопитающему таким образом, что происходит сайленсинг экспрессии гена-мишени TTR.

Когда подлежащим лечению организмом является человек, эта композиция может вводиться любым способом, известным в данной области, включающим в себя, но не ограничивающимся ими, пероральный или парентеральный способы, включающие в себя интракраниальное (например, интравентрикулярное, интрапаренхимное и внутривенное), внутривенное, внутримышечное, подкожное, чрескожное, введение через дыхательные пути (аэронозальное), ректальное и местное (локальное) (в том числе буккальное и сублингвальное) введение. В некоторых вариантах осуществления, эти композиции вводят внутривенной инфузией или инъекцией.

Если нет другого определения, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют значение, обычно понимаемое лицом, имеющим обычную квалификацию в области, к которой принадлежит это изобретение. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным здесь способам и материалам, могут быть использованы в практике или испытании дцРНК и способов, описанных в этом изобретении, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патент, патенты и другие ссылки, упомянутые здесь, включены посредством ссылки в полном объеме. В случае противоречия, преваляющим должно быть данное описание, в том числе определения. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Синтез дцРНК

Источник реагентов

Если источник реагента не приведен здесь конкретно, такой реагент может быть получен от любого поставщика реагентов для молекулярной биологии в качестве/чистоте, стандартных для применения в молекулярной биологии.

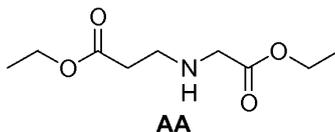
Синтез siRNA (миРНК)

Одноцепочечные РНК получали твердофазным синтезом в масштабе 1 мкмоль с использованием синтезатора Expedite 8909 (Applied Biosystems, Applied Biosystems GmbH, Darmstadt, Germany) и стекла с контролируемыми порами (CPG, 500A, Proligo Biochemie GmbH, Hamburg, Germany) в качестве твердого носителя. РНК и РНК, содержащую 2'-О-метилнуклеотиды, генерировали твердофазным синтезом, использующим соответствующие фосфорамидиты и 2'-О-метилфосфорамидиты, соответственно (Proligo Biochemie GmbH, Hamburg, Germany). Эти элементарные звенья включали в выбранных сайтах в последовательности олигорибонуклеотидной цепи с использованием способа стандартной химии нуклеозид-фосфорамидитов, такого как способ, описанный в Current protocols in nucleic acid chemistry, Beaucage, S.L. et al. (Eds.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA. Фосфоротиоатные связи вводили заменой раствора йодного окислителя раствором реагента Beaucage (Chruachem Ltd, Glasgow, UK) в ацетонитриле (1%). Другие вспомогательные реагенты получали из Mallinckrodt Baker (Griesheim, Germany).

Удаление защитных групп и очистку неочищенных олигорибонуклеотидов анионообменной ВЖХ проводили в соответствии с установленными процедурами. Выходы и концентрации определяли по УФ-поглощению раствора соответствующей РНК при длине волны 260 нм с использованием спектрального фотометра (DU 640B, Beckman Coulter GmbH, Unterschleißheim, Germany). Двухцепочечную РНК генерировали смешиванием эквимольного раствора комплементарных цепей в буфере для отжига (20 мМ фосфат натрия, pH 6,8; 100 мМ хлорид натрия), нагревали на водяной бане при 85-90°C в течение 3 мин и охлаждали при комнатной температуре на протяжении периода 3-4 ч. Раствор отожженной РНК хранили при -20°C до использования.

Для синтеза 3-холестерин-конъюгированных siRNA (здесь называемых как -Chol-3'), использовали подходящим образом модифицированный твердый носитель для синтеза РНК. Этот модифицированный твердый носитель получали следующим образом:

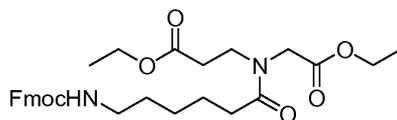
Диэтил-2-азабутан-1,4-дикарбоксилат АА



4,7 М водный раствор гидроксида натрия (50 мл) добавляли в перемешиваемый охлажденный на льду раствор гидрохлорида этилглицината (50 мл) (32,19 г, 0,23 моль) в воде (50 мл). Затем, добавляли этилакрилат (23,1 г, 0,23 моль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре, пока не определяли завершение реакции с использованием ТСХ. Спустя 19 ч этот раствор распределяли дихлорметаном (3×100 мл). Органический слой сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток

дистиллировали с получением АА (28,8 г, 61%) .

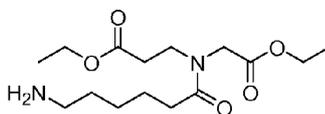
Этиловый эфир 3-{этоксикарбонилметил-3-[6-(9Н-флуорен-9-илметоксикарбониламино)гексаноил]амино}пропионовой кислоты АВ



АВ

Фмос-6-аминогексановую кислоту (9,12 г, 25,83 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл) и охлаждали на льду. Диизопропилкарбодиимид (3,25 г, 3,99 мл, 25,83 ммоль) добавляли к этому раствору при 0°C. Затем добавляли диэтилазабутан-1,4-дикарбоксилат (5 г, 24,6 ммоль) и диметиламинопиридин (0,305 г, 2,5 ммоль). Этот раствор доводили до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 6 часов. Завершение реакции устанавливали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и добавляли этилацетат для осаждения диизопропилмочевины. Суспензию фильтровали. Фильтрат промывали 5% водной хлористоводородной кислотой, 5% бикарбонатом натрия и водой. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (50% EtOAc/гексаны) с получением 11,87 г (88%) АВ.

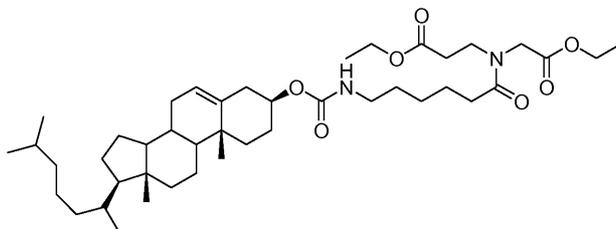
Этиловый эфир 3-[(6-аминогексаноил)этоксикарбониламино]пропионовой кислоты АС



АС

Этиловый эфир 3-{этоксикарбонилметил-[6-(9Н-флуорен-9-илметоксикарбониламино)гексаноил]амино}пропионовой кислоты АВ (11,5 г, 21,3 ммоль) растворяли в 20% пиперидине в диметилформамиде при 0°C. Этот раствор продолжали перемешивать в течение 1 ч. Эту реакционную смесь концентрировали в вакууме, к остатку добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом. Неочищенный продукт очищали превращением его в гидрохлоридную соль.

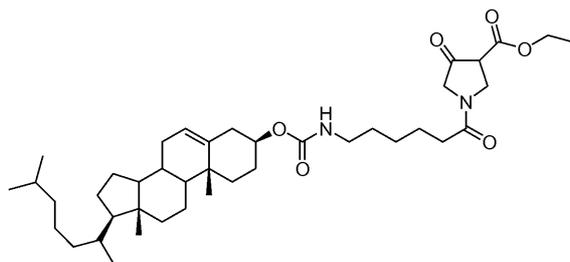
Этиловый эфир 3-({6-[17-(1,5-диметилгексил)-10,13-диметил-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1Н-циклопента[а]фенантрен-3-илоксикарбониламино]гексаноил}этоксикарбонилметиламино)пропионовой кислоты АД



АД

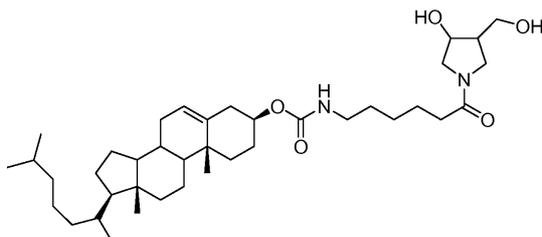
Хлористоводородную соль этилового эфира 3-[(6-аминогексаноил)этоксикарбонилметиламино]пропионовой кислоты АС (4,7 г, 14,8 ммоль) помещали в дихлорметан. Эту суспензию охлаждали до 0°C на льду. К суспензии добавляли диизопропилэтиламин (3,87 г, 5,2 мл, 30 ммоль). К полученному раствору добавляли холестерилхлорформиат (6,675 г, 14,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 2 0% хлористоводородной кислотой. Продукт очищали флеш-хроматографией (10,3 г, 92%).

Этиловый эфир 1-{6-[17-(1,5-диметилгексил)-10,13-диметил-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1Н-циклопента[а]фенантрен-3-илоксикарбониламино]гексанонил}-4-оксопирролидин-3-карбонической кислоты АЕ

**AE**

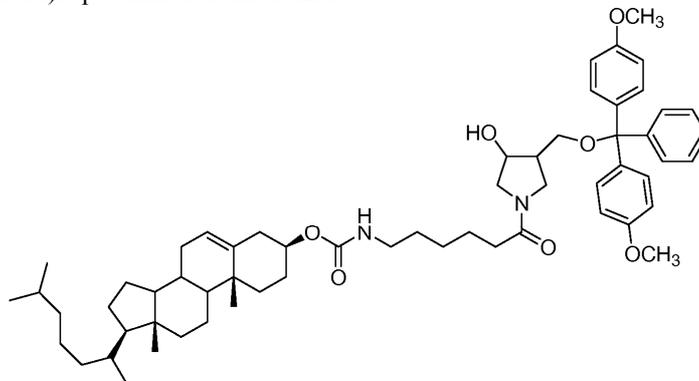
Трет-бутоксид калия (1,1 г, 9,8 ммоль) суспендировали в 30 мл сухого толуола. Эту смесь охлаждали до 0°C на льду и 5 мг (6,6 ммоль) диэфира AD добавляли медленно при перемешивании в течение 20 мин. Во время этого добавления температуру поддерживали ниже 5°C. Перемешивание продолжали в течение 30 мин при 0°C и добавляли 1 мл ледяной уксусной кислоты с последующим немедленным добавлением 4 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в 40 мл воды. Полученную смесь экстрагировали дважды 100 мл дихлорметана каждый раз и объединенные органические экстракты промывали дважды 10 мл фосфатного буфера каждый раз, сушили и упаривали досуха. Остаток растворяли в 60 мл толуола, охлаждали до 0°C и экстрагировали тремя порциями по 50 мл холодного карбонатного буфера 9,5 pH. Водные экстракты доводили до pH 3 фосфорной кислотой и экстрагировали пятью порциями по 40 мл хлороформа, которые затем объединяли, сушили и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 25% смеси этилацетат/гексан с получением 1,9 г бета-кетоефира (39%).

17-(1,5-Диметилгексил)-10,13-диметил-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-иловый эфир [6-(3-гидрокси-4-гидрокси-метилпирролидин-1-ил)-6-оксогексил]карбаминовой кислоты AF

**AF**

Метанол (2 мл) добавляли по каплям на протяжении периода 1 ч к нагреваемой в колбе с обратным холодильником смеси бета-кетоефира AE (1,5 г, 2,2 ммоль) и боргидрида натрия (0,226 г, 6 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Перемешивание продолжали при температуре дефлегмации в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1 н HCl (12,5 мл) и эту смесь экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенный этилацетатный слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением продукта, который очищали колоночной хроматографией (10% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) (89%).

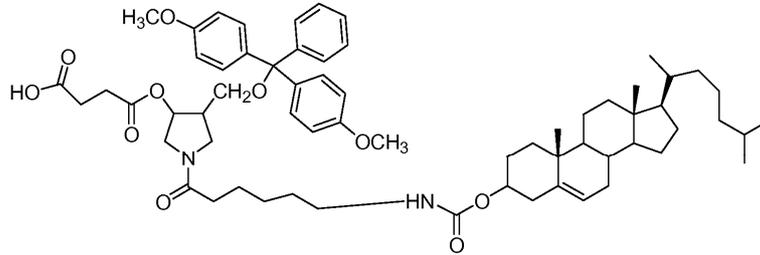
17-(1,5-Диметилгексил)-10,13-диметил-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-иловый эфир (6-{3-[бис-(4-метоксифенил)фенилметоксиметил]-4-гидрокси-пирролидин-1-ил}-6-оксогексил)карбаминовой кислоты AG

**AG**

Диол AF (1,25 г, 1,994 моль) сушили упариванием с пиридином (2×5 мл) в вакууме. Добавляли безводный пиридин (10 мл) и 4,4'-диметокситритилхлорид (0,724 г, 2,13 ммоль) при перемешивании. Эту реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили добавлением метанола.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме и к остатку добавляли дихлорметан (50 мл). Органический слой промывали 1 М водным бикарбонатом натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Оставшийся пиридин удаляли упариванием с толуолом. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (2% MeOH/хлороформ, Rf=0,5 в 5% MeOH/CHCl₃) (1,75 г, 95%).

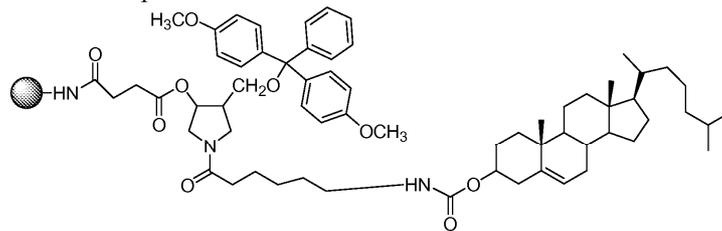
Моно-(4-[бис-(4-метоксифенил)фенилметоксиметил]-1-{6-[17-(1,5-диметилгексил)-10,13-диметил-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-илоксикарбониламино]гексааноил} пирролидин-3-иловый) эфир янтарной кислоты АН



АН

Соединение АГ (1,0 г, 1,05 ммоль) смешивали с янтарным ангидридом (0,150 г, 1,5 ммоль) и DMAP (0,073 г, 0,6 ммоль) и сушили в вакууме при 40°C в течение ночи. Эту смесь растворяли в безводном дихлорэтане (3 мл), добавляли триэтиламин (0,318 г, 0,440 мл, 3,15 ммоль) и этот раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 16 ч. Затем его разбавляли дихлорметаном (40 мл) и промывали охлажденной на льду водной лимонной кислотой (5 мас.%, 30 мл) и водой (2×20 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Остаток использовали в таком виде для следующей стадии.

Дериватизованный холестерином CPG AI



AI

Сукцинат АН (0,254 г, 0,242 ммоль) растворяли в смеси дихлорметан/ацетонитрил (3:2,3 мл). К этому раствору добавляли последовательно DMAP (0,0296 г, 0,242 ммоль) в ацетонитриле (1,25 мл), 2,2'-дитио-бис-(5-нитропиридин) (0,075 г, 0,242 ммоль) в смеси ацетонитрил/дихлорэтан (3:1, 1,25 мл). К полученному раствору добавляли трифенилфосфин (0,064 г, 0,242 ммоль) в ацетонитриле (0,6 мл). Реакционная смесь приобретала яркую оранжевую окраску. Этот раствор кратковременно встряхивали с использованием ручного шейкера (5 мин). Добавляли алкиламин-CPG с длинной цепью (LCAA-CPG) (1,5 г, 61 мМ). Эту суспензию встряхивали в течение 2 часов. CPG фильтровали через воронку с фильтром из спекшегося стекла и промывали последовательно ацетонитрилом, дихлорметаном и эфиром. Непрореагировавшие аминогруппы маскировали с использованием смеси уксусный ангидрид/пиридин. Полученную нагрузку CPG измеряли с использованием измерения УФ-поглощения (37 мМ/г).

Синтез siRNA, несущих группу бисдециламида 5'-12-додекановой кислоты (здесь называемую "5'-С32-") или группу 5'-холестерин-производного (здесь называемую "5'-Хол-"), выполняли, как описано в WO 2004/065601, за исключением того, что, для холестерин-производного, стадию окисления выполняли с использованием реагента Weausage для введения фосфоротиоатной связи при 5'-конце олигомера нуклеиновой кислоты.

Последовательности нуклеиновых кислот представлены ниже с использованием стандартной номенклатуры и, конкретно, аббревиатур табл.1.

Таблица 1.

Аббревиатуры нуклеотидных мономеров, используемые в представлении последовательностей нуклеиновых кислот. Должно быть понятно, что эти мономеры, когда они присутствуют в олигонуклеотиде, взаимосвязаны 5'-3'-фосфодиэфирными связями

Аббревиатура	Нуклеотид (нуклеотиды)
A	аденозин-3'-фосфат
C	цитидин-3'-фосфат
G	гуанозин-3'-фосфат
T	5-метилуридин-3'-фосфат
U	уридин-3'-фосфат
N	любой нуклеотид (G, A, C или T)
a	2'-O-метиладенозин-3'-фосфат
c	2'-O-метилцитидин-3'-фосфат
g	2'-O-метилгуанозин-3'-фосфат
u	2'-O-метилуридин-3'-фосфат
dT	2'-O-дезокситимидин-3'-фосфат
sT; sdT	2'-дезокситимидин-5'-фосфат-фосфоротиоат

Пример 2А. Конструирование siRNA TTR

Транскрипты

Конструирование siRNA (короткой интерферирующей РНК) проводили для идентификации siRNA, поражающих ген транскрипта из человека (символ TTR) и крысы (символ Ttr). Это конструирование использовало TTR-транскрипты NM_000371.2 (SEQ ID NO:1329) (человека) и NM_012681.1 (SEQ ID NO:1330) (крысы) из NCBI Refseq collection. Эти siRNA-дуплексы конструировали с 100% идентичностью относительно их соответствующих генов TTR.

Конструирование и предсказание специфичности siRNA

Предсказанную специфичность всех возможных 19-меров определяли для каждой последовательности. Эти siRNA TTR использовали в обширном поиске против транскриптом человека и крысы (определяемых как набор NM и XM записей в NCBI Refseq set) с использованием алгоритма FASTA. Затем использовали Python script OfftargetFasta.py' для подвергания лексическому анализу этих сопоставлений и генерирования оценки (балла) на основании положения и количества ошибочных спариваний между этой siRNA и любым потенциальным находящимся 'вне мишени' транскриптом. Эту оценку 'вне мишени' взвешивают для подчеркивания различий в 'затравочном' участке этих siRNA, в положениях 2-9 от 5'-конца этой молекулы. Оценку 'вне мишени' рассчитывают следующим образом: ошибочным спариваниям между олиго (олигонуклеотидом) и транскриптом присваивают штрафы. Ошибочному спариванию в затравочном участке в положениях 2-9 этого олиго назначается штраф 2,8; ошибочным спариваниям в предположительных сайтах расщепления 10 и 11 назначается штраф 1,2, а ошибочным спариваниям в положениях 12-19 штраф 1. Ошибочные спаривания в положении 1 не учитываются. Затем оценку 'вне мишени' для каждой пары олиго-транскрипт рассчитывают суммированием штрафов за ошибочные спаривания. Затем определяют самую низкую оценку 'вне мишени' из всех пар олиго-транскрипт и используют ее в последующем сортировке олиго. Обе цепи siRNA относят к категории специфичности в соответствии с рассчитанными оценками: оценка выше 3 характеризует их как высоко специфические, оценка 3 как специфические и между 2,2 и 2,8 как умеренно специфические (среднеспецифические). При выборе, какие олигонуклеотиды (олиго) синтезировать, оценки вне мишени антисмысловой цепи классифицировали от высокой к низкой и отобрали 144 наилучших (с наименьшей оценкой вне мишени) пар олиго из человека и 26 наилучших пар из крысы.

Выбор siRNA-последовательности

В целом, синтезировали 140 смысловых и 140 антисмысловых произведенных из TTR человека siRNA-олиго и образовывали из них дуплексы. В целом, синтезировали 26 смысловых и 26 антисмысловых произведенных из TTR крысы siRNA-олиго и образовывали из них дуплексы. Дуплексы, включающие в себя эти олиго, представлены в таблицах 2-4 (TTR человека) и табл.5-7 (TTR крысы).

Таблица 2.

Идентификационные номера для дцРНК TTR человека
Смотрите таблицу 4 в отношении последовательностей и
модификаций олигонуклеотидов (олиго).

Номер дуплекса	Номер смыслового олиго	Номер антисмыслового олиго
AD-18243	A-32153	A-32154
AD-18244	A-32155	A-32156
AD-18245	A-32157	A-32158
AD-18246	A-32159	A-32160
AD-18247	A-32163	A-32164
AD-18248	A-32165	A-32166
AD-18249	A-32167	A-32168
AD-18250	A-32169	A-32170
AD-18251	A-32171	A-32172
AD-18252	A-32175	A-32176
AD-18253	A-32177	A-32178
AD-18254	A-32179	A-32180
AD-18255	A-32181	A-32182
AD-18256	A-32183	A-32184
AD-18257	A-32187	A-32188
AD-18258	A-32189	A-32190
AD-18259	A-32191	A-32192
AD-18260	A-32193	A-32194
AD-18261	A-32195	A-32196
AD-18262	A-32199	A-32200
AD-18263	A-32201	A-32202
AD-18264	A-32203	A-32204
AD-18265	A-32205	A-32206
AD-18266	A-32207	A-32208
AD-18267	A-32211	A-32212
AD-18268	A-32213	A-32214
AD-18269	A-32215	A-32216
AD-18270	A-32217	A-32218
AD-18271	A-32219	A-32220
AD-18272	A-32221	A-32222
AD-18273	A-32223	A-32224
AD-18274	A-32225	A-32226
AD-18275	A-32227	A-32228
AD-18276	A-32229	A-32230
AD-18277	A-32231	A-32232
AD-18278	A-32233	A-32234
AD-18279	A-32235	A-32236
AD-18280	A-32237	A-32238
AD-18281	A-32239	A-32240
AD-18282	A-32241	A-32242
AD-18283	A-32243	A-32244

AD-18284	A-32247	A-32248
AD-18285	A-32249	A-32250
AD-18286	A-32251	A-32252
AD-18287	A-32253	A-32254
AD-18288	A-32255	A-32256
AD-18289	A-32259	A-32260
AD-18290	A-32261	A-32262
AD-18291	A-32263	A-32264
AD-18292	A-32265	A-32266
AD-18293	A-32267	A-32268
AD-18294	A-32269	A-32270
AD-18295	A-32271	A-32272
AD-18296	A-32273	A-32274
AD-18297	A-32275	A-32276
AD-18298	A-32277	A-32278
AD-18299	A-32279	A-32280
AD-18300	A-32281	A-32282
AD-18301	A-32283	A-32284
AD-18302	A-32285	A-32286
AD-18303	A-32287	A-32288
AD-18304	A-32289	A-32290
AD-18305	A-32291	A-32292
AD-18306	A-32295	A-32296
AD-18307	A-32297	A-32298
AD-18308	A-32299	A-32300
AD-18309	A-32301	A-32302
AD-18310	A-32303	A-32304
AD-18311	A-32307	A-32308
AD-18312	A-32309	A-32310
AD-18313	A-32311	A-32312
AD-18314	A-32313	A-32314
AD-18315	A-32315	A-32316
AD-18316	A-32319	A-32320
AD-18317	A-32321	A-32322
AD-18318	A-32323	A-32324
AD-18319	A-32325	A-32326
AD-18320	A-32327	A-32328
AD-18321	A-32331	A-32332
AD-18322	A-32333	A-32334
AD-18323	A-32335	A-32336
AD-18324	A-32337	A-32338
AD-18325	A-32339	A-32340
AD-18326	A-32341	A-32342
AD-18327	A-32343	A-32344

AD-18328	A-32345	A-32346
AD-18329	A-32347	A-32348
AD-18330	A-32349	A-32350
AD-18331	A-32351	A-32352
AD-18332	A-32353	A-32354
AD-18333	A-32355	A-32356
AD-18334	A-32357	A-32358
AD-18335	A-32359	A-32360
AD-18336	A-32363	A-32364
AD-18337	A-32367	A-32368
AD-18338	A-32369	A-32370
AD-18339	A-32371	A-32372
AD-18340	A-32373	A-32374
AD-18341	A-32375	A-32376
AD-18342	A-32379	A-32380
AD-18343	A-32381	A-32382
AD-18344	A-32383	A-32384
AD-18345	A-32385	A-32386
AD-18346	A-32387	A-32388
AD-18347	A-32391	A-32392
AD-18348	A-32393	A-32394
AD-18349	A-32395	A-32396
AD-18350	A-32397	A-32398
AD-18351	A-32399	A-32400
AD-18352	A-32401	A-32402
AD-18353	A-32403	A-32404
AD-18354	A-32405	A-32406
AD-18355	A-32407	A-32408
AD-18356	A-32409	A-32410
AD-18357	A-32411	A-32412
AD-18358	A-32415	A-32416
AD-18359	A-32417	A-32418
AD-18360	A-32419	A-32420
AD-18361	A-32421	A-32422
AD-18362	A-32423	A-32424
AD-18363	A-32427	A-32428
AD-18364	A-32429	A-32430
AD-18446	A-32161	A-32162
AD-18447	A-32173	A-32174
AD-18448	A-32185	A-32186
AD-18449	A-32197	A-32198
AD-18450	A-32209	A-32210
AD-18451	A-32245	A-32246
AD-18452	A-32257	A-32258

AD-18453	A-32293	A-32294
AD-18454	A-32305	A-32306
AD-18455	A-32317	A-32318
AD-18456	A-32329	A-32330
AD-18457	A-32361	A-32362
AD-18458	A-32365	A-32366
AD-18459	A-32377	A-32378
AD-18460	A-32389	A-32390
AD-18461	A-32401	A-32402
AD-18462	A-32413	A-32414
AD-18463	A-32425	A-32426

Таблица 3А.

Последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК TTR человека

Цепь: s=смысловая; as=антисмысловая;

Положение: положение 5'-основания на транскрипте (NM_000371.2, SEQ ID NO:1329)

Цепь	Положение	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:	Последовательность с 3'-динуклеотидным выступом (5'-3')	SEQ ID NO:
s	100	CCGGUGAAUCCAAGUGUCC	1	CCGGUGAAUCCAAGUGUCCNN	281
as	118	GGACACUUGGAUUCACCGG	2	GGACACUUGGAUUCACCGNN	282
s	11	ACUCAUUCUUGGCAGGAUG	3	ACUCAUUCUUGGCAGGAUGNN	283
as	29	CAUCCUGCCAAGAAUGAGU	4	CAUCCUGCCAAGAAUGAGUNN	284
s	111	AAGUGUCCUCUGAUGGUCA	5	AAGUGUCCUCUGAUGGUCANN	285
as	129	UGACCAUCAGAGGACACUU	6	UGACCAUCAGAGGACACUUNN	286
s	13	UCAUUCUUGGCAGGAUGGC	7	UCAUUCUUGGCAGGAUGGCNN	287
as	31	GCCAUCCUGCCAAGAAUGA	8	GCCAUCCUGCCAAGAAUGANN	288
s	130	AAGUUCUAGAUGCUGUCCG	9	AAGUUCUAGAUGCUGUCCGNN	289
as	148	CGGACAGCAUCUAGAACUU	10	CGGACAGCAUCUAGAACUUNN	290
s	132	GUUCUAGAUGCUGUCCGAG	11	GUUCUAGAUGCUGUCCGAGNN	291
as	150	CUCGGACAGCAUCUAGAAC	12	CUCGGACAGCAUCUAGAACNN	292
s	135	CUAGAUGCUGUCCGAGGCA	13	CUAGAUGCUGUCCGAGGCANN	293
as	153	UGCCUCGGACAGCAUCUAG	14	UGCCUCGGACAGCAUCUAGNN	294
s	138	GAUGCUGUCCGAGGAGUC	15	GAUGCUGUCCGAGGAGUCNN	295
as	156	GACUGCCUCGGACAGCAUC	16	GACUGCCUCGGACAGCAUCNN	296
s	14	CAUUCUUGGCAGGAUGGCU	17	CAUUCUUGGCAGGAUGGCUNN	297
as	32	AGCCAUCCUGCCAAGAAUG	18	AGCCAUCCUGCCAAGAAUGNN	298
s	140	UGCUGUCCGAGGAGUCCU	19	UGCUGUCCGAGGAGUCCUNN	299
as	158	AGGACUGCCUCGGACAGCA	20	AGGACUGCCUCGGACAGCANN	300
s	146	CCGAGGCAGUCCUGCCAUC	21	CCGAGGCAGUCCUGCCAUCNN	301
as	164	GAUGGCAGGACUGCCUCGG	22	GAUGGCAGGACUGCCUCGNN	302
s	152	CAGUCCUGCCAUCAUGUG	23	CAGUCCUGCCAUCAUGUGNN	303
as	170	CACAUGAUGGCAGGACUG	24	CACAUGAUGGCAGGACUGNN	304
s	164	CAAUGUGGCCGUGCAUGUG	25	CAAUGUGGCCGUGCAUGUGNN	305
as	182	CACAUGCACGGCCACAUG	26	CACAUGCACGGCCACAUGNN	306
s	178	AUGUGUUCAGAAAGGCUGC	27	AUGUGUUCAGAAAGGCUCNN	307
as	196	GCAGCCUUUCUGAACACAUC	28	GCAGCCUUUCUGAACACAUNN	308
s	2	CAGAAGUCCACUCAUUCUU	29	CAGAAGUCCACUCAUUCUUNN	309

as	20	AAGAAUGAGUGGACUUCUG	30	AAGAAUGAGUGGACUUCUGNN	310
s	21	GGCAGGAUGGCUUCUCAUC	31	GGCAGGAUGGCUUCUCAUCNN	311
as	39	GAUGAGAAGCCAUCUGCC	32	GAUGAGAAGCCAUCUGCCNN	312
s	210	GAGCCAUUUGCCUCUGGGA	33	GAGCCAUUUGCCUCUGGANN	313
as	228	UCCCAGAGGCAAUUGGCUC	34	UCCCAGAGGCAAUUGGCUCNN	314
s	23	CAGGAUGGCUUCUCAUCGU	35	CAGGAUGGCUUCUCAUCGUNN	315
as	41	ACGAUGAGAAGCCAUCUG	36	ACGAUGAGAAGCCAUCUGNN	316
s	24	AGGAUGGCUUCUCAUCGUC	37	AGGAUGGCUUCUCAUCGUCNN	317
as	42	GACGAUGAGAAGCCAUCCU	38	GACGAUGAGAAGCCAUCCUNN	318
s	245	AGAGCUGCAUGGGCUCACA	39	AGAGCUGCAUGGGCUCACANN	319
as	263	UGUGAGCCCAUGCAGCUCU	40	UGUGAGCCCAUGCAGCUCUNN	320
s	248	GCUGCAUGGGCUCACAACU	41	GCUGCAUGGGCUCACAACUNN	321
as	266	AGUUGUGAGCCCAUGCAGC	42	AGUUGUGAGCCCAUGCAGCNN	322
s	25	GGAUGGCUUCUCAUCGUCU	43	GGAUGGCUUCUCAUCGUCUNN	323
as	43	AGACGAUGAGAAGCCAUCC	44	AGACGAUGAGAAGCCAUCCNN	324
s	251	GCAUGGGCUCACAACUGAG	45	GCAUGGGCUCACAACUGAGNN	325
as	269	CUCAGUUGUGAGCCCAUGC	46	CUCAGUUGUGAGCCCAUGCNN	326
s	253	AUGGGCUCACAACUGAGGA	47	AUGGGCUCACAACUGAGGANN	327
as	271	UCCUCAGUUGUGAGCCCAU	48	UCCUCAGUUGUGAGCCCAUNN	328
s	254	UGGGCUCACAACUGAGGAG	49	UGGGCUCACAACUGAGGAGNN	329
as	272	CUCCUCAGUUGUGAGCCCA	50	CUCCUCAGUUGUGAGCCCANN	330
s	270	GAGGAAUUUGUAGAAGGGA	51	GAGGAAUUUGUAGAAGGANN	331
as	288	UCCCUUCUACAAAUCCUC	52	UCCCUUCUACAAAUCCUCNN	332
s	276	UUUGUAGAAGGGAUAUACA	53	UUUGUAGAAGGGAUAUACANN	333
as	294	UGUAUAUCCCUUCUACAAA	54	UGUAUAUCCCUUCUACAAANN	334
s	277	UUGUAGAAGGGAUAUACAA	55	UUGUAGAAGGGAUAUACAANN	335
as	295	UUGUAUAUCCCUUCUACAA	56	UUGUAUAUCCCUUCUACAANN	336
s	278	UGUAGAAGGGAUAUACAAA	57	UGUAGAAGGGAUAUACAANN	337
as	296	UUUGUAUAUCCCUUCUACA	58	UUUGUAUAUCCCUUCUACANN	338
s	281	AGAAGGGAUAUACAAGUG	59	AGAAGGGAUAUACAAGUGNN	339
as	299	CACUUUGUAUAUCCCUUCU	60	CACUUUGUAUAUCCCUUCUNN	340
s	295	AAGUGGAAAUAGACACCAA	61	AAGUGGAAAUAGACACCAANN	341
as	313	UUGGUGUCUAUUCCACUU	62	UUGGUGUCUAUUCCACUUNN	342
s	299	GGAAAUAGACACCAAUCU	63	GGAAAUAGACACCAAUCUNN	343
as	317	AGAUUUGGUGUCUAUUUCC	64	AGAUUUGGUGUCUAUUUCCNN	344
s	300	GAAAUAGACACCAAUCUU	65	GAAAUAGACACCAAUCUUNN	345
as	318	AAGAUUUGGUGUCUAUUUC	66	AAGAUUUGGUGUCUAUUUCNN	346
s	303	AUAGACACCAAUCUUACU	67	AUAGACACCAAUCUUACUNN	347
as	321	AGUAAGAUUUGGUGUCUAU	68	AGUAAGAUUUGGUGUCUAUNN	348
s	304	UAGACACCAAUCUUACUG	69	UAGACACCAAUCUUACUGNN	349
as	322	CAGUAAGAUUUGGUGUCUA	70	CAGUAAGAUUUGGUGUCUANN	350
s	305	AGACACCAAUCUUACUGG	71	AGACACCAAUCUUACUGGNN	351
as	323	CCAGUAAGAUUUGGUGUCU	72	CCAGUAAGAUUUGGUGUCUNN	352
s	317	UUACUGGAAGGCACUUGGC	73	UUACUGGAAGGCACUUGGCNN	353
as	335	GCCAAGUGCCUCCAGUAA	74	GCCAAGUGCCUCCAGUAANN	354
s	32	UUCUCAUCGUCUGCUCUC	75	UUCUCAUCGUCUGCUCUNN	355
as	50	GAGGAGCAGACGAUGAGAA	76	GAGGAGCAGACGAUGAGAANN	356
s	322	GGAAGGCACUUGGCAUCUC	77	GGAAGGCACUUGGCAUCUNN	357
as	340	GAGAUGCCAAGUGCCUUC	78	GAGAUGCCAAGUGCCUUCNN	358

s	326	GGCACUUGGCAUCUCCCCA	79	GGCACUUGGCAUCUCCCCANN	359
as	344	UGGGGAGAUGCCAAGUGCC	80	UGGGGAGAUGCCAAGUGCCNN	360
s	333	GGCAUCUCCCCAUUCCAUG	81	GGCAUCUCCCCAUUCCAUGNN	361
as	351	AUGGAAUGGGGAGAUGCCTT	82	AUGGAAUGGGGAGAUGCCTTNN	362
s	334	GCAUCUCCCCAUUCCAUGA	83	GCAUCUCCCCAUUCCAUGANN	363
as	352	UCAUGGAAUGGGGAGAUGC	84	UCAUGGAAUGGGGAGAUGCNN	364
s	335	CAUCUCCCCAUUCCAUGAG	85	CAUCUCCCCAUUCCAUGAGNN	365
as	353	CUCAUGGAAUGGGGAGAUG	86	CUCAUGGAAUGGGGAGAUGNN	366
s	336	AUCUCCCCAUUCCAUGAGC	87	AUCUCCCCAUUCCAUGAGCNN	367
as	354	GCUCAUGGAAUGGGGAGAUA	88	GCUCAUGGAAUGGGGAGAUNN	368
s	338	CUCCCCAUUCCAUGAGCAU	89	CUCCCCAUUCCAUGAGCAUNN	369
as	356	AUGCUC AUGGAAUGGGGAG	90	AUGCUC AUGGAAUGGGGAGNN	370
s	341	CCCAUCCAUGAGCAUGCA	91	CCCAUCCAUGAGCAUGCANN	371
as	359	UGCAUGCUC AUGGAAUGGG	92	UGCAUGCUC AUGGAAUGGGNN	372
s	347	CCAUGAGCAUGCAGAGGUG	93	CCAUGAGCAUGCAGAGGUGNN	373
as	365	CACCUCUGCAUGCUC AUGG	94	CACCUCUGCAUGCUC AUGGNN	374
s	352	AGCAUGCAGAGGUGGUAUU	95	AGCAUGCAGAGGUGGUAUUNN	375
as	370	AAUACCACCUCUGCAUGC	96	AAUACCACCUCUGCAUGCUNN	376
s	354	CAUGCAGAGGUGGUAUUCA	97	CAUGCAGAGGUGGUAUUCAUNN	377
as	372	UGAAUACCACCUCUGCAUG	98	UGAAUACCACCUCUGCAUGNN	378
s	355	AUGCAGAGGUGGUAUUCAC	99	AUGCAGAGGUGGUAUUCACNN	379
as	373	GUGAAUACCACCUCUGCAU	100	GUGAAUACCACCUCUGCAUNN	380
s	362	GGUGGUAUUCACAGCCAAC	101	GGUGGUAUUCACAGCCAACNN	381
as	380	GUUGGCUGUGAAUACCACC	102	GUUGGCUGUGAAUACCACCNN	382
s	363	GUGGUAUUCACAGCCAACG	103	GUGGUAUUCACAGCCAACGNN	383
as	381	CGUUGGCUGUGAAUACCAC	104	CGUUGGCUGUGAAUACCACNN	384
s	364	UGGUAUUCACAGCCAACGA	105	UGGUAUUCACAGCCAACGANN	385
as	382	UCGUUGGCUGUGAAUACCA	106	UCGUUGGCUGUGAAUACCANN	386
s	365	GGUAUUCACAGCCAACGAC	107	GGUAUUCACAGCCAACGACNN	387
as	383	GUCGUUGGCUGUGAAUACC	108	GUCGUUGGCUGUGAAUACCNN	388
s	366	GUUUCACAGCCAACGACU	109	GUUUCACAGCCAACGACUNN	389
as	384	AGUCGUUGGCUGUGAAUAC	110	AGUCGUUGGCUGUGAAUACNN	390
s	367	UAUUCACAGCCAACGACUC	111	UAUUCACAGCCAACGACUCNN	391
as	385	GAGUCGUUGGCUGUGAAUA	112	GAGUCGUUGGCUGUGAAUANN	392
s	370	UCACAGCCAACGACUCCGG	113	UCACAGCCAACGACUCCGGNN	393
as	388	CCGGAGUCGUUGGCUGUGA	114	CCGGAGUCGUUGGCUGUGANN	394
s	390	CCCCGCCGCUACACCAUUG	115	CCCCGCCGCUACACCAUUGNN	395
as	408	CAAUGGUGUAGCGGCGGGG	116	CAAUGGUGUAGCGGCGGGGNN	396
s	4	GAAGUCCACUCAUUCUUGG	117	GAAGUCCACUCAUUCUUGGNN	397
as	22	CCAAGAAUGAGUGGACUUC	118	CCAAGAAUGAGUGGACUUCNN	398
s	412	CCCUGCUGAGCCCCUACUC	119	CCCUGCUGAGCCCCUACUCNN	399
as	430	GAGUAGGGGUCAGCAGGG	120	GAGUAGGGGUCAGCAGGGNN	400
s	417	CUGAGCCCCUACUCCUAUU	121	CUGAGCCCCUACUCCUAUUNN	401
as	435	AAUAGGAGUAGGGGUCAG	122	AAUAGGAGUAGGGGUCAGNN	402
s	418	UGAGCCCCUACUCCUAUUC	123	UGAGCCCCUACUCCUAUUCNN	403
as	436	GAAUAGGAGUAGGGGUCUA	124	GAAUAGGAGUAGGGGUCUNN	404
s	422	CCCCUACUCCUAUUCACC	125	CCCCUACUCCUAUUCACCNN	405
as	440	GGUGGAAUAGGAGUAGGGG	126	GGUGGAAUAGGAGUAGGGGNN	406
s	425	CUACUCCUAUUCACCACG	127	CUACUCCUAUUCACCACGNN	407

as	443	CGUGGUGGAAUAGGAGUAG	128	CGUGGUGGAAUAGGAGUAGNN	408
s	426	UACUCCUAUUCCACCACGG	129	UACUCCUAUUCCACCACGGNN	409
as	444	CCGUGGUGGAAUAGGAGUA	130	CCGUGGUGGAAUAGGAGUANN	410
s	427	ACUCCUAUUCCACCACGGC	131	ACUCCUAUUCCACCACGGCNN	411
as	445	GCCGUGGUGGAAUAGGAGU	132	GCCGUGGUGGAAUAGGAGUNN	412
s	429	UCCUAUUCCACCACGGCUG	133	UCCUAUUCCACCACGGCUGNN	413
as	447	CAGCCGUGGUGGAAUAGGA	134	CAGCCGUGGUGGAAUAGGANN	414
s	432	UAUCCACCACGGCUGUCG	135	UAUCCACCACGGCUGUCGNN	415
as	450	CGACAGCCGUGGUGGAAUA	136	CGACAGCCGUGGUGGAAUANN	416
s	433	AUCCACCACGGCUGUCGU	137	AUCCACCACGGCUGUCGUNN	417
as	451	ACGACAGCCGUGGUGGAAU	138	ACGACAGCCGUGGUGGAAUNN	418
s	437	CACCACGGCUGUCGUCACC	139	CACCACGGCUGUCGUCACCNN	419
as	455	GGUGACGACAGCCGUGGUG	140	GGUGACGACAGCCGUGGUGNN	420
s	438	ACCACGGCUGUCGUCACCA	141	ACCACGGCUGUCGUCACCANN	421
as	456	UGGUGACGACAGCCGUGGU	142	UGGUGACGACAGCCGUGGUNN	422
s	439	CCACGGCUGUCGUCACCAA	143	CCACGGCUGUCGUCACCAANN	423
as	457	UUGGUGACGACAGCCGUGG	144	UUGGUGACGACAGCCGUGGNN	424
s	441	ACGGCUGUCGUCACCAAUC	145	ACGGCUGUCGUCACCAAUCNN	425
as	459	GAUUGGUGACGACAGCCGU	146	GAUUGGUGACGACAGCCGUNN	426
s	442	CGGCUGUCGUCACCAAUCC	147	CGGCUGUCGUCACCAAUCCNN	427
as	460	GGAUUGGUGACGACAGCCG	148	GGAUUGGUGACGACAGCCGNN	428
s	449	CGUCACCAAUCCAAGGAA	149	CGUCACCAAUCCAAGGAANN	429
as	467	UUCUUGGGAUUGGUGACG	150	UUCUUGGGAUUGGUGACGNN	430
s	455	CAAUCCAAGGAAUGAGGG	151	CAAUCCAAGGAAUGAGGGNN	431
as	473	CCCUCAUCCUUGGGAUUG	152	CCCUCAUCCUUGGGAUUGNN	432
s	491	CCUGAAGGACGAGGGAUGG	153	CCUGAAGGACGAGGGAUGGNN	433
as	509	CCAUCCUCGUCCUUCAGG	154	CCAUCCUCGUCCUUCAGGNN	434
s	497	GGACGAGGGAUGGGAUUUC	155	GGACGAGGGAUGGGAUUUCNN	435
as	515	GAAAUCCAUCCUCGUCC	156	GAAAUCCAUCCUCGUCCNN	436
s	5	AAGUCCACUCAUUCUUGGC	157	AAGUCCACUCAUUCUUGGCNN	437
as	23	GCCAAGAAUGAGUGGACUU	158	GCCAAGAAUGAGUGGACUUNN	438
s	508	GGGAUUUCAUGUAACCAAG	159	GGGAUUUCAUGUAACCAAGNN	439
as	526	CUUGGUUACAUGAAUCCC	160	CUUGGUUACAUGAAUCCCNN	440
s	509	GGAUUUCAUGUAACCAAGA	161	GGAUUUCAUGUAACCAAGANN	441
as	527	UCUUGGUUACAUGAAUCCC	162	UCUUGGUUACAUGAAUCCCNN	442
s	514	UCAUGUAACCAAGAGUAUU	163	UCAUGUAACCAAGAGUAUUNN	443
as	532	AAUACUCUUGGUUACAUGA	164	AAUACUCUUGGUUACAUGANN	444
s	516	AUGUAACCAAGAGUAUUC	165	AUGUAACCAAGAGUAUUCNN	445
as	534	GGAAUACUCUUGGUUACA	166	GGAAUACUCUUGGUUACAUNN	446
s	517	UGUAACCAAGAGUAUCCA	167	UGUAACCAAGAGUAUCCANN	447
as	535	UGGAAUACUCUUGGUUACA	168	UGGAAUACUCUUGGUUACANN	448
s	518	GUAACCAAGAGUAUCCA	169	GUAACCAAGAGUAUCCAUNN	449
as	536	AUGGAAUACUCUUGGUUAC	170	AUGGAAUACUCUUGGUUACNN	450
s	54	UGCCUUGCUGGACUGGUUU	171	UGCCUUGCUGGACUGGUUUUNN	451
as	72	AUACCAGUCCAGCAAGGCA	172	AUACCAGUCCAGCAAGGCANN	452
s	543	UAAAGCAGUGUUUACCCU	173	UAAAGCAGUGUUUACCCUNN	453
as	561	AGGUGAAAACACUGCUUUA	174	AGGUGAAAACACUGCUUUNN	454
s	55	GCCUUGCUGGACUGGUUU	175	GCCUUGCUGGACUGGUUUUNN	455
as	73	AAUACCAGUCCAGCAAGGC	176	AAUACCAGUCCAGCAAGGCNN	456

s	551	UGUUUUCACCUCAUAUGCU	177	UGUUUUCACCUCAUAUGCUNN	457
as	569	AGCAUAUGAGGUGAAAACA	178	AGCAUAUGAGGUGAAAACANN	458
s	552	GUUUUCACCUCAUAUGCUA	179	GUUUUCACCUCAUAUGCUNN	459
as	570	UAGCAUAUGAGGUGAAAAC	180	UAGCAUAUGAGGUGAAAACNN	460
s	553	UUUUCACCUCAUAUGCUAU	181	UUUUCACCUCAUAUGCUNN	461
as	571	AUAGCAUAUGAGGUGAAAA	182	AUAGCAUAUGAGGUGAAAAANN	462
s	555	UUCACCUCAUAUGCUAUGU	183	UUCACCUCAUAUGCUNN	463
as	573	ACAUAGCAUAUGAGGUGAA	184	ACAUAGCAUAUGAGGUGAANN	464
s	557	CACCUCAUAUGCUAUGUUA	185	CACCUCAUAUGCUNN	465
as	575	UAACAUAAGCAUAUGAGGUG	186	UAACAUAAGCAUAUGAGGUGNN	466
s	56	CCUUGCUGGACUGGUUUU	187	CCUUGCUGGACUGGUUNN	467
as	74	AAAUACCAGUCCAGCAAGG	188	AAAUACCAGUCCAGCAAGNN	468
s	563	AUAUGCUAUGUUAGAAGUC	189	AUAUGCUAUGUUAGAAGUCNN	469
as	581	GACUUCUAACAUAAGCAUAU	190	GACUUCUAACAUAAGCAUNN	470
s	564	UAUGCUAUGUUAGAAGUCC	191	UAUGCUAUGUUAGAAGUCNN	471
as	582	GGACUUCUAACAUAAGCAUA	192	GGACUUCUAACAUAAGCAUNN	472
s	566	UGCUAUGUUAGAAGUCCAG	193	UGCUAUGUUAGAAGUCCAGNN	473
as	584	CUGGACUUCUAACAUAAGCA	194	CUGGACUUCUAACAUAAGCANN	474
s	57	CUUGCUGGACUGGUUUUG	195	CUUGCUGGACUGGUUNN	475
as	75	CAAAUACCAGUCCAGCAAG	196	CAAAUACCAGUCCAGCAAGNN	476
s	578	AGUCCAGGCAGAGCAAUA	197	AGUCCAGGCAGAGCAUNN	477
as	596	AUUGUCUCUGCCUGGACUTT	198	AUUGUCUCUGCCUGGACUTTN	478
s	580	UCCAGGCAGAGCAAUAAA	199	UCCAGGCAGAGCAAUAAAANN	479
as	598	UUUAUUGUCUCUGCCUGGA	200	UUUAUUGUCUCUGCCUGGANN	480
s	607	GUGAAAGGCACUUUUCAUU	201	GUGAAAGGCACUUUUCUNN	481
as	625	AAUGAAAAGUGCCUUUCAC	202	AAUGAAAAGUGCCUUUCANN	482
s	62	UGGACUGGUUUUGUGUCU	203	UGGACUGGUUUUGUGUCUNN	483
as	80	AGACACAAAUACCAGUCCA	204	AGACACAAAUACCAGUCCANN	484
s	77	GUCUGAGGCUGGCCUACG	205	GUCUGAGGCUGGCCUACGNN	485
as	95	CGUAGGGCCAGCCUCAGAC	206	CGUAGGGCCAGCCUCAGACNN	486
s	79	CUGAGGCUGGCCUACGGG	207	CUGAGGCUGGCCUACGGGNN	487
as	97	CCCGUAGGGCCAGCCUCAG	208	CCCGUAGGGCCAGCCUCAGNN	488
s	81	GAGGCUGGCCUACGGGCA	209	GAGGCUGGCCUACGGGCANN	489
as	99	UGCCCGUAGGGCCAGCCUC	210	UGCCCGUAGGGCCAGCCUNN	490
s	82	AGGCUGGCCUACGGGCAC	211	AGGCUGGCCUACGGGCACNN	491
as	100	GUGCCCGUAGGGCCAGCCU	212	GUGCCCGUAGGGCCAGCCUNN	492
s	84	GCUGGCCUACGGGCACCG	213	GCUGGCCUACGGGCACCGNN	493
as	102	CGGUGCCCGUAGGGCCAGC	214	CGGUGCCCGUAGGGCCAGCNN	494
s	85	CUGGCCUACGGGCACCGG	215	CUGGCCUACGGGCACCGGNN	495
as	103	CCGGUGCCCGUAGGGCCAG	216	CCGGUGCCCGUAGGGCCAGNN	496
s	87	GGCCUACGGGCACCGGUG	217	GGCCUACGGGCACCGGUGNN	497
as	105	CACCGUGCCCGUAGGGCC	218	CACCGUGCCCGUAGGGCCNN	498
s	9	CCACUCAUUCUUGGCAGGA	219	CCACUCAUUCUUGGCAGGANN	499
as	27	UCCUGCCAAGAAUGAGUGG	220	UCCUGCCAAGAAUGAGUGGNN	500
s	90	CCUACGGGCACCGGUGAAU	221	CCUACGGGCACCGGUGAUNN	501
as	108	AUUCACCGGUGCCCGUAGG	222	AUUCACCGGUGCCCGUAGGNN	502
s	91	CUACGGGCACCGGUGAAUC	223	CUACGGGCACCGGUGAUCNN	503
as	109	GAUUCACCGGUGCCCGUAG	224	GAUUCACCGGUGCCCGUAGNN	504
s	92	UACGGGCACCGGUGAAUCC	225	UACGGGCACCGGUGAUCNN	505

as	110	GGAUUCACCGGUGCCCGUA	226	GGAUUCACCGGUGCCCGUANN	506
s	93	ACGGGCACCGGUGAAUCCA	227	ACGGGCACCGGUGAAUCCANN	507
as	111	UGGAUUCACCGGUGCCCGU	228	UGGAUUCACCGGUGCCCGUNN	508
s	97	GCACCGGUGAAUCCAAGUG	229	GCACCGGUGAAUCCAAGUNN	509
as	115	CACUUGGAUUCACCGGUGC	230	CACUUGGAUUCACCGGUGCNN	510
s	98	CACCGGUGAAUCCAAGUGU	231	CACCGGUGAAUCCAAGUNN	511
as	116	ACACUUGGAUUCACCGGUG	232	ACACUUGGAUUCACCGGUGNN	512
s	167	UGUGGCCAUGCAUGUGUUC	233	UGUGGCCAUGCAUGUGUUCNN	513
as	185	GAACACAUGCAUGGCCACA	234	GAACACAUGCAUGGCCACANN	514
s	168	GUGGCCAUGCAUGUGUUCA	235	GUGGCCAUGCAUGUGUUCANN	515
as	186	UGAACACAUGCAUGGCCAC	236	UGAACACAUGCAUGGCCACNN	516
s	171	GCCAUGCAUGUGUUCAGAA	237	GCCAUGCAUGUGUUCAGAANN	517
as	189	UUCUGAACACAUGCAUGGC	238	UUCUGAACACAUGCAUGGCNN	518
s	432	UAUCCACCACGGCUGUCA	239	UAUCCACCACGGCUGUCANN	519
as	449	UGACAGCCGUGGUGAAUA	240	UGACAGCCGUGGUGAAUANN	520
s	447	GUCAUCACCAAUCCAAGG	241	GUCAUCACCAAUCCAAGNN	521
as	465	CCUUGGGAUUGGUGAUGAC	242	CCUUGGGAUUGGUGAUGACNN	522
s	115	GUCCUCUGAUGGUCAAAGU	243	GUCCUCUGAUGGUCAAAGUNN	523
as	133	ACUUUGACCAUCAGAGGAC	244	ACUUUGACCAUCAGAGGACNN	524
s	122	GAUGGUCAAAGUUCUAGAU	245	GAUGGUCAAAGUUCUAGAUNN	525
as	140	AUCUAGAACUUUGACCAUC	246	AUCUAGAACUUUGACCAUCNN	526
s	139	AUGCUGUCGAGGCAGUCC	247	AUGCUGUCGAGGCAGUCCNN	527
as	157	GGACUGCCUCGGACAGCAU	248	GGACUGCCUCGGACAGCAUNN	528
s	172	CCGUGCAUGUGUUCAGAAA	249	CCGUGCAUGUGUUCAGAAAANN	529
as	190	UUUCUGAACACAUGCACGG	250	UUUCUGAACACAUGCACGNN	530
s	238	AGUCUGGAGAGCUGCAUGG	251	AGUCUGGAGAGCUGCAUGNN	531
as	256	CCAUGCAGCUCUCCAGACU	252	CCAUGCAGCUCUCCAGACUNN	532
s	252	CAUGGGCUCACAACUGAGG	253	CAUGGGCUCACAACUGAGNN	533
as	270	CCUCAGUUGUGAGCCCAUG	254	CCUCAGUUGUGAGCCCAUGNN	534
s	33	UCUCAUCGUCUGCUCCUCC	255	UCUCAUCGUCUGCUCCUCCNN	535
as	51	GGAGGAGCAGACGAUGAGA	256	GGAGGAGCAGACGAUGAGANN	536
s	340	CCCAUUCCAUGAGCAUGC	257	CCCAUUCCAUGAGCAUGCNN	537
as	358	GCAUGCUC AUGGAAUGGGG	258	GCAUGCUC AUGGAAUGGGGNN	538
s	421	GCCCCUACUCCUAUCCAC	259	GCCCCUACUCCUAUCCACNN	539
as	439	GUGGAAUAGGAGUAGGGGC	260	GUGGAAUAGGAGUAGGGGCNN	540
s	431	CUAUUCCACCACGGCUGUC	261	CUAUUCCACCACGGCUGUCNN	541
as	449	GACAGCCGUGGUGGAAUAG	262	GACAGCCGUGGUGGAAUAGNN	542
s	440	CACGGCUGUCGUCACCAAU	263	CACGGCUGUCGUCACCAAUNN	543
as	458	AUUGGUGACGACAGCCGUG	264	AUUGGUGACGACAGCCGUGNN	544
s	496	AGGACGAGGGAUGGGAUUU	265	AGGACGAGGGAUGGGAUUUNN	545
as	514	AAAUCCAUCCUCGUCCU	266	AAAUCCAUCCUCGUCCUNN	546
s	556	UCACCUCAUAUGCUAUGUU	267	UCACCUCAUAUGCUAUGUNN	547
as	574	AACAUAAGCAUAUGAGGUGA	268	AACAUAAGCAUAUGAGGUGANN	548
s	559	CCUCAUAUGCUAUGUUAGA	269	CCUCAUAUGCUAUGUUAGANN	549
as	577	UCUAACAUAGCAUAUGAGG	270	UCUAACAUAGCAUAUGAGGNN	550
s	570	AUGUUAGAAGUCCAGGCAG	271	AUGUUAGAAGUCCAGGCAGNN	551
as	588	CUGCCUGGACUUCUACAUC	272	CUGCCUGGACUUCUACAUNN	552
s	78	UCUGAGGCUGGCCUACGG	273	UCUGAGGCUGGCCUACGNN	553
as	96	CCGUAGGGCCAGCCUCAGA	274	CCGUAGGGCCAGCCUCAGANN	554
s	87	GGCCUACGGGCACCGGUG	275	GGCCUACGGGCACCGGUGNN	555
as	105	CACCGGUGCCCGUAGGGCC	276	CACCGGUGCCCGUAGGGCCNN	556
s	95	GGGCACCGGUGAAUCCAAG	277	GGGCACCGGUGAAUCCAAGNN	557
as	113	CUUGGAUUCACCGGUGCCC	278	CUUGGAUUCACCGGUGCCNN	558
s	167	CCAUGCAUGUGUUCAGAAA	279	CCAUGCAUGUGUUCAGAAAANN	559
as	185	UUUCUGAACACAUGCAUGG	280	UUUCUGAACACAUGCAUGGNN	560

Таблица 3В.

Последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК TTR человека

Цепь: s=смысловая; as=антисмысловая;

Положение: положение 5'-основания на транскрипте (NM_000371.2, SEQ ID NO:1329)

Цепь	Положение	Последовательность с 3'-дезокситимидиновым выступом (5'-3')	SEQ ID NO:
s	100	CCGGUGAAUCCAAGUGUCCdTdT	561
as	118	GGACACUUGGAUUCACCGGdTdT	562
s	11	ACUCAUUCUUGGCAGGAUGdTdT	563
as	29	CAUCCUGCCAAGAAUGAGUdTdT	564
s	111	AAGUGUCCUCUGAUGGUCAdTdT	565
as	129	UGACCAUCAGAGGACACUUDdTdT	566
s	13	UCAUUCUUGGCAGGAUGGCdTdT	567
as	31	GCCAUCCUGCCAAGAAUGAdTdT	568
s	130	AAGUUCUAGAUGCUGUCCGdTdT	569
as	148	CGGACAGCAUCUAGAACUUDdTdT	570
s	132	GUUCUAGAUGCUGUCCGAGdTdT	571
as	150	CUCGGACAGCAUCUAGAACdTdT	572
s	135	CUAGAUGCUGUCCGAGGCAdTdT	573
as	153	UGCCUCGGACAGCAUCUAGdTdT	574
s	138	GAUGCUGUCCGAGGCAGUCdTdT	575
as	156	GACUGCCUCGGACAGCAUCdTdT	576
s	14	CAUUCUUGGCAGGAUGGCUDdTdT	577
as	32	AGCCAUCCUGCCAAGAAUGdTdT	578
s	140	UGCUGUCCGAGGCAGUCCUDdTdT	579
as	158	AGGACUGCCUCGGACAGCAdTdT	580
s	146	CCGAGGCAGUCCUGCCAUCdTdT	581
as	164	GAUGGCAGGACUGCCUCGGdTdT	582
s	152	CAGUCCUGCCAUCAAUGUGdTdT	583
as	170	CACAUGAUGGCAGGACUGdTdT	584
s	164	CAAUGUGGCCUGCAUGUGdTdT	585
as	182	CACAUGCACGGCCACAUGdTdT	586
s	178	AUGUGUUCAGAAAGGCUGCdTdT	587
as	196	GCAGCCUUUCUGAACACAUDdTdT	588
s	2	CAGAAGUCCACUCAUUCUUDdTdT	589
as	20	AAGAAUGAGUGGACUUCUGdTdT	590
s	21	GGCAGGAUGGCUUCUCAUCdTdT	591
as	39	GAUGAGAAGCCAUCCUGCCdTdT	592
s	210	GAGCCAUUUGCCUCUGGGAdTdT	593
as	228	UCCAGAGGCAAAUGGCUCdTdT	594
s	23	CAGGAUGGCUUCUCAUCGUdTdT	595
as	41	ACGAUGAGAAGCCAUCCUGdTdT	596
s	24	AGGAUGGCUUCUCAUCGUCdTdT	597
as	42	GACGAUGAGAAGCCAUCCUDdTdT	598
s	245	AGAGCUGCAUGGCUCACAdTdT	599
as	263	UGUGAGCCCAUGCAGCUCUDdTdT	600
s	248	GCUGCAUGGCUCACAACUDdTdT	601

as	266	AGUUGUGAGCCCAUGCAGCdTdT	602
s	25	GGAUGGCUUCUCAUCGUCdTdT	603
as	43	AGACGAUGAGAAGCCAUCdTdT	604
s	251	GCAUGGGCUCACAACUGAGdTdT	605
as	269	CUCAGUUGUGAGCCCAUGCdTdT	606
s	253	AUGGGCUCACAACUGAGGAdTdT	607
as	271	UCCUCAGUUGUGAGCCCAUdTdT	608
s	254	UGGGCUCACAACUGAGGAGdTdT	609
as	272	CUCCUCAGUUGUGAGCCCAdTdT	610
s	270	GAGGAAUUUGUAGAAGGGAdTdT	611
as	288	UCCCUUCUACAAAUCCUCdTdT	612
s	276	UUUGUAGAAGGGAUAUACAdTdT	613
as	294	UGUAUAUCCCUUCUACAAAdTdT	614
s	277	UUGUAGAAGGGAUAUACAAAdTdT	615
as	295	UUGUAUAUCCCUUCUACAAAdTdT	616
s	278	UGUAGAAGGGAUAUACAAAdTdT	617
as	296	UUUGUAUAUCCCUUCUACAdTdT	618
s	281	AGAAGGGAUAUACAAAGUGdTdT	619
as	299	CACUUUGUAUAUCCCUUCdTdT	620
s	295	AAGUGGAAAUAGACACCAAdTdT	621
as	313	UUGGUGUCUAUUUCCACUdTdT	622
s	299	GGAAAUAGACACCAAUCdTdT	623
as	317	AGAUUUGGUGUCUAUUUCCdTdT	624
s	300	GAAAUAGACACCAAUCUdTdT	625
as	318	AAGAUUUGGUGUCUAUUUCdTdT	626
s	303	AUAGACACCAAUCUACUdTdT	627
as	321	AGUAAGAUUUGGUGUCUAUdTdT	628
s	304	UAGACACCAAUCUACUGdTdT	629
as	322	CAGUAAGAUUUGGUGUCUAdTdT	630
s	305	AGACACCAAUCUACUGGdTdT	631
as	323	CCAGUAAGAUUUGGUGUCUdTdT	632
s	317	UUACUGGAAGGCACUUGGCdTdT	633
as	335	GCCAAGUGCCUCCAGUAdTdT	634
s	32	UUCUCAUCGUCUGCUCUCdTdT	635
as	50	GAGGAGCAGACGAUGAGAAAdTdT	636
s	322	GGAAGGCACUUGGCAUCUCdTdT	637
as	340	GAGAUGCCAAGUGCCUCCdTdT	638
s	326	GGCACUUGGCAUCUCCCAdTdT	639
as	344	UGGGGAGAUGCCAAGUGCCdTdT	640
s	333	GGCAUCUCCCAUCCAUGdTdT	641
as	351	AUGGAAUGGGGAGAUGCCTTdTdT	642
s	334	GCAUCUCCCAUCCAUGAdTdT	643
as	352	UCAUGGAAUGGGGAGAUGCdTdT	644
s	335	CAUCUCCCAUCCAUGAGdTdT	645
as	353	CUCAUGGAAUGGGGAGAUGdTdT	646
s	336	AUCUCCCAUCCAUGAGCdTdT	647
as	354	GCUCAUGGAAUGGGGAGAUdTdT	648
s	338	CUCCCAUCCAUGAGCAUdTdT	649
as	356	AUGCUC AUGGAAUGGGGAGdTdT	650
s	341	CCCAUCCAUGAGCAUGCAdTdT	651
as	359	UGCAUGCUC AUGGAAUGGGdTdT	652
s	347	CCAUGAGCAUGCAGAGGUGdTdT	653
as	365	CACCUCUGCAUGCUC AUGGdTdT	654
s	352	AGCAUGCAGAGGUGGUAUUdTdT	655
as	370	AAUACCACCUCUGCAUGCdTdT	656
s	354	CAUGCAGAGGUGGUAUUCAdTdT	657
as	372	UGAAUACCACCUCUGCAUGdTdT	658

s	355	AUGCAGAGGUGGUAAUUCAdTdT	659
as	373	GUGAAUACCACCUCUGCAUdTdT	660
s	362	GGUGGUAAUUCACAGCCAACdTdT	661
as	380	GUUGGCUGUGAAUACCACCdTdT	662
s	363	GUGGUAAUUCACAGCCAACGdTdT	663
as	381	CGUUGGCUGUGAAUACCAdTdT	664
s	364	UGGUAAUUCACAGCCAACGAdTdT	665
as	382	UCGUUGGCUGUGAAUACCAdTdT	666
s	365	GGUAAUUCACAGCCAACGACdTdT	667
as	383	GUCGUUGGCUGUGAAUACCdTdT	668
s	366	GUAUUCACAGCCAACGACUdTdT	669
as	384	AGUCGUUGGCUGUGAAUACdTdT	670
s	367	UAUUCACAGCCAACGACUCdTdT	671
as	385	GAGUCGUUGGCUGUGAAUAdTdT	672
s	370	UCACAGCCAACGACUCCGGdTdT	673
as	388	CCGGAGUCGUUGGCUGUGAdTdT	674
s	390	CCCCCGGCUCACCAUUGdTdT	675
as	408	CAAUGGUGUAGCGGGGGdTdT	676
s	4	GAAGUCCACUCAUUCUUGGdTdT	677
as	22	CCAAGAAUGAGUGGACUUCdTdT	678
s	412	CCUCGUCGAGCCCUACUCdTdT	679
as	430	GAGUAGGGGUCAGCAGGGdTdT	680
s	417	CUGAGCCCCUACUCCUAUUDdTdT	681
as	435	AAUAGGAGUAGGGGUCAGdTdT	682
s	418	UGAGCCCCUACUCCUAUUCdTdT	683
as	436	GAAUAGGAGUAGGGGUCAdTdT	684
s	422	CCCUACUCCUAUUCACCdTdT	685
as	440	GGUGGAAUAGGAGUAGGGGdTdT	686
s	425	CUACUCCUAUUCACCACGdTdT	687
as	443	CGUGGUGGAAUAGGAGUAGdTdT	688
s	426	UACUCCUAUUCACCACGGdTdT	689
as	444	CCGUGGUGGAAUAGGAGUAdTdT	690
s	427	ACUCCUAUUCACCACGGCdTdT	691
as	445	GCCGUGGUGGAAUAGGAGUdTdT	692
s	429	UCCUAUUCACCACGGCUGdTdT	693
as	447	CAGCCGUGGUGGAAUAGGAdTdT	694
s	432	UAUUCACCACGGCUGUCGdTdT	695
as	450	CGACAGCCGUGGUGGAAUAdTdT	696
s	433	AUUCACCACGGCUGUCGUdTdT	697
as	451	ACGACAGCCGUGGUGGAAUdTdT	698
s	437	CACCACGGCUGUCGUCACCdTdT	699
as	455	GGUGACGACAGCCGUGGUGdTdT	700
s	438	ACCACGGCUGUCGUCACCAdTdT	701
as	456	UGGUGACGACAGCCGUGGUdTdT	702
s	439	CCACGGCUGUCGUCACCAAdTdT	703
as	457	UUGGUGACGACAGCCGUGGdTdT	704
s	441	ACGGCUGUCGUCACCAAUcdTdT	705
as	459	GAUUGGUGACGACAGCCGUdTdT	706
s	442	CGCUGUCGUCACCAAUCCdTdT	707
as	460	GGAUUGGUGACGACAGCCGdTdT	708
s	449	CGUCACCAUCCCAAGGAAdTdT	709
as	467	UUCUUGGGAUUGGUGACGdTdT	710
s	455	CAUCCCAAGGAAUGAGGGdTdT	711
as	473	CCCUCAUUCUUGGGAUUGdTdT	712
s	491	CCUGAAGGACGAGGGAUGGdTdT	713
as	509	CCAUCCUCGUCCUUCAGGdTdT	714
s	497	GGACGAGGGGAUGGGAUUCdTdT	715

as	515	GAAAUCCCAUCCUCGUCCdTdT	716
s	5	AAGUCCACUCAUUCUUGGCdTdT	717
as	23	GCCAAGAAUGAGUGGACUUDtDt	718
s	508	GGGAUUUCAUGUAACCAAGdTdT	719
as	526	CUUGGUUACAUGAAAUCCdTdT	720
s	509	GGAUUUCAUGUAACCAAGAdTdT	721
as	527	UCUUGGUUACAUGAAAUCCdTdT	722
s	514	UCAUGUAACCAAGAGUAUUDtDt	723
as	532	AAUACUCUUGGUUACAUGAdTdT	724
s	516	AUGUAACCAAGAGUAUUCcDtDt	725
as	534	GGAAUACUCUUGGUUACAudTdT	726
s	517	UGUAACCAAGAGUAUUCcAdTdT	727
as	535	UGGAAUACUCUUGGUUACAdTdT	728
s	518	GUAACCAAGAGUAUUCcAUdTdT	729
as	536	AUGGAAUACUCUUGGUUACdTdT	730
s	54	UGCCUUGCUGGACUGGUAdTdT	731
as	72	AUACCAGUCCAGCAAGGCAdTdT	732
s	543	UAAAGCAGUUUUACCCudTdT	733
as	561	AGGUGAAAACACUGCUUUAdTdT	734
s	55	GCCUUGCUGGACUGGUUUdDtDt	735
as	73	AAUACCAGUCCAGCAAGGCdTdT	736
s	551	UGUUUCACCUCAUAUGCUdTdT	737
as	569	AGCAUAUGAGGUGAAAACAdTdT	738
s	552	GUUUUCACCUCAUAUGCUAdTdT	739
as	570	UAGCAUAUGAGGUGAAAACdTdT	740
s	553	UUUUCACCUCAUAUGCUAUdTdT	741
as	571	AUAGCAUAUGAGGUGAAAAdTdT	742
s	555	UUCACCUCAUAUGCUAUGudTdT	743
as	573	ACAUAGCAUAUGAGGUGAAAdTdT	744
s	557	CACCUCAUAUGCUAUGUUAdTdT	745
as	575	UAACAUAGCAUAUGAGGUGdTDt	746
s	56	CCUUGCUGGACUGGUUUUdDtDt	747
as	74	AAAUACCAGUCCAGCAAGGdTDt	748
s	563	AUAUGCUAUGUUAGAAGUCdTDt	749
as	581	GACUUCUAACAUAAGCAUAudTdT	750
s	564	UAUGCUAUGUUAGAAGUCCdTDt	751
as	582	GGACUUCUAACAUAAGCAUAdTdT	752
s	566	UGCUAUGUUAGAAGUCCAGdTDt	753
as	584	CUGGACUUCUAACAUAAGCAdTdT	754
s	57	CUUGCUGGACUGGUUUUGdTDt	755
as	75	CAAAUACCAGUCCAGCAAGdTDt	756
s	578	AGUCCAGGCAGAGACAAUAdTdT	757
as	596	AUUGUCUCUGCCUGGACUTdTdT	758
s	580	UCCAGGCAGAGACAAUAAAdTdT	759
as	598	UUUAUUGUCUCUGCCUGGAdTdT	760
s	607	GUGAAAGGCACUUUUCAUUDtDt	761
as	625	AAUGAAAAGUGCCUUUCAdTdT	762
s	62	UGGACUGGUUUUGUGUCudTdT	763
as	80	AGACACAAAUACCAGUCCAdTdT	764
s	77	GUCUGAGGCUGGCCUACGdTDt	765
as	95	CGUAGGGCCAGCCUCAGAdTdT	766
s	79	CUGAGGCUGGCCUACGGGdTDt	767
as	97	CCGUAGGGCCAGCCUCAGdTDt	768
s	81	GAGGCUGGCCUACGGGCAdTdT	769
as	99	UGCCCGUAGGGCCAGCCUCdTDt	770
s	82	AGGCUGGCCUACGGGCAdTdT	771
as	100	GUGCCCGUAGGGCCAGCCudTdT	772

s	84	GCUGGCCCUACGGGCACCGdTdT	773
as	102	CGGUGCCCGUAGGGCCAGCdTdT	774
s	85	CUGGCCCUACGGGCACCGdTdT	775
as	103	CCGGUGCCCGUAGGGCCAGdTdT	776
s	87	GGCCCUACGGGCACCGGUGdTdT	777
as	105	CACCGGUGCCCGUAGGGCCdTdT	778
s	9	CCACUCAUUCUUGGCAGGAdTdT	779
as	27	UCCUGCCAAGAAUGAGUGGdTdT	780
s	90	CCUACGGGCACCGGUGAAUdTdT	781
as	108	AUUCACCGGUGCCCGUAGGdTdT	782
s	91	CUACGGGCACCGGUGAAUCdTdT	783
as	109	GAUUCACCGGUGCCCGUAGdTdT	784
s	92	UACGGGCACCGGUGAAUCCdTdT	785
as	110	GGAUUCACCGGUGCCCGUAdTdT	786
s	93	ACGGGCACCGGUGAAUCCAdTdT	787
as	111	UGGAUUCACCGGUGCCCGUdTdT	788
s	97	GCACCGGUGAAUCCAAGUGdTdT	789
as	115	CACUUGGAUUCACCGGUGCdTdT	790
s	98	CACCGGUGAAUCCAAGUGdTdT	791
as	116	ACACUUGGAUUCACCGGUGdTdT	792
s	167	UGUGCCAUGCAUGUGUUCdTdT	793
as	185	GAACACAUGCAUGGCCACAdTdT	794
s	168	GUGGCCAUGCAUGUGUUCAdTdT	795
as	186	UGAACACAUGCAUGGCCACdTdT	796
s	171	GCCAUGCAUGUGUUCAGAAdTdT	797
as	189	UUCUGAACACAUGCAUGGCdTdT	798
s	432	UAUCCACCACGGCUGUCAdTdT	799
as	449	UGACAGCCGUGGUGAAUAdTdT	800
s	447	GUCAUCACCAUCCCAAGGdTdT	801
as	465	CCUUGGGAUUGGUGAUGACdTdT	802
s	115	GUCCUCUGAUGGUCAAAGUdTdT	803
as	133	ACUUUGACCAUCAGAGGACdTdT	804
s	122	GAUGGUCAAAGUUCUAGAAdTdT	805
as	140	AUCUAGAACUUUGACCAUCdTdT	806
s	139	AUGCUGUCCGAGGCAGUCCdTdT	807
as	157	GGACUGCCUCGGACAGCAUdTdT	808
s	172	CCGUGCAUGUGUUCAGAAAdTdT	809
as	190	UUUCUGAACACAUGCACGGdTdT	810
s	238	AGUCUGGAGAGCUGCAUGGdTdT	811
as	256	CCAUGCAGCUCUCCAGACUdTdT	812
s	252	CAUGGGCUCACAACUGAGGdTdT	813
as	270	CCUCAGUUGUGAGCCCAUGdTdT	814
s	33	UCUCAUCGUCUGCUCCUCCdTdT	815
as	51	GGAGGAGCAGACGAUGAGAdTdT	816
s	340	CCCCAUCCAUGAGCAUGCdTdT	817
as	358	GCAUGCUC AUGGAAUGGGdTdT	818
s	421	GCCCUACUCCUAUCCACdTdT	819
as	439	GUGGAAUAGGAGUAGGGCdTdT	820
s	431	CUAUCCACCACGGCUGUCdTdT	821
as	449	GACAGCCGUGGUGGAAUAGdTdT	822
s	440	CACGGCUGUCGUCACCAUdTdT	823
as	458	AUUGGUGACGACAGCCGUGdTdT	824
s	496	AGGACGAGGGAUGGGAUUdTdT	825
as	514	AAAUCCAUCCUCGUCCUdTdT	826
s	556	UCACCUCAUAUGCUAUGUdTdT	827
as	574	AACAUAGCAUAUGAGGUGAdTdT	828
s	559	CCUCAUAUGCUAUGUAGAdTdT	829

as	577	UCUAACAUAGCAUAUGAGGdTdT	830
s	570	AUGUUAGAAGUCCAGGCAGdTdT	831
as	588	CUGCCUGGACUUCUAACAuTdT	832
s	78	UCUGAGGCUGGCCUACGGdTdT	833
as	96	CCGUAGGGCCAGCCUCAGAdTdT	834
s	87	GGCCUACGGGCACCGUGdTdT	835
as	105	CACCGUGCCCGUAGGGCCdTdT	836
s	95	GGCACCGGUGAAUCCAAGdTdT	837
as	113	CUUGGAUUCACCGGUGCCdTdT	838
s	167	CCAUGCAUGUGUUCAGAAAdTdT	839
as	185	UUUCUGAACACAUGCAUGGdTdT	840

Таблица 4.

Химически модифицированные последовательности смысловых и бессмысловых цепей дцРНК ТТР человека

Смотрите табл. 2 в отношении номера дуплекса. Цепь: s=смысловая; as=бессмысловая;
Положение: положение 5'-основания на транскрипте (NM_000371.2, SEQ ID NO:1329)

Цепь	Номер олиго	Положение	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
s	A-32153	100	ccGGuGAAuccAAGuGuccdTdT	841
as	A-32154	118	GGAcACUUGGAUUCACCGGdTdT	842
s	A-32155	11	AcucAuucuuGGcAGGAuGdTdT	843
as	A-32156	29	cAUCCUGCcAAGAAUGAGUdTdT	844
s	A-32157	111	AAGuGuccucuGAuGGucAdTdT	845
as	A-32158	129	UGAcCAUcAGAGGAcACUUDdTdT	846
s	A-32163	13	ucAuucuuGGcAGGAuGGcdTdT	847
as	A-32164	31	GCcAUCCUGCcAAGAAUGAdTdT	848
s	A-32165	130	AAGuucuAGAuGcuGuccGdTdT	849
as	A-32166	148	CGGAcAGcAUCuAGAACUUDdTdT	850
s	A-32167	132	GuucuAGAuGcuGuccGAGdTdT	851
as	A-32168	150	CUCGGAcAGcAUCuAGAACdTdT	852
s	A-32169	135	cuAGAuGcuGuccGAGGcAdTdT	853
as	A-32170	153	UGCCUCGGAcAGcAUCuAGdTdT	854
s	A-32171	138	GAuGcuGuccGAGGcAGucdTdT	855
as	A-32172	156	GACUGCCUCGGAcAGcAUCdTdT	856
s	A-32175	14	cAuucuuGGcAGGAuGGcudTdT	857
as	A-32176	32	AGCcAUCCUGCcAAGAAUGdTdT	858
s	A-32177	140	uGcuGuccGAGGcAGuccudTdT	859
as	A-32178	158	AGGACUGCCUCGGAcAGcAdTdT	860
s	A-32179	146	ccGAGGcAGuccuGccAucdTdT	861
as	A-32180	164	GAUGGcAGGACUGCCUCGGdTdT	862
s	A-32181	152	cAGuccuGccAucAAuGuGdTdT	863
as	A-32182	170	cAcAUUGAUGGcAGGACUGdTdT	864
s	A-32183	164	cAAuGuGGccGuGcAuGuGdTdT	865
as	A-32184	182	cAcAUGcACGGCcAcAUUGdTdT	866
s	A-32187	178	AuGuGuucAGAAAGGcuGcdTdT	867
as	A-32188	196	GcAGCCUUUCUGAAcAcAUdTdT	868
s	A-32189	2	cAGAAGuccAcucAuucuuTdT	869
as	A-32190	20	AAGAAUGAGUGGACUUCUGdTdT	870
s	A-32191	21	GGcAGGAuGGcuucucAucdTdT	871
as	A-32192	39	GAUGAGAAGCcAUCCUGCCdTdT	872
s	A-32193	210	GAGccAuuuGccucuGGAdTdT	873
as	A-32194	228	UCCcAGAGGcAAAUGGCUCdTdT	874
s	A-32195	23	cAGGAuGGcuucucAucGudTdT	875
as	A-32196	41	ACGAUGAGAAGCcAUCCUGdTdT	876

s	A-32199	24	AGGAuGGcuucucAucGucdTdT	877
as	A-32200	42	GACGAUGAGAAGCCaUCCUdTdT	878
s	A-32201	245	AGAGcuGcAuGGGcucAcAdTdT	879
as	A-32202	263	UGUGAGCCcAUGcAGCUCdTdT	880
s	A-32203	248	GcuGcAuGGGcucAcAAcudTdT	881
as	A-32204	266	AGUUGUGAGCCcAUGcAGCdTdT	882
s	A-32205	25	GGAuGGcuucucAucGucdTdT	883
as	A-32206	43	AGACGAUGAGAAGCCaUCCdTdT	884
s	A-32207	251	GcAuGGGcucAcAAcuGAGdTdT	885
as	A-32208	269	CUcAGUUGUGAGCCcAUGCdTdT	886
s	A-32211	253	AuGGGcucAcAAcuGAGGAdTdT	887
as	A-32212	271	UCCUcAGUUGUGAGCCcAUdTdT	888
s	A-32213	254	uGGGcucAcAAcuGAGGAdTdT	889
as	A-32214	272	CUCCUcAGUUGUGAGCCcAdTdT	890
s	A-32215	270	GAGGAAuuuGuAGAAGGGAdTdT	891
as	A-32216	288	UCCCUUCuAcAAAUCCUCdTdT	892
s	A-32217	276	uuuGuAGAAGGGAuAuAcAdTdT	893
as	A-32218	294	UGuAuAUCCCUUCuAcAAAdTdT	894
s	A-32219	277	uuGuAGAAGGGAuAuAcAAAdTdT	895
as	A-32220	295	UUGuAuAUCCCUUCuAcAAAdTdT	896
s	A-32221	278	uGuAGAAGGGAuAuAcAAAdTdT	897
as	A-32222	296	UUUGuAuAUCCCUUCuAcAdTdT	898
s	A-32223	281	AGAAGGGAuAuAcAAAGuGdTdT	899
as	A-32224	299	cACUUGuAuAUCCCUUCdTdT	900
s	A-32225	295	AAGuGGAAuAGAcAccAAAdTdT	901
as	A-32226	313	UUGGUGUCuAUUUcACUdTdT	902
s	A-32227	299	GGAAuAGAcAccAAAcudTdT	903
as	A-32228	317	AGAUUUGGUGUCuAUUCCdTdT	904
s	A-32229	300	GAAuAGAcAccAAAcuudTdT	905
as	A-32230	318	AAGAUUUGGUGUCuAUUCCdTdT	906
s	A-32231	303	AuAGAcAccAAAcuuAcudTdT	907
as	A-32232	321	AGuAAGAUUUGGUGUCuAUdTdT	908
s	A-32233	304	uAGAcAccAAAcuuAcuGdTdT	909
as	A-32234	322	cAGuAAGAUUUGGUGUCuAdTdT	910
s	A-32235	305	AGAcAccAAAcuuAcuGGdTdT	911
as	A-32236	323	CcAGuAAGAUUUGGUGUCuAdTdT	912
s	A-32237	317	uuAcuGGAAGGcAcuuGGdTdT	913
as	A-32238	335	GCcAAGUGCCUUCcAGuAAdTdT	914
s	A-32239	32	uucucAucGucuGcuccudTdT	915
as	A-32240	50	GAGGAGcAGACGAUGAGAAdTdT	916
s	A-32241	322	GGAAGGcAcuuGGcAucudTdT	917
as	A-32242	340	GAGAUGCcAAGUGCCUCCdTdT	918
s	A-32243	326	GGcAcuuGGcAucucccAdTdT	919
as	A-32244	344	UGGGGAGAUGCcAAGUGCCdTdT	920
s	A-32247	333	GGcAucucccAuuccAuGdTdT	921
as	A-32248	351	cAUGGAAUGGGGAGAUGCCdTdT	922
s	A-32249	334	GcAucucccAuuccAuGAdTdT	923
as	A-32250	352	UcAUGGAAUGGGGAGAUGCdTdT	924
s	A-32251	335	cAucucccAuuccAuGAGdTdT	925
as	A-32252	353	CUcAUGGAAUGGGGAGAUGdTdT	926
s	A-32253	336	AucucccAuuccAuGAGcdTdT	927
as	A-32254	354	GCUCaUGGAAUGGGGAGAUCdTdT	928
s	A-32255	338	cucccAuuccAuGAGcAdTdT	929
as	A-32256	356	AUGCUCaUGGAAUGGGGAGdTdT	930
s	A-32259	341	cccAuuccAuGAGcAuGcAdTdT	931
as	A-32260	359	UGcAUGCUCaUGGAAUGGGdTdT	932
s	A-32261	347	ccAuGAGcAuGcAGAGGuGdTdT	933
as	A-32262	365	cACCUCUGcAUGCUCaUGGdTdT	934

s	A-32263	352	AGcAuGcAGAGGuGGuAuudTdT	935
as	A-32264	370	AAuACcACCUCUGcAUGCudTdT	936
s	A-32265	354	cAuGcAGAGGuGGuAuucAdTdT	937
as	A-32266	372	UGAAuACcACCUCUGcAUGdTdT	938
s	A-32267	355	AuGcAGAGGuGGuAuucAcTdT	939
as	A-32268	373	GUGAAuACcACCUCUGcAUdTdT	940
s	A-32269	362	GGuGGuAuucAcAGccAAcdTdT	941
as	A-32270	380	GUUGGCUGUGAAuACcACCdTdT	942
s	A-32271	363	GuGGuAuucAcAGccAAcGdTdT	943
as	A-32272	381	CGUUGGCUGUGAAuACcACdTdT	944
s	A-32273	364	uGGuAuucAcAGccAAcGAdTdT	945
as	A-32274	382	UCGUUGGCUGUGAAuACcAdTdT	946
s	A-32275	365	GGuAuucAcAGccAAcGAcTdT	947
as	A-32276	383	GUCGUUGGCUGUGAAuACCdTdT	948
s	A-32277	366	GuAuucAcAGccAAcGAcudTdT	949
as	A-32278	384	AGUCGUUGGCUGUGAAuACdTdT	950
s	A-32279	367	uAuucAcAGccAAcGAcudTdT	951
as	A-32280	385	GAGUCGUUGGCUGUGAAuAdTdT	952
s	A-32281	370	ucAcAGccAAcGAcuccGGdTdT	953
as	A-32282	388	CCGGAGUCGUUGGCUGUGAdTdT	954
s	A-32283	390	ccccGccGcuAcAccAuuGdTdT	955
as	A-32284	408	cAAUGGUGuAGCGGCGGGdTdT	956
s	A-32285	4	GAAGuccAcucAuucuuGGdTdT	957
as	A-32286	22	CcAAGAAUGAGUGGACUUCdTdT	958
s	A-32287	412	cccuGcuGAGccccuAcucdTdT	959
as	A-32288	430	GAGuAGGGGCUCAGcAGGGdTdT	960
s	A-32289	417	cuGAGccccuAcuccuAuudTdT	961
as	A-32290	435	AAuAGGAGuAGGGGCUCAGdTdT	962
s	A-32291	418	uGAGccccuAcuccuAuucdTdT	963
as	A-32292	436	GAAuAGGAGuAGGGGCUCAdTdT	964
s	A-32295	422	ccccuAcuccuAuuccAccdTdT	965
as	A-32296	440	GGUGGAAuAGGAGuAGGGGdTdT	966
s	A-32297	425	cuAcuccuAuuccAccAcGdTdT	967
as	A-32298	443	CGUGGUGGAAuAGGAGuAGdTdT	968
s	A-32299	426	uAcuccuAuuccAccAcGGdTdT	969
as	A-32300	444	CCGUGGUGGAAuAGGAGuAdTdT	970
s	A-32301	427	AcuccuAuuccAccAcGGcdTdT	971
as	A-32302	445	GCCGUGGUGGAAuAGGAGUdTdT	972
s	A-32303	429	uccuAuuccAccAcGGcuGdTdT	973
as	A-32304	447	cAGCCGUGGUGGAAuAGGAdTdT	974
s	A-32307	432	uAuuccAccAcGGcuGucGdTdT	975
as	A-32308	450	CGAcAGCCGUGGUGGAAuAdTdT	976
s	A-32309	433	AuuccAccAcGGcuGucGudTdT	977
as	A-32310	451	ACGAcAGCCGUGGUGGAAUdTdT	978
s	A-32311	437	cAccAcGGcuGucGucAccdTdT	979
as	A-32312	455	GGUGACGAcAGCCGUGUGdTdT	980
s	A-32313	438	AccAcGGcuGucGucAccAdTdT	981
as	A-32314	456	UGGUGACGAcAGCCGUGGUdTdT	982
s	A-32315	439	ccAcGGcuGucGucAccAAAdTdT	983
as	A-32316	457	UUGGUGACGAcAGCCGUGGdTdT	984
s	A-32319	441	AcGGcuGucGucAccAAucdTdT	985
as	A-32320	459	GAUUGGUGACGAcAGCCGUdTdT	986
s	A-32321	442	cGGcuGucGucAccAAuccdTdT	987
as	A-32322	460	GGAUUGGUGACGAcAGCCGdTdT	988
s	A-32323	449	cGucAccAAuccAAAGGAAAdTdT	989
as	A-32324	467	UUCUUGGGAUUGGUGACGdTdT	990
s	A-32325	455	cAAuccAAAGGAAuGAGGGdTdT	991
as	A-32326	473	CCCUcAUUCUUGGGAUUGdTdT	992

s	A-32327	491	ccuGAAGGAcGAGGGAuGGdTdT	993
as	A-32328	509	CcAUCCUCGUCCUUCAGGdTdT	994
s	A-32331	497	GGAcGAGGGAuGGGAuuucdTdT	995
as	A-32332	515	GAAAUCCcAUCCUCGUCCdTdT	996
s	A-32333	5	AAGuccAcucAuucuuGGcdTdT	997
as	A-32334	23	GCcAAGAAUGAGUGGACUudTdT	998
s	A-32335	508	GGGAuuucAuGuAAccAAGdTdT	999
as	A-32336	526	CUUGGUuAcAUGAAAUCCdTdT	1000
s	A-32337	509	GGAuucAuGuAAccAAGdTdT	1001
as	A-32338	527	UCUUGGUuAcAUGAAUCCdTdT	1002
s	A-32339	514	ucAuGuAAccAAGAGuAuudTdT	1003
as	A-32340	532	AAuACUCUUGGUuAcAUGdTdT	1004
s	A-32341	516	AuGuAAccAAGAGuAuuccdTdT	1005
as	A-32342	534	GGAAuACUCUUGGUuAcAUdTdT	1006
s	A-32343	517	uGuAAccAAGAGuAuuccAdTdT	1007
as	A-32344	535	UGGAAuACUCUUGGUuAcAdTdT	1008
s	A-32345	518	GuAAccAAGAGuAuuccAudTdT	1009
as	A-32346	536	AUGGAAuACUCUUGGUuAcdTdT	1010
s	A-32347	54	uGccuuGcuGGAcuGGuAudTdT	1011
as	A-32348	72	AuACcAGUCcAGcAAGGcAdTdT	1012
s	A-32349	543	uAAAGcAGuGuuuucAccudTdT	1013
as	A-32350	561	AGGUGAAAACUCGUUuAdTdT	1014
s	A-32351	55	GccuuGcuGGAcuGGuAuudTdT	1015
as	A-32352	73	AAuACcAGUCcAGcAAGGcAdTdT	1016
s	A-32353	551	uGuuuucAccucAuAuGcudTdT	1017
as	A-32354	569	AGcAuAUGAGGUGAAAACdTdT	1018
s	A-32355	552	GuuuucAccucAuAuGcuAdTdT	1019
as	A-32356	570	uAGcAuAUGAGGUGAAAACdTdT	1020
s	A-32357	553	uuuucAccucAuAuGcuAudTdT	1021
as	A-32358	571	AuAGcAuAUGAGGUGAAAAdTdT	1022
s	A-32359	555	uucAccucAuAuGcuAuGudTdT	1023
as	A-32360	573	AcAuAGcAuAUGAGGUGAAAdTdT	1024
s	A-32363	557	cAccucAuAuGcuAuGuuAdTdT	1025
as	A-32364	575	uAAcAuAGcAuAUGAGGUGdTdT	1026
s	A-32367	56	ccuuGcuGGAcuGGuAuudTdT	1027
as	A-32368	74	AAAuACcAGUCcAGcAAGGdTdT	1028
s	A-32369	563	AuAuGcuAuGuuAGAAGucdTdT	1029
as	A-32370	581	GACUUCuAAcAuAGcAuAUdTdT	1030
s	A-32371	564	uAuGcuAuGuuAGAAGuccdTdT	1031
as	A-32372	582	GGACUUCuAAcAuAGcAuAdTdT	1032
s	A-32373	566	uGcuAuGuuAGAAGuccAGdTdT	1033
as	A-32374	584	CUGGACUUCuAAcAuAGcAdTdT	1034
s	A-32375	57	cuuGcuGGAcuGGuAuuuGdTdT	1035
as	A-32376	75	cAAAuACcAGUCcAGcAAGdTdT	1036
s	A-32379	578	AGuccAGGcAGAGAcAAuAdTdT	1037
as	A-32380	596	uAUUGUCUCUGCCUGGACudTdT	1038
s	A-32381	580	uccAGGcAGAGAcAAuAAAdTdT	1039
as	A-32382	598	UUuAUUGUCUCUGCCUGGAdTdT	1040
s	A-32383	607	GuGAAAGGcAcuuuuucAuudTdT	1041
as	A-32384	625	AAUGAAAAGUGCCUUUCAdTdT	1042
s	A-32385	62	uGGAcuGGuAuuuGuGucudTdT	1043
as	A-32386	80	AGAcAcAAuACcAGUCcAdTdT	1044
s	A-32387	77	GucuGAGGcuGGccuAcGdTdT	1045
as	A-32388	95	CGuAGGGCcAGCCUCAGAcdTdT	1046
s	A-32391	79	cuGAGGcuGGccuAcGGGdTdT	1047
as	A-32392	97	CCCGuAGGGCcAGCCUCAGdTdT	1048
s	A-32393	81	GAGGcuGGccuAcGGGcAdTdT	1049
as	A-32394	99	UGCCCGuAGGGCcAGCCUCdTdT	1050

s	A-32395	82	AGGcuGGcccuAcGGGcAcdTdT	1051
as	A-32396	100	GUGCCCGuAGGGCcAGCCUdTdT	1052
s	A-32397	84	GcuGGcccuAcGGGcAccGdTdT	1053
as	A-32398	102	CGGUGCCCGuAGGGCcAGCdTdT	1054
s	A-32399	85	cuGGcccuAcGGGcAccGGdTdT	1055
as	A-32400	103	CCGGUGCCCGuAGGGCcAGdTdT	1056
s	A-32401	87	GGcccuAcGGGcAccGGuGdTdT	1057
as	A-32402	105	cACCGGUGCCCGuAGGGCCdTdT	1058
s	A-32403	9	ccAcucAuucuuGGcAGGAdTdT	1059
as	A-32404	27	UCCUGCcAAGAAUGAGUGGdTdT	1060
s	A-32405	90	ccuAcGGGcAccGGuGAAudTdT	1061
as	A-32406	108	AUUcACCGGUGCCCGuAGGdTdT	1062
s	A-32407	91	cuAcGGGcAccGGuGAAucdTdT	1063
as	A-32408	109	GAUUcACCGGUGCCCGuAGdTdT	1064
s	A-32409	92	uAcGGGcAccGGuGAAuccdTdT	1065
as	A-32410	110	GGAUUcACCGGUGCCCGuAdTdT	1066
s	A-32411	93	AcGGGcAccGGuGAAuccAdTdT	1067
as	A-32412	111	UGGAUUcACCGGUGCCCGUdTdT	1068
s	A-32415	97	GcAccGGuGAAuccAAGuGdTdT	1069
as	A-32416	115	cACUUGGAUUcACCGGUGCdTdT	1070
s	A-32417	98	cAccGGuGAAuccAAGuGudTdT	1071
as	A-32418	116	AcACUUGGAUUcACCGGUGdTdT	1072
s	A-32419	167	uGuGGccAuGcAuGuGuucdTdT	1073
as	A-32420	185	GAAcAcAUGcAUGGCCAcAdTdT	1074
s	A-32421	168	GuGGccAuGcAuGuGuucAdTdT	1075
as	A-32422	186	UGAAcAcAUGcAUGGCCAcCdTdT	1076
s	A-32423	171	GccAuGcAuGuGuucAGAAdTdT	1077
as	A-32424	189	UUCUGAAcAcAUGcAUGGCCdTdT	1078
s	A-32427	432	uAuuccAccAcGGcuGucAdTdT	1079
as	A-32428	449	UGAcAGCCGUGGUGGAAuAdTdT	1080
s	A-32429	447	GucAucAccAAucccAAGGdTdT	1081
as	A-32430	465	CCUUGGGAUUGGUGAUGACdTdT	1082
s	A-32159	115	GuccucuGAuGGucAAAGudTdT	1083
as	A-32160	133	ACUUUGACcAUcAGAGGACdTdT	1084
s	A-32161	122	GAuGGucAAAGuucuuAGAudTdT	1085
as	A-32162	140	AUCuAGAACUUUGACcAUCdTdT	1086
s	A-32173	139	AuGcuGuccGAGGcAGuccdTdT	1087
as	A-32174	157	GGACUGCCUCGGAcAGcAUdTdT	1088
s	A-32185	172	ccGuGcAuGuGuucAGAAAdTdT	1089
as	A-32186	190	UUUCUGAAcAcAUGcACGGdTdT	1090
s	A-32197	238	AGucuGGAGAGcuGcAuGGdTdT	1091
as	A-32198	256	CcAUGcAGCUCUCcAGACUdTdT	1092
s	A-32209	252	cAuGGGcucAcAAcuGAGGdTdT	1093
as	A-32210	270	CCUcAGUUGUGAGCCcAUGdTdT	1094
s	A-32245	33	ucucAucGucuGuccuccdTdT	1095
as	A-32246	51	GGAGGAGcAGACGAUGAGAdTdT	1096
s	A-32257	340	ccccAuuccAuGAGcAuGcdTdT	1097
as	A-32258	358	GcAUGCUcAUGGAAUGGGGdTdT	1098
s	A-32293	421	GccccuAcuccuAuuccAcdTdT	1099
as	A-32294	439	GUGGAAuAGGAGuAGGGCdTdT	1100
s	A-32305	431	cuAuuccAccAcGGcuGucdTdT	1101
as	A-32306	449	GAcAGCCGUGGUGGAAuAGdTdT	1102
s	A-32317	440	cAcGGcuGucGucAccAAudTdT	1103
as	A-32318	458	AUUGGUGACGAcAGCCGUGdTdT	1104
s	A-32329	496	AGGAcGAGGGAuGGGAuuudTdT	1105
as	A-32330	514	AAAUCCcAUCCUCGUCCUdTdT	1106
s	A-32361	556	ucAccucAuAuGcuAuGuudTdT	1107
as	A-32362	574	AAcAuAGcAuAUGAGGUGAdTdT	1108

s	A-32365	559	ccucAuAuGcuAuGuuAGAdTdT	1109
as	A-32366	577	UCuAAcAuAGcAuAUGAGGdTdT	1110
s	A-32377	570	AuGuuAGAAGuccAGGcAGdTdT	1111
as	A-32378	588	CUGCCUGGACUUCuAAcAUdTdT	1112
s	A-32389	78	ucuGAGGcuGGcccuAcGGdTdT	1113
as	A-32390	96	CCGuAGGGCcAGCCUcAGAdTdT	1114
s	A-32401	87	GGcccuAcGGGcAccGGuGdTdT	1115
as	A-32402	105	cACCGGUGCCCGuAGGGCCdTdT	1116
s	A-32413	95	GGGcAccGGuGAAuccAAGdTdT	1117
as	A-32414	113	CUUGGAUUCACCGGUGCCdTdT	1118
s	A-32425	167	ccAuGcAuGuGuucAGAAAdTdT	1119
as	A-32426	185	UUUCUGAAcAcAUGcAUGGdTdT	1120

Таблица 5.

Идентификационные номера для дцРНК ТТР крысы
Смотрите таблицу 7 в отношении последовательностей.

Номер дуплекса	Номер смыслового олиго	Номер антисмыслового олиго
AD-18529	A-32745	A-32746
AD-18530	A-32747	A-32748
AD-18531	A-32749	A-32750
AD-18532	A-32751	A-32752
AD-18533	A-32753	A-32754
AD-18534	A-32755	A-32756
AD-18535	A-32757	A-32758
AD-18536	A-32759	A-32760
AD-18537	A-32761	A-32762
AD-18538	A-32763	A-32764
AD-18539	A-32159	A-32160
AD-18540	A-32765	A-32766
AD-18541	A-32767	A-32768
AD-18542	A-32769	A-32770
AD-18543	A-32771	A-32772
AD-18544	A-32773	A-32774
AD-18545	A-32775	A-32776
AD-18546	A-32777	A-32778
AD-18547	A-32779	A-32780
AD-18548	A-32781	A-32782
AD-18549	A-32783	A-32784
AD-18550	A-32785	A-32786
AD-18551	A-32787	A-32788
AD-18552	A-32791	A-32792
AD-18553	A-32793	A-32794
AD-18554	A-32795	A-32796

Таблица 6А.

Последовательности смысловых и антисмысловых цепей для дцРНК ТТР крысы. Цепь: s=смысловая; as=антисмысловая; Положение: положение 5'-основания на транскрипте (NM_012671.1, SEQ ID NO:1330)

Цепь	Положение	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:	Последовательность с 3'-динуклеотидным выступом (5'-3')	SEQ ID NO:
s	115	GUCCUCUGAUGGUCAAAGU	1121	GUCCUCUGAUGGUCAAAGUUNN	1173
as	133	ACUUUGACCAUCAGAGGAC	1122	ACUUUGACCAUCAGAGGACNN	1174
s	537	UUCUUGCUCUAUAAAACCGU	1123	UUCUUGCUCUAUAAAACCGUUNN	1175
as	555	ACGGUUUAUAGAGCAAGAA	1124	ACGGUUUAUAGAGCAAGAANN	1176
s	543	CUCUAUAAAACCGUGUUAGC	1125	CUCUAUAAAACCGUGUUAGCNN	1177
as	561	GCUAACACGGUUUAUAGAG	1126	GCUAACACGGUUUAUAGAGNN	1178
s	392	UCGCCACUACACCAUCGCA	1127	UCGCCACUACACCAUCGCANN	1179
as	410	UGC GAUGGUGUAGUGGCGA	1128	UGC GAUGGUGUAGUGGCGANN	1180
s	538	UCUUGCUCUAUAAAACCGUG	1129	UCUUGCUCUAUAAAACCGUGNN	1181
as	556	CACGGUUUAUAGAGCAAGA	1130	CACGGUUUAUAGAGCAAGANN	1182
s	541	UGCUCUAUAAAACCGUGUUA	1131	UGCUCUAUAAAACCGUGUUNN	1183
as	559	UAACACGGUUUAUAGAGCA	1132	UAACACGGUUUAUAGAGCANN	1184
s	532	CAGUGUUCUUGCUCUAUAA	1133	CAGUGUUCUUGCUCUAUANN	1185
as	550	UUAUAGAGCAAGAACACUG	1134	UUAUAGAGCAAGAACACUGNN	1186
s	542	GCUCUAUAAAACCGUGUAG	1135	GCUCUAUAAAACCGUGUAGNN	1187
as	560	CUAACACGGUUUAUAGAGC	1136	CUAACACGGUUUAUAGAGCNN	1188
s	134	CCUGGAUGCUGCCGAGGC	1137	CCUGGAUGCUGCCGAGGCNN	1189
as	152	GCCUCGGACAGCAUCCAGG	1138	GCCUCGGACAGCAUCCAGGNN	1190
s	119	UCUGAUGGUCAAAGUCCUG	1139	UCUGAUGGUCAAAGUCCUGNN	1191
as	137	CAGGACUUUGACCAUCAGA	1140	CAGGACUUUGACCAUCAGANN	1192
s	241	CUGGAGAGCUGCACGGGCU	1141	CUGGAGAGCUGCACGGGCUNN	1193
as	259	AGCCCGUGCAGCUCUCCAG	1142	AGCCCGUGCAGCUCUCCAGNN	1194
s	544	UCUAUAAAACCGUGUAGCA	1143	UCUAUAAAACCGUGUAGCANN	1195
as	562	UGCUAACACGGUUUAUAGA	1144	UGCUAACACGGUUUAUAGANN	1196
s	530	AACAGUGUUCUUGCUCUAU	1145	AACAGUGUUCUUGCUCUAUNN	1197
as	548	AUAGAGCAAGAACACUGUU	1146	AUAGAGCAAGAACACUGUUNN	1198
s	118	CUCUGAUGGUCAAAGUCCU	1147	CUCUGAUGGUCAAAGUCCUNN	1199
as	136	AGGACUUUGACCAUCAGAG	1148	AGGACUUUGACCAUCAGAGNN	1200
s	140	UGCUGUCCGAGGCAGCCCU	1149	UGCUGUCCGAGGCAGCCUNN	1201
as	158	AGGGCUGCCUCGGACAGCA	1150	AGGGCUGCCUCGGACAGCANN	1202
s	239	GUCUGGAGAGCUGCACGGG	1151	GUCUGGAGAGCUGCACGGGNN	1203
as	257	CCCGUGCAGCUCUCCAGAC	1152	CCCGUGCAGCUCUCCAGACNN	1204
s	531	ACAGUGUUCUUGCUCUAUA	1153	ACAGUGUUCUUGCUCUAUNN	1205
as	549	UAUAGAGCAAGAACACUGU	1154	UAUAGAGCAAGAACACUGUNN	1206
s	117	CCUCUGAUGGUCAAAGUCC	1155	CCUCUGAUGGUCAAAGUCCNN	1207
as	135	GGACUUUGACCAUCAGAGG	1156	GGACUUUGACCAUCAGAGGNN	1208
s	131	AGUCCUGGAUGCUGUCCGA	1157	AGUCCUGGAUGCUGUCCGANN	1209
as	149	UCGGACAGCAUCCAGGACU	1158	UCGGACAGCAUCCAGGACUNN	1210
s	217	UUGCCUCUGGGAAGACCGC	1159	UUGCCUCUGGGAAGACCGCNN	1211
as	235	GCGGUCUUCUCCAGAGGCAA	1160	GCGGUCUUCUCCAGAGGCAANN	1212
s	242	UGGAGAGCUGCACGGGCUC	1161	UGGAGAGCUGCACGGGCUCNN	1213
as	260	GAGCCCGUGCAGCUCUCCA	1162	GAGCCCGUGCAGCUCUCCANN	1214
s	244	GAGAGCUGCACGGGCUCAC	1163	GAGAGCUGCACGGGCUCACNN	1215
as	262	GUGAGCCCGUGCAGCUCUC	1164	GUGAGCCCGUGCAGCUCUCNN	1216
s	246	GAGCUGCACGGGCUCACCA	1165	GAGCUGCACGGGCUCACCANN	1217
as	264	UGGUGAGCCCGUGCAGCUC	1166	UGGUGAGCCCGUGCAGCUCNN	1218
s	399	UACACCAUCGCAGCCUUGC	1167	UACACCAUCGCAGCCUUGCNN	1219
as	417	GCAGGGCUGCGAUGGUGUA	1168	GCAGGGCUGCGAUGGUGUANN	1220
s	132	GUCCUGGAUGCUGUCCGAG	1169	GUCCUGGAUGCUGUCCGAGNN	1221
as	150	CUCGGACAGCAUCCAGGAC	1170	CUCGGACAGCAUCCAGGACNN	1222
s	245	AGAGCUGCACGGGCUCACC	1171	AGAGCUGCACGGGCUCACCNN	1223
as	263	GGUGAGCCCGUGCAGCUCU	1172	GGUGAGCCCGUGCAGCUCUNN	1224

Таблица 6В.

Последовательности смысловых и антисмысловых цепей для дцРНК TTR крысы
Цепь: s=смысловая; as=антисмысловая; Положение: положение 5'-основания на транскрипте
(NM_012681.1, SEQ ID NO:1330)

Цепь	Положение	Последовательность с 3'-дезокситимидиновым выступом (5'-3')	SEQ ID NO:
s	115	GUCCUCUGAUGGUCAAAGUdTdT	1225
as	133	ACUUUGACCAUCAGAGGAdTdT	1226
s	537	UUCUUGCUCUAUAAACCGUdTdT	1227
as	555	ACGGUUUAUAGAGCAAGAdTdT	1228
s	543	CUCUAUAAACCGUGUAGCdTdT	1229
as	561	GCUAACACGGUUUAUAGAGdTdT	1230
s	392	UCGCCACUACACCAUCGCAdTdT	1231
as	410	UGCGAUGGUGUAGUGGCGAdTdT	1232
s	538	UCUUGCUCUAUAAACCGUGdTdT	1233
as	556	CACGGUUUAUAGAGCAAGAdTdT	1234
s	541	UGCUCUAUAAACCGUGUAdTdT	1235
as	559	UAACACGGUUUAUAGAGCdTdT	1236
s	532	CAGUGUUCUUGCUCUAUAdTdT	1237
as	550	UUAUAGAGCAAGAACACUGdTdT	1238
s	542	GCUCUAUAAACCGUGUAGdTdT	1239
as	560	CUAACACGGUUUAUAGAGCdTdT	1240
s	134	CCUGGAUGCUGUCCGAGGCDdTdT	1241
as	152	GCCUCGGACAGCAUCCAGGdTdT	1242
s	119	UCUGAUGGUCAAAGUCCUGdTdT	1243
as	137	CAGGACUUUGACCAUCAGAdTdT	1244
s	241	CUGGAGAGCUGCACGGGCUdTdT	1245
as	259	AGCCCGUGCAGCUCUCCAGdTdT	1246
s	544	UCUAUAAACCGUGUAGCdTdT	1247
as	562	UGCUAACACGGUUUAUAGAdTdT	1248
s	530	AACAGUGUUCUUGCUCUAUdTdT	1249
as	548	AUAGAGCAAGAACACUGUdTdT	1250
s	118	CUCUGAUGGUCAAAGUCCUdTdT	1251
as	136	AGGACUUUGACCAUCAGAGdTdT	1252
s	140	UGCUGUCCGAGGCAGCCUdTdT	1253
as	158	AGGGCUGCCUCGGACAGCdTdT	1254
s	239	GUCUGGAGAGCUGCACGGGdTdT	1255
as	257	CCCGUGCAGCUCUCCAGACdTdT	1256
s	531	ACAGUGUUCUUGCUCUAUAdTdT	1257
as	549	UAUAGAGCAAGAACACUGUdTdT	1258
s	117	CCUCUGAUGGUCAAAGUCCdTdT	1259
as	135	GGACUUUGACCAUCAGAGGdTdT	1260
s	131	AGUCCUGGAUGCUGUCCGAdTdT	1261
as	149	UCGGACAGCAUCCAGGACUdTdT	1262
s	217	UUGCCUCUGGGAAGACCGCdTdT	1263
as	235	GCGGUCUCCAGAGGCAAdTdT	1264
s	242	UGGAGAGCUGCACGGGCUdTdT	1265
as	260	GAGCCCGUGCAGCUCUCCAdTdT	1266
s	244	GAGAGCUGCACGGGUCACdTdT	1267
as	262	GUGAGCCCGUGCAGCUCUdTdT	1268
s	246	GAGCUGCACGGGUCACCAdTdT	1269
as	264	UGGUGAGCCCGUGCAGCUCdTdT	1270
s	399	UACACCAUCGCAGCCUGCdTdT	1271
as	417	GCAGGGCUGCGAUGGUGUAdTdT	1272
s	132	GUCCUGGAUGCUGUCCGAGdTdT	1273
as	150	CUCGGACAGCAUCCAGGACdTdT	1274
s	245	AGAGCUGCACGGGUCACCDdTdT	1275
as	263	GGUGAGCCCGUGCAGCUCUdTdT	1276

Таблица 7

Химически модифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК TTR крысы

См. табл. 5 в отношении номера дууплекса. Цепь: s=смысловая; as=антисмысловая;
Положение: положение 5'-основания на транскрипте (NM 012681.1, SEQ ID NO:1330)

Цепь	Номер олиго	Положение	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
s	A-32159	115	GuccucuGAuGGucAAAGudTdT	1277
as	A-32160	133	ACUUUGACcAUcAGAGGACdTdT	1278
s	A-32745	537	uucuuGcucuAuAAAccGudTdT	1279
as	A-32746	555	ACGGUUuAuAGAGcAAGAAdTdT	1280
s	A-32747	543	cucuAuAAAccGuGuuAGcdTdT	1281
as	A-32748	561	GCuAAcACGGUUuAuAGAGdTdT	1282
s	A-32749	392	ucGccAucAcAccAucGcAdTdT	1283
as	A-32750	410	UGCGAUGGUGuAGUGGCGAdTdT	1284
s	A-32751	538	ucuuGcucuAuAAAccGuGdTdT	1285
as	A-32752	556	cACGGUUuAuAGAGcAAGAdTdT	1286
s	A-32753	541	uGcucuAuAAAccGuGuuAdTdT	1287
as	A-32754	559	uAAcACGGUUuAuAGAGcAdTdT	1288
s	A-32755	532	cAGuGuucuuGcucuAuAAdTdT	1289
as	A-32756	550	UuAuAGAGcAAGAAcACUGdTdT	1290
s	A-32757	542	GcucuAuAAAccGuGuuAGdTdT	1291
as	A-32758	560	CuAAcACGGUUuAuAGAGCdTdT	1292
s	A-32759	134	ccuGGAuGcuGuccGAGGcdTdT	1293
as	A-32760	152	GCCUCGGAcAGcAUCcAGGdTdT	1294
s	A-32761	119	ucuGAuGGucAAAGuccuGdTdT	1295
as	A-32762	137	cAGGACUUUGACcAUcAGAdTdT	1296
s	A-32763	241	cuGGAGAGcuGcAcGGGcudTdT	1297
as	A-32764	259	AGCCCGUGcAGCUCUCcAGdTdT	1298
s	A-32765	544	ucuAuAAAccGuGuuAGcAdTdT	1299
as	A-32766	562	UGCuAAcACGGUUuAuAGAdTdT	1300
s	A-32767	530	AAcAGuGuucuuGcucuAudTdT	1301
as	A-32768	548	AuAGAGcAAGAAcACUGUdTdT	1302
s	A-32769	118	cucuGAuGGucAAAGuccudTdT	1303
as	A-32770	136	AGGACUUUGACcAUcAGAGdTdT	1304
s	A-32771	140	uGcuGuccGAGGcAGccudTdT	1305
as	A-32772	158	AGGGCUGCCUCGGAcAGcAdTdT	1306
s	A-32773	239	GucuGGAGAGcuGcAcGGGdTdT	1307
as	A-32774	257	CCCGUGcAGCUCUCcAGACdTdT	1308
s	A-32775	531	AcAGuGuucuuGcucuAuAdTdT	1309
as	A-32776	549	uAuAGAGcAAGAAcACUGUdTdT	1310
s	A-32777	117	ccucuGAuGGucAAAGuccdTdT	1311
as	A-32778	135	GGACUUUGACcAUcAGAGGdTdT	1312
s	A-32779	131	AGuccuGGAuGcuGuccGAdTdT	1313
as	A-32780	149	UCGGAcAGcAUCcAGGACUdTdT	1314
s	A-32781	217	uuGccucuGGGAAGAccGcdTdT	1315
as	A-32782	235	GCGGUCUCCcAGAGGcAAdTdT	1316
s	A-32783	242	uGGAGAGcuGcAcGGGcudTdT	1317
as	A-32784	260	GAGCCCGUGcAGCUCUCcAdTdT	1318
s	A-32785	244	GAGAGcuGcAcGGGcucAcdTdT	1319
as	A-32786	262	GUGAGCCCGUGcAGCUCUCdTdT	1320
s	A-32787	246	GAGcuGcAcGGGcucAccAdTdT	1321
as	A-32788	264	UGGUGAGCCCGUGcAGCUCdTdT	1322
s	A-32791	399	uAcAccAucGcAGcccuGcdTdT	1323
as	A-32792	417	GcAGGGCUGCGAUGGUGuAdTdT	1324
s	A-32793	132	GuccuGGAuGcuGuccGAGdTdT	1325
as	A-32794	150	CUCGGAcAGcAUCcAGGACdTdT	1326
s	A-32795	245	AGAGcuGcAcGGGcucAccdTdT	1327
as	A-32796	263	GGUGAGCCCGUGcAGCUCUdTdT	1328

Синтез последовательностей TTR

Последовательности TTR синтезировали на синтезаторе MerMade 192 в масштабе 1 мкмоль. Для всех последовательностей в этом списке использовали 'endolight'-химию, описанную подробно ниже.

Все пиримидины (цитозин и уридин) в смысловой цепи заменяли соответствующими 2'-О-Метил-основаниями (2'-О-Метил С и 2'-О-Метил U).

В антисмысловой цепи, пиримидины, соседние (в направлении 5') относительно рибо-А-нуклеозида, заменяли их соответствующими 2'-О-Метил-нуклеозидами.

На 3'-конце как смысловой, так и антисмысловой последовательностей вводили удлинение из двух оснований dTdT.

Этот файл последовательностей преобразовывали в текстовый файл, чтобы он был совместимым для ввода в программу синтеза MerMade 192.

Синтез последовательностей TTR использовал синтез олигонуклеотидов на твердом носителе с применением фосфорамидитной химии. Синтез вышеуказанных последовательностей выполняли в масштабе 1 мкМ в 96-луночных планшетах. Растворы амидита готовили в концентрации 0,1 М и в качестве активатора использовали этилтиотетразол (0,6 М в ацетонитриле).

Синтезированные последовательности расщепляли и освобождали от защитных групп в 96-луночных планшетах с использованием метиламина в первой стадии и триэтиламина.3HF во второй стадии. Неочищенные последовательности, полученные таким образом, осаждали с использованием смеси ацетон:этанол и осадок ресуспендировали в 0,5 М натрий-ацетатном буфере. Пробы из каждой последовательности анализировали при помощи LC-MS, и полученные данные масс подтверждали идентичность этих последовательностей. Отобранный набор проб анализировали также ИЕХ-хроматографией.

Следующей стадией в этом процессе была очистка. Все последовательности очищали на системе очистки АКТА explorer с использованием колонки Source 15Q. Единственный пик, соответствующий полноразмерной последовательности, собирали в элюенте и затем анализировали на чистоту ионообменной хроматографией.

Очищенные последовательности обессоливали на колонке Sephadex G25 с использованием очищающего агента (АКТА purifier). Эти обессоленные последовательности TTR анализировали на концентрацию и чистоту. Затем одиночные цепи отжигали с получением TTR-dsRNA (TTR-дцРНК).

Пример 2В. In vitro скрининг siRNA TTR на супрессию мРНК

Поражающие TTR дцРНК человека (табл. 2) анализировали на ингибирование эндогенной экспрессии TTR в клетках HepG2 и Hep3B, с использованием анализов qPCR (ПЦР реального времени) и bDNA (разветвленной DNA) для количественного определения мРНК TTR. Поражающие TTR грызуна дцРНК (таблица 5) синтезировали и анализировали на ингибирование эндогенной экспрессии TTR с использованием анализов bDNA в клетках H.4.П.Е. Результаты из анализов с однократными дозами использовали для выбора субпопуляции дцРНК-дуплексов TTR для экспериментов доза-ответ для расчета IC₅₀. Результаты IC₅₀ использовали для отбора дцРНК TTR для дальнейшего тестирования.

Культивирование клеток и трансфекции:

Линии гепатоцитов HepG2, Hep3B и клеток H.4.П.Е (ATCC, Manassas, VA) выращивали почти до конfluence при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (ATCC), дополненной 10% ФТС, стрептомицином и глутамином (ATCC) перед высвобождением из планшета трипсинизацией. Клетки H.4.П.Е выращивали также в минимальной поддерживающей среде Игла. Обратную транскрипцию проводили добавлением 3 мкл Opti-MEM к 5 мкл siRNA-дуплексов на лунку в 96-луночном планшете вместе с 10 мкл Opti-MEM плюс 0,2 мкл Липофектамина RNAiMax на лунку (Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150) и инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем добавляли 80 мкл полной среды для выращивания без антибиотиков, содержащей 4×10⁴ (HepG2), 2×10⁴ (Hep3B) или 2×10⁴ (H.4.П.Е)-клеток. Клетки инкубировали в течение 24 часов перед очисткой РНК. Эксперименты с однократными дозами выполняли с 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001, 0,0005, 0,0001, 0,00005, 0,00001 нМ.

Выделение тотальной РНК с использованием набора для выделения РНК MagMAX-96 (Applied Biosystems, Foster City CA. part #: AM1 830):

Клетки собирали и лизировали в 140 мкл раствора для лизиса/связывания, затем перемешивали в течение 1 минут при 850 об/мин с использованием Термомиксера Эппендорфа (скорость смешивания была одной и той же на протяжении этого процесса). Двадцать микролитров магнитных гранул добавляли в лизат клеток и смешивали в течение 5 мин. Магнитные гранулы извлекали при помощи магнитного устройства и супернатант удаляли без нарушения этих гранул. После удаления супернатанта магнитные гранулы промывали Промывочным раствором 1 (дополненным изопропанолом) и смешивали в течение 1 минуты. Гранулы опять собирали и супернатант удаляли. Затем гранулы промывали 150 мкл Промывочного раствора 2 (дополненного этанолом), собирали и супернатант удаляли. Затем к этим гранулам добавляли 50 мкл ДНКазной смеси (MадMax turbo-буфер для ДНКазы и ДНКазы Turbo) и их перемешивали в течение 10-15 мин. После перемешивания, добавляли 100 мкл раствора для повторного связывания РНК и перемешивали в течение 3 мин. Супернатант удаляли и магнитные гранулы опять промывали 150

мкл Промывочного раствора 2 и смешивали в течение 1 мин и супернатант удаляли полностью. Эти магнитные гранулы смешивали в течение 2 мин для высыхания перед элюцией РНК 50 мкл воды.

Синтез кДНК с использованием набора для высокоэффективной обратной транскрипции кДНК ABI (Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat #4368813):

Основную смесь 2 мкл 10X буфера, 0,8 мкл 25x dNTP, 2 мкл случайных праймеров, 1 мкл обратной транскриптазы, 1 мкл ингибитора РНКаз и 3,2 мкл H₂O на одну реакцию добавляли в 10 мкл тотальной РНК. кДНК генерировали с использованием термоциклера Bio-Rad C-1000 или S-1000 (Hercules, CA) посредством следующих стадий: 25°C 10 мин, 37°C 120 мин, 85°C 5 с, 4°C выдерживание.

ПЦР реального времени:

2 мкл кДНК добавляли к основной смеси 1 мкл зонда 18S TaqMan (Applied Biosystems Cat # 4319413E), 1 мкл зонда TTR TaqMan (Applied Biosystems cat # HSOO 174914 MI) и 10 мкл основной смеси TaqMan для универсальной ПЦР (Applied Biosystems Cat #4324018) на лунку в 96-луночном планшете MicroAmp Optical (Applied Biosystems cat # 4326659). ПЦР реального времени выполняли в системе ПЦР реального времени ABI 7000 Prism или ABI 7900HT (Applied Biosystems) с использованием ΔΔ Ct(RQ)-анализа. Все реакции выполняли в трех повторностях.

Данные ПЦР реального времени анализировали с использованием этого ДД Ct-способа и нормализовали относительно анализов, выполненных на клетках, трансфицированных 10 нМ BlockIT fluorescent Oligo (Invitrogen Cat # 2013) или 10 нМ AD-1955 (контрольным дуплексом, который поражает ген люциферазы немлекопитающих) для расчета изменения укладки.

Анализы с разветвленной ДНК - QuantiGene 1.0 (Panomics, Fremont, CA, cat #: QG0004) - используемые для скрининга специфических дуплексов грызунов

Клетки Н.4.П.Е (АТСС) трансфицировали 10 нМ siRNA. После удаления среды, Н.4.П.Е лизировали в 100 мкл Разбавленной лизисной смеси (смеси 1 объема Лизисной смеси, 2 объема не содержащей нуклеаз воды и 10 мкл Протеиназы-К на мл для конечной концентрации 20 мг/мл), затем инкубировали при 65°C в течение 35 мин. Затем, в этот захватывающий планшет добавляли 80 мкл Рабочего Набора Зондов (смеси TTR- или GAPDH-зонда) и 20 мкл клеточного лизата. Захватывающие планшеты инкубировали при 53°C±1°C в течение ночи (приблизительно 16-20 ч). Захватывающие планшеты промывали 3 раза IX Промывочным буфером (смесью не содержащей нуклеаз воды, Буферного Компонента 1 и Промывочного Буферного Компонента 2), затем сушили центрифугированием в течение 1 мин при 1000 об/мин. В захватывающий планшет добавляли Рабочий амплификационный реагент добавляли в этот захватывающий планшет, который затем герметично заделывали и инкубировали в течение 1 ч при 46±1°C. Стадии промывания и сушки повторяли после 1 ч инкубирования и добавляли 100 мкл Реагента раствора метки. Затем этот планшет промывали, сушили и добавляли 100 мкл Субстрата (смеси лаурилсульфата лития и раствора субстрата). Захватывающие планшеты помещали в термостат на 30 мин при 46±1°C. Затем захватывающие планшеты вынимали из термостата и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. Наконец, Захватывающие планшеты считывали с использованием люминометра (Victor Lumino-meter, Perkin Elmer, Waltham, MA).

Анализ разветвленной ДНК - QuantiGene 2.0 (Panomics cat #: QS001 1): используемые для скрининга всех других дуплексов

После 24 ч инкубации при установленной дозе или при установленных дозах, среду удаляли и клетки лизировали в 100 мкл Лизисной смеси (1 объем лизисной смеси, 2 объема не содержащей нуклеаз воды и 10 мкл Протеиназы-К/мл для конечной концентрации 20 мг/мл), затем инкубировали при 65°C в течение 35 мин. Затем, в этот захватывающий планшет добавляли 20 мкл Рабочего Набора зондов (TTR-зонд для гена-мишени и GAPDH для эндогенного контроля) и 80 мкл клеточного лизата. Захватывающие планшеты инкубировали при 55±1°C (приблизительно 16-20 ч). На следующий день, Захватывающие планшеты промывали 3 раза IX Промывочным буфером (не содержащей нуклеаз воды, Буферного Компонента 1 и Промывочного Буферного Компонента 2), затем сушили центрифугированием в течение 1 минуты при 240 g. Добавляли 100 мкл Рабочего пре-амплификационного реагента в эти Захватывающие планшеты, которые заделывали алюминиевой фольгой и инкубировали в течение 1 ч при 55±1°C. После 1 ч, стадии промывания повторяли, затем добавляли 100 мкл рабочего амплификационного реагента. После 1 ч, стадии промывания и сушки повторяли и добавляли 100 мкл зонда метки. Захватывающие планшеты инкубировали при 50°C±1°C в течение 1 часа. Затем эти планшеты промывали IX Промывочным буфером и сушили и затем добавляли к этим Захватывающим планшетам 100 мкл Субстрата. Захватывающие планшеты считывали с использованием люминометра SpectraMax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) с последующей инкубацией в течение 5-15 мин.

Анализ данных bDNA:

Данные bDNA анализировали (i) вычитанием среднего фона из каждой из трех повторностей пробы, (ii) усреднением величин полученных трех повторностей GAPDH (контрольного зонда) и TTR (экспериментального зонда), и затем получением (вычислением) отношения: (фон экспериментального зонда)/фон контрольного зонда).

Результаты

Суммирование результатов однократных доз и IC₅₀ для TTR-dsRNA (TTR siRNA) представлены ниже в табл.8. Результаты однократных доз выражены в виде % мРНК TTR относительно контроля, при анализе в клетках HepG2. IC₅₀ определяли в клетках HepG2 и/или Hep3B, как указано.

Таблица 8.

Результаты отдельных доз и IC₅₀ in vitro скринингов siRNATTR ND: нет данных;

* указывает на результат, который представляет среднее из двух экспериментов.

Номер дуплекса	Однократная доза при 10 нМ, % относительно контроля		IC ₅₀ (нМ)			
	HepG2		HepG2		Hep3B	
	qPCR	bDNA	qPCR	bDNA	qPCR	bDNA
AD-18243	50.35	141.53	ND	ND	ND	ND
AD-18244	64.26	158.55	ND	ND	ND	ND
AD-18245	56.89	107.22	ND	ND	ND	ND
AD-18246	10.53	32.51*	0.265	0.086	ND	ND
AD-18247	125.56	69.57	ND	ND	ND	ND
AD-18248	127.78	66.97	ND	ND	ND	ND
AD-18249	48.77	48.76	ND	ND	ND	ND
AD-18250	96.94	86.42	ND	ND	ND	ND
AD-18251	170.41	129.15	ND	ND	ND	ND
AD-18252	73.52	81.90	ND	ND	ND	ND
AD-18253	25.25	61.25	ND	ND	ND	ND

AD-18254	95.13	103.96	ND	ND	ND	ND
AD-18255	119.46	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18256	42.64	95.67	ND	ND	ND	ND
AD-18257	146.25	141.75	ND	ND	ND	ND
AD-18258	10.20	13.41*	0.007	0.005	0.004	0.005
AD-18259	9.30	20.91*	0.102	0.005	ND	ND
AD-18260	125.37	81.36	ND	ND	ND	ND
AD-18261	14.27	19.40*	0.210	ND	ND	ND
AD-18262	84.95	104.05	ND	ND	ND	ND
AD-18263	16.32	23.25*	0.110	ND	ND	ND
AD-18264	104.18	83.69	ND	ND	ND	ND
AD-18265	41.62	64.87	ND	ND	ND	ND
AD-18266	39.98	110.53	ND	ND	ND	ND
AD-18267	149.64	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18268	152.93	174.04	ND	ND	ND	ND
AD-18269	37.27	92.28	ND	ND	ND	ND
AD-18270	99.44	164.75	ND	ND	ND	ND
AD-18271	18.89	28.33*	0.503	0.004	ND	ND
AD-18272	128.32	132.58	ND	ND	ND	ND
AD-18273	115.78	201.95	ND	ND	ND	ND
AD-18274	8.97	20.04*	0.009	0.176	0.036	0.012
AD-18275	4.09	22.25*	0.026	0.118	ND	ND
AD-18276	19.73	45.22*	0.198	0.677	ND	ND
AD-18277	10.55	26.31*	0.121	0.426	ND	ND
AD-18278	108.86	116.26	ND	ND	ND	ND
AD-18279	66.59	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18280	103.26	170.52	ND	ND	ND	ND
AD-18281	87.98	123.88	ND	ND	ND	ND
AD-18282	82.47	140.32	ND	ND	ND	ND
AD-18283	106.54	182.78	ND	ND	ND	ND
AD-18284	106.93	151.78	ND	ND	ND	ND
AD-18285	26.58	60.05*	ND	0.089	ND	ND
AD-18286	109.95	173.66	ND	ND	ND	ND
AD-18287	54.23	155.45	ND	ND	ND	ND
AD-18288	73.52	174.09	ND	ND	ND	ND
AD-18289	103.36	174.76	ND	ND	ND	ND
AD-18290	17.06	52.04*	1.253	0.181	ND	ND
AD-18291	7.71	169.29*	1.304	0.019	ND	ND
AD-18292	7.51	210.03*	0.604	0.005	ND	ND
AD-18293	3.61	62.53*	0.078	0.003	ND	ND
AD-18294	111.53	107.56	ND	ND	ND	ND
AD-18295	115.88	105.37	ND	ND	ND	ND
AD-18296	57.03	38.03	ND	ND	ND	ND
AD-18297	87.69	73.87	ND	ND	ND	ND

AD-18298	10.39	7.25*	0.455	0.008	ND	ND
AD-18299	18.79	18.06*	0.895	0.014	ND	ND
AD-18300	108.70	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18301	114.22	70.50	ND	ND	ND	ND
AD-18302	116.19	122.40	ND	ND	ND	ND
AD-18303	124.89	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18304	132.99	89.54	ND	ND	ND	ND
AD-18305	153.10	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18306	159.22	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18307	116.83	84.57	ND	ND	ND	ND
AD-18308	156.72	87.80	ND	ND	ND	ND
AD-18309	113.22	101.97	ND	ND	ND	ND
AD-18310	132.33	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18311	161.68	92.92	ND	ND	ND	ND
AD-18312	103.01	71.17	ND	ND	ND	ND
AD-18313	120.65	53.26	ND	ND	ND	ND
AD-18314	116.33	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18315	115.13	ND	ND	ND	ND	ND
AD-18316	118.73	122.34	ND	ND	ND	ND
AD-18317	114.03	121.10	ND	ND	ND	ND
AD-18318	80.85	122.57	ND	ND	ND	ND
AD-18319	119.14	148.87	ND	ND	ND	ND
AD-18320	22.86	55.43*	ND	0.023	0.403	ND
AD-18321	6.44	31.56*	0.001	0.033	ND	ND
AD-18322	54.21	100.46	ND	ND	ND	ND
AD-18323	6.37	28.71*	0.005	0.023	ND	ND
AD-18324	2.53	15.98*	0.002	0.006	0.005	0.014
AD-18325	2.52	11.96*	0.001	0.016	ND	ND
AD-18326	18.34	43.16*	0.025	0.186	ND	ND
AD-18327	18.28	13.90*	0.044	0.215	ND	ND
AD-18328	4.53	26.04*	0.003	0.004	0.006	0.006
AD-18329	96.93	131.54	ND	ND	ND	ND
AD-18330	11.80	45.18*	0.0004	0.010	0.020	ND
AD-18331	117.77	163.07	ND	ND	ND	ND
AD-18332	11.53	35.09*	0.001	0.076	0.065	ND
AD-18333	12.24	46.94*	0.001	0.115	0.075	ND
AD-18334	16.27	55.28*	0.0004	0.181	1.071	ND
AD-18335	53.52	112.80	ND	ND	ND	ND
AD-18336	6.39	33.00*	0.001	0.112	0.081	ND
AD-18337	51.77	105.33	ND	ND	ND	ND
AD-18338	48.21	102.86	ND	ND	ND	ND
AD-18339	6.48	26.56*	0.004	0.002	0.018	0.029
AD-18340	4.53	30.76*	0.002	0.002	ND	ND
AD-18341	31.27	100.41	ND	ND	ND	ND
AD-18342	7,60	42,89*	ND	0,016	0,076	ND

AD-18343	3.42	17.45*	ND	0.001	ND	ND
AD-18344	75.08	134.31	ND	ND	ND	ND
AD-18345	13.62	42.75*	0.002	0.013	ND	ND
AD-18346	59.25	121.10	ND	ND	ND	ND
AD-18347	91.23	139.54	ND	ND	ND	ND
AD-18348	89.95	159.29	ND	ND	ND	ND
AD-18349	108.01	144.96	ND	ND	ND	ND
AD-18350	123.65	125.87	ND	ND	ND	ND
AD-18351	108.36	104.02	ND	ND	ND	ND
AD-18352	87.82	128.72	ND	ND	ND	ND
AD-18353	14.40	65.77	0.012	0.027	ND	ND
AD-18354	99.27	123.53	ND	ND	ND	ND
AD-18355	135.04	150.88	ND	ND	ND	ND
AD-18356	100.76	178.96	ND	ND	ND	ND
AD-18357	125.30	162.85	ND	ND	ND	ND
AD-18358	103.15	136.01	ND	ND	ND	ND
AD-18359	34.74	140.48	ND	ND	ND	ND
AD-18360	103.86	146.86	ND	ND	ND	ND
AD-18361	105.74	152.74	ND	ND	ND	ND
AD-18362	106.96	188.22	ND	ND	ND	ND
AD-18363	124.22	58.46	ND	ND	ND	ND
AD-18364	113.75	66.87	ND	ND	ND	ND
AD-18446	29.73	13.30	ND	ND	ND	ND
AD-18447	109.74	53.63	ND	ND	ND	ND
AD-18448	22.96	8.81	ND	ND	ND	ND
AD-18449	112.59	50.11	ND	ND	ND	ND
AD-18450	89.41	34.89	ND	ND	ND	ND
AD-18451	74.35	23.88	ND	ND	ND	ND
AD-18452	125.25	54.86	ND	ND	ND	ND
AD-18453	126.98	56.31	ND	ND	ND	ND
AD-18454	113.88	52.48	ND	ND	ND	ND
AD-18455	163.00	48.89	ND	ND	ND	ND
AD-18456	15.70	10.52	ND	ND	ND	ND
AD-18457	12.86	8.22	ND	ND	ND	ND
AD-18458	13.00	7.00	ND	ND	ND	ND
AD-18459	14.41	10.72	ND	ND	ND	ND
AD-18460	121.16	74.87	ND	ND	ND	ND
AD-18461	100.53	71.87	ND	ND	ND	ND
AD-18462	47.75	29.35	ND	ND	ND	ND
AD-18463	58.98	44.79	ND	ND	ND	ND

Данные доза-ответ, используемые для идентификации IC_{50} для 5 TTR-дцРНК (AD-18258, AD-18274, AD-18324, AD-18328 и AD-18339), представлены подробно ниже в табл.9. Было определено, что все 5 siRNA имеют IC_{50} , выраженные в пМ. Данные IC_{50} для дцРНК в табл.8 являются суммированием данных, представленных в табл.9 ниже.

Данные доза-ответ для 5 TTR-дцРНК

		% ингибирования относительно контроля AD-1955												
Дуплекс AD-18258		Доза дуплекса (нМ)												
Тип клеток	Способ детектирования	10	1	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005	0.001	0.0005	0.0001	0.00005	0.00001	IC50 (нМ)
НерG2	qPCR	14.4	14.1	16.2	23.9	27.26	40.19	68.46	78.1	74.48	104.37	98.28	113.68	0.007
НерG2	bdDNA	14.3	14.5	11.1	12.8	18.82	19.77	51.21	56.03	63.63	58.35	43.64	51.05	0.005
Нер3В	qPCR	11.9	8.62	12.4	16.4	28.35	30.49	58.36	54.57	81.26	89.43	81.85	101.87	0.004
Нер3В	bdDNA	7.65	7.5	11.3	12.6	28.85	27.89	64.57	73.48	72.03	91.44	86.71	89.31	0.005

		% ингибирования относительно контроля AD-1955												
Дуплекс AD-18274		Доза дуплекса (нМ)												
Тип клеток	Способ детектирования	10	1	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005	0.001	0.0005	0.0001	0.00005	0.00001	IC50 (нМ)
НерG2	qPCR	6.68	8.45	11.7	24.2	42.08	49.89	56.95	62.99	64.47	54.92	67.39	72.67	0.009
НерG2	bdDNA	27.5	69	25.2	34.2	73.03	103.4	121.57	97.31	154.93	156.7	Nd	152.25	0.176
Нер3В	qPCR	7.58	17	15.6	43.9	42.22	60.55	78.8	77.81	79.97	85.84	86.13	83.99	0.036
Нер3В	bdDNA	3.77	4.92	7.51	15	35.21	51.66	72.45	70.12	78.31	77.52	90.72	83.01	0.012

		% ингибирования относительно контроля AD-1955												
Дуплекс AD-18324		Доза дуплекса (нМ)												
Тип клеток	Способ детектирования	10	1	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005	0.001	0.0005	0.0001	0.00005	0.00001	IC50 (нМ)
НерG2	qPCR	2.07	2.27	2.74	6.36	8.18	15.23	28.82	52.79	90.86	94.72	116.07	98.97	0.002
НерG2	bdDNA	14.5	7.88	11.8	15.9	17.2	46.44	40.4	91.86	0	95.57	0	52.15	0.006
Нер3В	qPCR	2.07	3.48	5.76	16.2	18.73	44.54	49.77	68.88	63.48	76.61	74.7	77.83	0.005
Нер3В	bdDNA	3.48	3.8	5.15	15.2	30.84	55.36	74.75	99.39	88.89	110.83	96.55	110.26	0.014

		% ингибирования относительно контроля AD-1955												
Дуплекс AD-18328		Доза дуплекса (нМ)												
Тип клеток	Способ детектирования	10	1	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005	0.001	0.0005	0.0001	0.00005	0.00001	IC50 (нМ)
НерG2	qPCR	5.85	3.97	3.32	5.62	8	16.75	55.01	39.76	122.41	102.37	114.02	124.09	0.003
НерG2	bdDNA	12.3	10.7	10.7	11.9	20.06	25	69.52	57.29	112.28	98.14	142.26	148.92	0.004
Нер3В	qPCR	3.17	5.52	11.7	13.8	27.68	39.58	61.21	61.87	90.51	87.56	106.03	108.72	0.006
Нер3В	bdDNA	3.08	3.66	4.19	7.25	21.05	22.1	73.74	63.19	105.55	96.27	105.97	96.46	0.006

		% ингибирования относительно контроля AD-1955												
Дуплекс AD-18339		Доза дуплекса (нМ)												
Тип клеток	Способ детектирования	10	1	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005	0.001	0.0005	0.0001	0.00005	0.00001	IC50 (нМ)
НерG2	qPCR	6.27	7.28	Nd	11	15.25	38.69	38.78	71.7	84.09	62.2	75.61	85.46	0.004
НерG2	bdDNA	15.1	8.14	5.13	6.89	12.17	32.14	42.98	64.01	60.76	79.95	81.97	95.43	0.002
Нер3В	qPCR	8.3	9.47	13.2	34.5	44.54	77.38	81.04	81.41	93.95	81.04	75.61	78.28	0.018
Нер3В	bdDNA	10.5	9.43	11.7	27.1	44.88	72.32	79.88	79.6	87.46	96.53	95.13	89.88	0.029

Суммирование результатов однократных доз для специфических для грызунов TTR-дцРНК (siRNA TTR) представлены ниже в табл. 10. Результаты однократных доз выражены в виде % siRNA TTR при 10 нМ. Эти результаты показывают, что некоторые специфические для грызунов siRNA TTR являются эффективными в супрессии эндогенной мРНК TTR крысы *in vitro*.

Таблица 10

Результаты однократных доз *in vitro* скрининга специфических для грызунов TTR-дцРНК (siRNA TTR)

Номер дуплекса	% относительно контроля при 10 нМ	Номер дуплекса	% относительно контроля при 10 нМ
AD-18529	19.83	AD-18542	6.3
AD-18530	44.49	AD-18543	16.46
AD-18531	6.01	AD-18544	17.55
AD-18532	24.06	AD-18545	3.53
AD-18533	37.78	AD-18546	2.75
AD-18534	8.19	AD-18547	7.01
AD-18535	10.18	AD-18548	5.02
AD-18536	16.13	AD-18549	1.61
AD-18537	15.88	AD-18550	9.58
AD-18538	19.93	AD-18551	7.74
AD-18539	49.24	AD-18552	3.74
AD-18540	2.99	AD-18553	50.39
AD-18541	1.32	AD-18554	111.06

Пример 3. In vitro анализ siRNA TTR для индукции секреции TNF- α и IFN- α

Для оценивания потенциала в отношении иммуностимуляции, siRNA TTR анализировали на индукцию секреции TNF- α и IFN- α .

PBMC человека выделяли из свежесобранных лейкоцитных пленок, полученных из здоровых доноров (Research Blood Components, Inc., Boston, MA) стандартным центрифугированием с использованием градиента плотности Ficoll-Нураque. Свежевыделенные клетки (1×10^5 /лунка/100 мкл) высеивали в 96-луночные планшеты и культивировали в среде RPMI 1640 GlutaMax (Invitrogen), дополненной 10% инактивированной нагреванием фетальной телячьей сывороткой и 1% смесью антибиотиков/фунгицидов (Invitrogen).

siRNA трансфицировали в PBMC с использованием реагента трансфекции DOTAP (Roche Applied Science). DOTAP сначала разбавляли в Opti-MEM (Invitrogen) в течение 5 мин перед смешиванием с равным объемом Opti-MEM, содержащим siRNA. Комплексы siRNA/DOTAP инкубировали, как указано инструкциями изготовителя, и затем добавляли к PBMC (50 мкл на лунку), которые затем культивировали в течение 24 ч. siRNA положительного и отрицательного контроля включали во все анализы. AD-5048 использовали в качестве siRNA положительного контроля. AD-5048 соответствует последовательности, которая поражает Аполипопротеин В человека (Soutschek et al., 2004) и индуцирует секрецию как IFN- α , так и TNF- α в этом анализе. AD-1955, который не индуцирует секрецию IFN- α и TNF- α в этом анализе, использовали в качестве siRNA отрицательного контроля. Все siRNA использовали в конечной концентрации 133 нМ. Отношение РНК к реагенту трансфекции было равно 16,5 пмоль на мкг DOTAP.

Цитокины детектировали и определяли количественно в культуральных супернатантах с использованием коммерчески доступного набора ELISA для IFN- α (BMS216INST) и TNF- α (BMS223INST), оба из Bender MedSystems (Vienna, Austria). siRNA TTR индукция цитокинов выражена в виде процента продуцированных IFN- α или TNF- α относительно положительного контроля siRNA AD-5048.

Результаты стимуляции IFN- α и TNF- α количества siRNA TTR представлены на фиг. 1 (среднее из четырех повторностей лунок \pm SD) и ниже в табл.11 (проценты в сравнении с AD-5048). Ни одна из оцениваемых siRNA TTR не индуцировала значимо секрецию TNF- α или IFN- α культивируемыми PBMC человека.

Таблица 11

Результаты стимуляции IFN- α и TNF- α siRNA TTR

Номер дуплекса	IFN- α (% AD-5048)	TNF- α (% AD-5048)
AD-18246	0	4
AD-18258	0	0
AD-18259	0	0
AD-18261	0	0
AD-18263	0	0
AD-18271	0	0
AD-18274	2	1
AD-18275	0	0
AD-18276	0	0
AD-18277	0	0
AD-18285	0	0
AD-18290	0	0
AD-18291	0	0
AD-18292	0	0
AD-18293	0	0
AD-18298	0	0
AD-18299	0	0
AD-18320	0	0
AD-18321	0	0

AD-18323	0	0
AD-18324	0	0
AD-18325	0	0
AD-18326	0	0
AD-18327	0	0
AD-18328	0	0
AD-18330	0	0
AD-18332	1	0
AD-18333	0	1
AD-18334	0	1
AD-18336	1	0
AD-18339	0	0
AD-18340	0	0
AD-18342	0	0
AD-18343	0	0
AD-18345	0	0
AD-18353	0	0
AD-18448	0	0
AD-18456	0	0
AD-18457	0	0
AD-18458	0	0
AD-18459	0	0

Пять основных поражающих TTR дцРНК (TTR-siRNA) выбрали на основании IC₅₀ в пМ-диапазоне в линиях печеночных клеток человека HepG2 и Hep3B и отсутствия иммуностимуляторной активности. Дуплексы без каких-либо ошибочных спариваний с большей вероятностью достигают значимого нокдауна транскрипта-мишени, чем дуплексы с ошибочными спариваниями между этим олиго и мРНК. Для возможности лучшей интерпретации данных перекрестно-видовой токсикологии и для получения наиболее широкой применимости к пациентам-людям, обычно предпочтительными являются дуплексы, которые имеют 10 0% идентичность в ортологических генах из крысы, собакоподобной обезьяны и человека, которые, кроме того, не имеют участков-мишеней с известными полиморфизмами. Пять основных соединений отбирали на основании IC₅₀ в линиях печеночных клеток в пМ-диапазоне, отсутствия иммуностимуляторной активности, специфичности в отношении TTR-транскриптов человек и отсутствия известных полиморфизмов (мутаций) в участке мРНК, являющемся мишенью этого дуплекса. В случае TTR, не были обнаружены состоящие из 19 оснований олигонуклеотиды (олиго) с полной идентичностью в человеке, крысе и собакоподобной обезьяне.

Суммирование этих данных представлено в табл.12, которая также включает в себя информацию об известных мутациях TTR в участке, являющемся мишенью этого дуплекса и перекрестно-видовой реактивности.

Таблица 12.

Суммирование данных для пяти наиболее сильнодействующих дцРНК TTR

Номер дуплекса	IC ₅₀ (qPCR): нМ HepG2	IC ₅₀ (bDNA): нМ HepG2	IFN α /TNF α	Мутации, не покрываемые	Перекрестно-видовая реактивность
AD-18258	0,007	0,005	Отрицательные	Ни одной мутации (некодирующий участок)	Собакоподобная обезьяна: 1 ошибочное спаривание в положении 14 A \rightarrow G Крыса: нет гомологии ни в одном положении
AD-18274	0,009	0,176	Отрицательные	Lys70Asn; Val71Ala; Ple73Val; Asp74His	Собакоподобная обезьяна: нет ошибочных спариваний Крыса: нет гомологии ни в одном положении
AD-18324	0,002	0,006	Отрицательные	Ни одной мутации (некодирующий участок)	Собакоподобная обезьяна: нет ошибочных спариваний Крыса: нет гомологии ни в одном положении
AD-18328	0,003	0,004	Отрицательные	Ни одной мутации (некодирующий участок)	Собакоподобная обезьяна: нет ошибочных спариваний Крыса: 7 ошибочных спариваний
AD-18339	0,004	0,002	Отрицательные	Ни одной мутации (некодирующий участок)	Отсутствует

Пример 4. In vivo уменьшение мРНК TTR печени и белка TTR плазмы LNP01-18324, LNP01-18328 и LNP01-18246 в трансгенных мышах

Две TTR-siRNA, AD-18324 и AD-18328, были выбраны для оценивания in vivo. Эти дуплексы проявляли сильный зависимый от дозы сайленсинг in vitro в линиях печеночных клеток (например, HepG2). Фиг. 2А и фиг. 2В показывают зависимости реакции от дозы в клетках HepG2 после трансфекции с использованием AD-18324 (фиг. 2А) или AD-18328 (фиг. 2В), где эти дозы выражены в нМ на x-оси и реакции выражены в виде остающейся фракции мРНК TTR относительно контроля, на y-оси. Было определено, что в клетках HepG2, IC₅₀ AD-18324 и AD-18328 были равны 2 пМ и 3 пМ, соответственно. Сайты-мишени TTR для обоих основных кандидатов дцРНК находятся в 3'-нетранслируемом участке мРНК TTR, в участке, где отсутствуют сообщенные мутации в литературе.

Последовательности каждой цепи этих двух основных кандидатов воспроизведены ниже из этих таблиц. Цепь: s=смысловая; as=антисмысловая; Положение: положение 5'-основания на транскрипте NM 000371.2.

Номер дуплекса	Цепь	Номер олиго	Положение	Последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-18324	s	A-32337	509	GGAuuuuAuGuAAccAAGAdTdT	1001
AD-18324	as	A-32338	527	UCUUGGUuAcAUGAAAUCdTdT	1002
AD-18328	s	A-32345	518	GuAAAccAAGAGuAuuccAudTdT	1009
AD-18328	as	A-32346	536	AUGGAuACUCUUGGUuAcCdTdT	1010

Кроме того, перекрестно-реактивная дцРНК TTR грызуна, AD-18246, была выбрана для дополнительного оценивания in vivo. AD-18246 поражает последовательность, начинающуюся в положении 88 открытой рамки считывания, где имеются три мутации, сообщенные в литературе. Кривая доза-ответ для AD-18246 в клетках HepG2 показана на Фиг. 3. AD-18246 является существенно менее сильной, чем AD-18324 и AD-18328; было определено, что IC₅₀ AD-18246 равна 265 пМ.

AD-18324, AD-18328 и AD-18246 вводили трансгенным мышам после приготовления в LNP01. 3-5-месячным трансгенным мышам H129-mTTR-KO/iNOS-KO/hTTR (мышам с нокаутом транстиретина/мышам с индуцированным нокаутом синтазы оксида азота/трансгенным мышам с транстиретинном человека) вводили внутривенно (IV) 200 мкл LNP01-приготовленную транстиретин-специфическую siRNA (AD-18324, AD-18328 или AD-18246), LNP01-приготовленную контрольную siRNA нацеленную на ген люциферазы не-человека (AD-1955) или ЗФР через хвостовую вену при концентрациях 1,0 мг/кг, 3,0 мг/кг или 6,0 мг/кг для siRNA AD-18324 и AD-18328, 3,0 мг/кг для siRNA AD-18246 и 6,0 мг/кг для siRNA AD-1955. LNP01 является липидоидной готовой формой, состоящей из ND98, холестерина и ПЭГ-церамида C16.

Спустя приблизительно сорок часов, мышей анестезировали 200 мкл кетамина и затем обескровливали перерезанием правой хвостовой (каудальной) артерии. Выделяли цельную кровь и выделяли плазму и хранили при -80°C до анализа. Ткань печени собирали, быстро замораживали и хранили при -80°C до обработки.

Эффективность лечения оценивали посредством (i) измерения мРНК TTR в печени при 48 часах после введения дозы и (ii) измерения белка TTR в плазме перед кровопусканием и при 48 часах после введения дозы. Уровни мРНК TTR анализировали с использованием анализов разветвленной ДНК-

QuantiGene 2.0 (Panomics cat #: QS0011). Вкратце, пробы печени мыши измельчали и готовили лизаты ткани. Лизисную смесь печени (смесь из 1 объема лизисной смеси, 2 объемов не содержащей нуклеаз воды и 10 мкл Протеиназы-К/мл для конечной концентрации 20 мг/мл) инкубировали при 65°C в течение 35 мин. Затем, в этот захватывающий планшет добавляли 20 мкл Рабочего Набора зондов (TTR-зонд для гена-мишени и GAPDH для эндогенного контроля) и 80 мкл клеточного лизата. Захватывающие планшеты инкубировали при 55±1°C (приблизительно 16-20 ч). На следующий день, Захватывающие планшеты промывали 3 раза IX Промывочным буфером (не содержащей нуклеаз воды, Буферного Компонента 1 и Промывочного Буферного Компонента 2), затем сушили центрифугированием в течение 1 мин при 249g. Добавляли 100 мкл Рабочего пре-амплификационного реагента в Захватывающий планшет, который заделывали алюминиевой фольгой и инкубировали в течение 1 ч при 55°C±1°C. После 1 ч стадию промывания повторяли, затем добавляли 100 мкл рабочего амплификационного реагента. После 1 ч, стадии промывания и сушки повторяли и добавляли 100 мкл зонда метки. Затем эти планшеты промывали IX Промывочным буфером и сушили и затем добавляли к этим Захватывающим планшетам 100 мкл Субстрата. Захватывающие планшеты считывали с использованием люминометра SpectraMax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) с последующей инкубацией в течение 5-15 мин. Данные bDNA анализировали вычитанием среднего фона из каждой из трех повторностей, усреднением величин полученных трех повторностей GAPDH (контрольного зонда) и TTR (экспериментального зонда), и затем вычислением отношения: (фон экспериментального зонда)/фон контрольного зонда).

Уровни TTR плазмы анализировали с использованием коммерчески доступного набора "AssayMax Human Prealbumin ELISA Kit" (AssayPro, St. Charles, MO, Catalog # EP3010-1) в соответствии с указаниями изготовителя. Вкратце, плазму мыши разбавляли 1:10000 в IX смеси разбавителей и добавляли в предварительно покрытые планшеты вместе со стандартами набора и инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре с последующими 5X промываниями промывочным буфером набора. Пятьдесят микролитров биотинилированного антитела преальбумина добавляли в каждую лунку и инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре, с последующими 5X промываниями промывочным буфером. Пятьдесят микролитров конъюгата стрептавидин-пероксидаза добавляли в каждую лунку и планшеты инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре с последующим промыванием, описанным выше. Эту реакцию проявляли добавлением 50 мкг на лунку хромогенного субстрата и инкубированием в течение 10 мин при комнатной температуре с остановкой реакции добавлением 50 мкл на лунку стоп-раствора. Поглощение при 450 нм считывали на микропланшет-ридере Versamax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) и данные анализировали с использованием пакета программного обеспечения Softmax 4.6 (Molecular Devices).

Было обнаружено, что LNP01-18324 и LNP01-18328 уменьшают уровни мРНК TTR печени (Фиг. 4А) и белка TTR плазмы (Фиг. 4В) зависимым от дозы образом при болюсном IV-введении. Было определено, что ED₅₀ мРНК LNP01-18328 равна ~1 мг/кг, тогда как ED₅₀ LNP01-18324 равна ~2 мг/кг. Действия LNP01-18324 и LNP01-18328 были специфическими, так как контроль, LNP01-1955 при 6 мг/кг, не влиял значимо на уровни мРНК TTR печени, в сравнении с группой ЗФР. LNP01-18324 и LNP01-18328 уменьшали уровни белка TTR плазмы относительно группы ЗФР, с эффективностями, которые были сходными с эффективностями на уровнях мРНК TTR. При 3 мг/кг LNP01-18246 уменьшал уровни мРНК TTR печени в меньшей степени, чем 3 мг/кг LNP01-18324 или LNP01-18328.

Эти результаты демонстрируют, что LNP01-18324 и LNP01-18 328, вводимые IV-болюсом, существенно уменьшают мРНК TTR человека, экспрессируемую печенью трансгенной мыши, что приводит к уменьшению белка TTR человека в кровотоке.

Пример 5. In vivo уменьшение мРНК TTR дикого типа в печени примата (не человека) посредством SNALP-18324 и SNALP-18328

Для оценивания эффективности TTR-siRNA AD-18324 и AD-18328 в приматах (не человеке) на уровнях мРНК TTR печени, эти siRNA готовили в SNALP и вводили 15-минутной IV-инфузией. Обезьянам *Сynomolgus* (*Macaca fascicularis*) (2-5 кг, 3 животных на группу) вводили 15-минутные IV-инфузии SNALP-18324 (0,3, 1,0 или 3,0 мг/кг), SNALP-18328 (0,3, 1 или 3 мг/кг) или SNALP-1955 (3 мг/кг, с отрицательным контролем, siRNA AD-1955, мишенью которой является ген люциферазы (немлекопитающего). При сорока восьми часах после введения доз, обезьян анестезировали натрий-пентобарбиталом и проводили кровоизвлечение. Ткань печени для определения мРНК TTR собирали, быстро замораживали и хранили при -80°C до обработки.

Уровни мРНК TTR в печени анализировали при помощи специально разработанного анализа разветвленной ДНК, использующего технологию QuantiGene1,0. Вкратце, пробы печени обезьяны измельчали и готовили лизаты ткани. Лизисную смесь печени (смесь из 1 объема лизисной смеси, 2 объемов не содержащей нуклеаз воды и 10 мкл Протеиназы-К/мл для конечной концентрации 20 мг/мл) инкубировали при 65°C в течение 35 мин. Затем, в этот захватывающий планшет добавляли 20 мкл Рабочего Набора зондов (TTR-зонд для гена-мишени и GAPDH для эндогенного контроля) и 80 мкл клеточного лизата. Захватывающие планшеты инкубировали при 55±1°C (приблизительно 16-20 ч). На следующий день, Захватывающие планшеты промывали 3 раза IX Промывочным буфером (не содержащей нуклеаз воды,

Буферного Компонента 1 и Промывочного Буферного Компонента 2), затем сушили центрифугированием в течение 1 минуты при 249g. Добавляли 100 мкл Рабочего пре-амплификационного реагента в Захватывающий планшет, который заделывали алюминиевой фольгой и инкубировали в течение 1 ч при $55\pm 1^\circ\text{C}$. После 1 ч стадию промывания повторяли и затем добавляли 100 мкл Рабочего амплификационного реагента. После 1 ч стадии промывания и сушки повторяли и добавляли 100 мкл зонда метки. Захватывающие планшеты инкубировали при $55\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. Затем эти планшеты промывали IX Промывочным буфером и сушили и затем добавляли к этим Захватывающим планшетам 100 мкл Субстрата.

Захватывающие планшеты считывали с использованием люминометра SpectraMax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) с последующей инкубацией в течение 5-15 мин. Данные bDNA анализировали (i) вычитанием среднего фона из каждой из трех повторностей, (ii) усреднением величин полученных трех повторностей GAPDH (контрольного зонда) и TTR (экспериментального зонда), и затем (iii) вычислением отношения: (фон экспериментального зонда)/фон контрольного зонда).

Эти результаты показаны на фиг. 5. SNALP-18324 и SNALP-18328 уменьшали уровни мРНК TTR в печени зависимым от дозы образом, в сравнении с отрицательным контролем SNALP-1955. Было определено, что ED_{50} SNALP-18328 и SNALP-18324 были равны -0,3 и ~1 мг/кг, соответственно.

Эти результаты демонстрируют, что SNALP-18324 и SNALP-18328 являются эффективными в супрессии мРНК TTR дикого типа в печени примата (не человека) при введении IV-инфузией.

Пример 6. In vivo уменьшение мутантной мРНК и мутантного белка (V30M)-TTR посредством SNALP-18328 в трансгенной мыши

Для оценивания эффективности TTR-siRNA AD-18328 на мутантной мРНК (V30M) TTR в печени и мутантном белке (V30M) TTR в сыворотке, AD-18328 готовили в SNALP и вводили посредством IV-болюса в V30M hTTR-трансгенную мышь. 8-12-недельным V30M hTTR-трансгенным мышам (5 животных на группу) внутривенно (IV) вводили 200 мкл SNALP-18328 (0,03, 0,3 или 3 мг/кг), SNALP-1955 (3 мг/кг с отрицательным контролем siRNA AD-1955, мишенью которой является ген люциферазы (немлекопитающего)), или ЗФР. Используемые мыши были штаммом Mus musculus H129-hTTR KO из Института молекулярной и клеточной биологии, Porto, Portugal. Вкратце, трансгенных мышей hTTR H129 скрещивали с мышами H129 эндогенный TTR KO (нуль-мышами для генерирования H129-hTTR трансгенных мышей в генетическом фоне нуль-мышей TTR (Maeda, S., (2003), Use of genetically altered mice to study the role of serum amyloid P component in amyloid deposition. Amyloid Suppl. 1, 17-20).

При 48 ч после инъекции, животным во всех пяти группах обработки вводили летальную дозу кетамина/ксилазина. Пробы сыворотки собирали и хранили при -80°C до анализа. Ткань печени собирали, быстро замораживали и хранили при -80°C до обработки.

Для количественного определения мРНК TTR, замороженную ткань печени измельчали в порошок и готовили лизаты. Уровни мРНК TTR относительно уровней мРНК GAPDH определяли в этих лизатах с использованием анализа разветвленных ДНК (QuantiGene Reagent System, Panomics, Fremont, CA). Вкратце, анализ QuantiGene (Genospectra) использовали для количественного определения уровней мРНК в лизатах проб ткани в соответствии с инструкциями изготовителя. Средний уровень мРНК TTR нормализовали относительно среднего уровня мРНК GAPDH для каждой пробы. Средние значения нормализованных величин групп затем дополнительно нормализовали относительно средней величины для обработанной ЗФР группы для получения относительного уровня экспрессии мРНК TTR.

Для количественного определения белка TTR, сыворотку анализировали с использованием набора AssayPro (St. Charles, MO) Assaymax PreAlbumin ELISA, в соответствии с протоколом изготовителя.

Эти результаты показаны на фиг. 6A и фиг. 6B для мРНК печени и белка сыворотки, соответственно. Обработанные SNALP-18328 V30M hTTR-трансгенные мыши имели зависимое от дозы и значимое уменьшение уровней мРНК TTR печени относительно группы ЗФР-контроля, достигая максимального уменьшения 97% ($p<0,001$) при 3 мг/кг SNALP-18328, и 50% уменьшения (ED_{50}) при ~0,15 мг/кг SNALP-18328. Белок TTR сыворотки также подавлялся зависимым от дозы образом, с максимальным уменьшением белка TTR сыворотки 99% ($p<0,01$) (относительно уровней перед введением дозы) при 3 мг/кг SNALP-18328, что согласовалось с уменьшением уровней мРНК TTR. SNALP-1955 при 3 мг/кг не имел статистически значимого действия ни на уровни мРНК TTR, ни на уровни белка, в сравнении с ЗФР.

Эти результаты демонстрируют, что SNALP-18328, при введении IV, является активным в супрессии мутантной мРНК V30M TTR в печени трансгенной мыши, что приводит к уменьшению мутантного белка V30M TTR в кровотоке.

Пример 7. Продолжительность супрессии мРНК и белка TTR посредством SNALP-18328 в трансгенной мыши

Для оценивания продолжительности супрессии мРНК и белка TTR посредством SNALP-18328, AD-18328 готовили в SNALP и вводили в виде IV-болюса V30M hTTR-трансгенным мышам. В различных временных точках после введения дозы определяли количественно уровни мРНК TTR в печени и уровни белка TTR сыворотки. 8-12-недельным V30M hTTR-трансгенным мышам (4 животных на группу) вводили внутривенно (IV) 200 мкл SNALP-18328 (1 мг/кг) или SNALP-1955 (1 мг/кг, с отрицательным контро-

лем siRNA AD-1955, мишенью которой является ген люциферазы (не млекопитающего). Используемые мыши были штаммом *Mus musculus* H129-hTTR KO из Института молекулярной и клеточной биологии, Porto, Portugal. Вкратце, трансгенных мышей hTTR H129 скрещивали с мышами H129 эндогенный TTR KO (нуль-мышами для генерирования H129-hTTR трансгенных мышей в генетическом фоне нуль-мышей TTR (Maeda, S., (2003), Use of genetically altered mice to study the role of serum amyloid P component in amyloid deposition. *Amyloid Suppl.* 1, 17-20). В дни 3, 8, 15 или 22 после введения дозы, животным обеиз групп давали лезальную дозу кетамина/ксиласина. Пробы сыворотки собирали и хранили при -80°C до анализа. Ткань печени собирали, быстро замораживали и хранили при -80°C до обработки.

Для количественного определения мРНК TTR замороженную ткань печени измельчали в порошок и готовили лизаты. Уровни мРНК TTR относительно уровней мРНК GAPDH определяли в этих лизатах с использованием анализа разветвленных ДНК (QuantiGene Reagent System, Panomics, Fremont, CA). Вкратце, анализ QuantiGene (Genospectra) использовали для количественного определения уровней мРНК в лизатах проб ткани в соответствии с инструкциями изготовителя. Средний уровень мРНК TTR нормализовали относительно среднего уровня мРНК GAPDH для каждой пробы. Средние значения нормализованных величин групп затем дополнительно нормализовали относительно средней величины для обработанной ЗФР группы для получения относительного уровня экспрессии мРНК TTR.

Для количественного определения белка TTR, сыворотку анализировали с использованием набора AssayPro (St. Charles, MO) Assaymax PreAlbumin ELISA, в соответствии с протоколом изготовителя.

Эти результаты показаны на фиг. 7А и фиг. 7В для мРНК печени и белка сыворотки, соответственно. Единственное IV-болюсное введение SNALP-18328 в hTTR V30M-трансгенную мышь приводило к продолжительному ингибированию уровней мРНК TTR в печени и уровней белка TTR в сыворотке. В сравнении с контрольной группой (1 мг/мл SNALP-1955), однократное IV-введение SNALP-18328 при 1 мг/кг значительно уменьшало относительные уровни мРНК TTR в дни 3, 8, 15 и 22 после введения дозы на 96% ($p<0,001$), 90% ($p<0,001$), 82% ($p<0,001$) и 73% ($p<0,001$), соответственно, и не возвращало к уровням фона в конце этого исследования (день 22 после введения дозы). Уровни белка также уменьшались с максимальным уменьшением TTR сыворотки 97% ($p<0,001$) (относительно SNALP-1955) в день 3 после введения дозы. В дни 8, 15 и 22 после введения дозы, уровни белка TTR были подавлены на 72% ($p<0,05$), 32% ($p<0,05$) и 40% ($p<0,001$), соответственно, относительно SNALP-1955.

Эти результаты демонстрируют, что единственное IV-введение SNALP-18328 производит продолжительную супрессию мРНК печени-мишени и уровней белка сыворотки в V30M hTTR-трансгенной мыши, со значимыми уменьшениями как мРНК TTR печени, так и белка TTR сыворотки при 22 днях после введения дозы.

Пример 8. Продолжительность супрессии белка TTR сыворотки посредством SNALP-18328 в примате (не человеке)

Для оценивания продолжительности супрессии белка TTR сыворотки посредством SNALP-18328, AD-18328 готовили в SNALP и вводили IV-инфузией приматам (не человеку). В различных временных точках после введения дозы определяли количественно уровни белка.

Обезьянам *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) ($n=5$ животных на группу для групп SNALP-18 32 8 и $n=3$ животных на группу для SNALP-1955- и ЗФР-групп) вводили 15-минутную инфузию SNALP-18328 (0,3, 1 или 3 мг/кг), SNALP-1955 (3 мг/кг) с отрицательным контролем siRNA AD-1955, который поражает ген люциферазы не-човека) или ЗФР. В дни 0, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14 фазы введения доз собирали пробы сыворотки и хранили при -80°C до анализа.

Для анализа уровней белка TTR в пробах сыворотки использовали Вестерн-блот-анализ. Пробы сыворотки из каждой группы объединяли и разбавляли 1:1 буфером Леммли для проб (β -меркаптоэтанол добавляли в разведении 1:20). Эти пробы нагревали при 95°C в течение 10 мин. 12,5 мкл каждой пробы наносили в каждую дорожку 10-20% преп-геля Criterion (Biorad, Hercules, CA) и разделяли электрофорезом на ДСН-ПААГ при 120 В в течение 1,5 ч, затем переносили на нитроцеллюлозную мембрану с использованием полусухой системы при 15 В в течение 1 ч. Эту мембрану блокировали в течение ночи при 4°C в блокирующем буфере LiCOR (Lincoln, NE), разведенном 1:1 1X ЗФР. Этот блот зондировали сначала первичными антителами (козьими анти-TTR-антителами из Santa Cruz (Santa Cruz, CA) при разведении 1:1000 в блокирующем буфере LiCOR/ЗФР на качалке в течение 1 ч при комнатной температуре. Блоты промывали 4X ЗФР + 0,2% Твин 20 (10 мин на одну промывку). Добавляли флуоресцентные меченые вторичные антитела (антитела против козьих антител 680 нМ из Invitrogen (Carlsbad, CA) при разведении 1:10000 в блокирующем буфере LiCOR/ЗФР и этот блот инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. После инкубирования, блоты промывали 4x ЗФР+0,2% Твин 20, с последующей одной промывкой 1X ЗФР. Для детектирования белковых полос использовали систему визуализации Odyssey Infrared LiCOR. Мономер TTR мигрирует при 15 кДа.

Эти результаты показаны на фиг. 8. Уровни белка TTR сыворотки обнаруживали зависимое от дозы уменьшение с 1 или 3 мг/кг SNALP-18328, в сравнении с уровнями перед введением дозы (в день 0). Продолжительность супрессии после однократного IV-введения SNALP-18 328 равна по меньшей мере 14 дням после обработки 1 или 3 мг/кг SNALP-18328.

Эти результаты демонстрируют, что однократное IV-введение SNALP-18 32 8 производит продолжительную супрессию белка TTR в кровотоке в примате (не человеке) (*Macaca fascicularis*), со значимым уменьшением белка TTR при 14 днях после введения дозы.

Пример 9. In vivo уменьшение мутантного (V30M) TTR в периферических тканях посредством SNALP-18328 в трансгенной мышши

Для оценивания эффективности SNALP-18328 в уменьшении TTR в периферических тканях, мышшей с нокаутом hTTR V30M/HSF-1 оценивали при помощи иммуногистохимического окрашивания на TTR. Двухмесячным мышам с нокаутом hTTR V30M/HSF-1 (Maeda, S., (2003), Use of genetically altered mice to study the role of serum amyloid P component in amyloid deposition. *Amyloid Suppl.* 1, 17-20) вводили IV-болус 3 мг/кг SNALP-18328 (12 животных), 3 мг/кг SNALP-1955 (с отрицательным контролем siRNA AD-1955, мишенью которого является ген люциферазы (не млекопитающего), 4 животных) или ЗФР (4 животных) один раз каждые две недели в виде четырех доз в целом в дни 0, 14, 28 и 42. Уровни мРНК TTR печени и TTR-иммунореактивность во множественных периферических тканях оценивали при 8 неделях после введения первой дозы в день 56.

Мышей анестезировали 1 мг/кг медетомидина и вводили летальную дозу кетамина. Собирали представляющие интерес ткани и органы. Для иммуногистохимии пищевод (E), желудок (S), кишечник (двенадцатиперстную кишку (II) и ободочную кишку (14)), нерв (N) и дорсальные ганглии блуждающего нерва (D) фиксировали в нейтральном забуференном формалине и заливали в парафин. Для детектирования TTR кроличье первичное антитело против TTR человека (1:1000, DAKO, Denmark) и антикроличье биотин-конъюгированное вторичное антитело (1:20 Sigma, USA) исследовали мечением экстравидином для окрашивания белка TTR. Эту реакцию проявляли 3-амино-9-этилкарбаксолом, АЕС (Sigma, USA). Полуколичественный анализ иммуногистохимических предметных стекол выполняли с использованием программы Scion image quant, которая измеряет площадь, занимаемую цветом субстратной реакции, и нормализует эту величину относительно общей площади изображения. Средние величины % занимаемой площади изображены с соответствующим стандартным отклонением. Каждую ткань животного оценивали в четырех различных зонах. Присутствие TTR человека в парасимпатических ганглиях желудка и кишечника исследовали двойным иммунофлуоресцентным окрашиванием кроличьими антителами против TTR человека (1:1000, DAKO, Denmark) и мышинным анти-PGP9.5-антителом (1:40, Serotec, USA) в качестве первичных антител; вторичными антителами были, соответственно: антикроличье антитело Alexa Fluor 488 (Molecular probes, UK) и козье антимышиное антитело Alexa Fluor 568 (Molecular probes, UK). Предметные стекла готовили с vectashield (Vector) и визуализировали в микроскопе Zeiss Cell Observer System (Carl Zeiss, Germany), оборудованном фильтрами для FITC и родамина.

Эти результаты построены в виде диаграмм на фиг. 9. В отличие от обработанных ЗФР и SNALP-1955 животных, обработанные SNALP-18328 животные имели значимое уменьшение TTR-иммунореактивности во всех исследованных тканях (пищевод (E), желудке (S), кишечнике (двенадцатиперстной кишке (II) и ободочной кишке (14)), нерве (N) и дорсальных ганглиях блуждающего нерва (D)).

Эти результаты демонстрируют, что введение SNALP-18328 мышам с нокаутом hTTR V30M/HSF-1 вызывает значимое уменьшение белка TTR в периферических тканях и органах, включающих в себя пищевод, желудок, кишечник (двенадцатиперстную кишку и ободочную кишку), нерв и дорсальный ганглий блуждающего нерва.

Пример 10. In vivo уменьшение мРНК TTR дикого типа в печени примата (не человека) посредством ХТС-SNALP-18328

Для оценивания эффективности новой состоящей из липидных наночастиц готовой формы ХТС-SNALP для доставки siRNA в примата (не человека) siRNA TTR AD-18328 готовили в ХТС-SNALP (ХТС-SNALP-18328) и вводили 15-минутной IV-инфузией и определяли количественно мРНК TTR печени. Обезьянам *Супомолгус* (*Macaca fascicularis*) вводили 15-минутными IV-инфузиями ХТС-SNALP-18328 (0,03, 0,1, 0,3 или 1 мг/кг) или ХТС-SNALP-1955 (1 мг/кг, с отрицательным контролем siRNA AD-1955, мишенью которой является ген люциферазы (не млекопитающего)). При сорока восьми часах после введения доз, обезьян анестезировали натрий-пентобарбиталом и выполняли кровозвлечение. Ткань печени для определения мРНК собирали, быстро замораживали и хранили при -80°C до обработки. Способы, использованные для количественного определения мРНК TTR в ткани печени, были сходными со способами, описанными в примере 5 выше.

Эти результаты показаны на фиг. 10. ХТС-SNALP-18328 уменьшал уровни мРНК TTR в печени зависимым от дозы образом, в сравнении с отрицательным контролем ХТС-SNALP-1955. Было определено, что EC₅₀ мРНК была равна ~0,1 мг/кг ХТС-SNALP-18328.

Эти результаты демонстрируют, что ХТС-SNALP-18328 является эффективным в супрессии мРНК TTR дикого типа в печени примата (не человека) при введении IV-инфузией.

Пример 11. In vivo уменьшение мРНК TTR дикого типа в печени примата (не человека) посредством LNP09-18328 и LNP11-18328

Для оценивания эффективности двух новых состоящих из липидных наночастиц готовых форм, LNP09 и LNP11, для доставки siRNA в примата не человека, TTR siRNA AD-18328 готовили в LNP09

(LNP09-18328) или LNP11 (LNP11-18328) и вводили 15-минутной IV-инфузией и анализировали уровни мРНК TTR печени и уровни белка TTR в сыворотке. Обезьянам *Сynomolgus monkeys* (*Macaca fascicularis*) вводили 15-минутные IV-инфузии LNP09-18328 (0,03, 0,1 или 0,3 мг/кг), LNP11-18328 (0,03, 0,1 или 0,3 мг/кг) или ЗФР. Пробы биопсии печени собирали при 48 ч после введения доз, быстро замораживали и хранили при -80°C до обработки. Сыворотку собирали перед введением доз (перед кровопусканием) и в дни 1, 2, 4, 7, 14, 21 и 28 после введения доз и хранили при -80°C до обработки. Способы, использованные для количественного определения мРНК TTR в ткани печени и оценивания белка TTR в сыворотке, были сходными со способами, описанными в примерах 5 и 8 выше.

Эти результаты показаны на фиг. 11А для мРНК и на фиг. 11В для белка. Обработанные LNP09-18328 и LNP11-18328 животные обнаруживали зависимое от дозы уменьшение уровней мРНК TTR в печени с достижением максимального уменьшения при 0,3 мг/кг $\sim 85\%$ (LNP09-18328) и $\sim 90\%$ (LNP11-18328) мРНК относительно ЗФР-контроля. Было определено, что EC_{50} мРНК была равна $\sim 0,02$ мг/кг как для LNP09-18328, так и для LNP11-18328. В день 7 после введения доз пробы сыворотки обнаруживали зависимое от дозы уменьшение белка TTR для 0,1 и 0,3 мг/кг LNP09-18328 и LNP11-18328, в сравнении с уровнями ЗФР-контроля. Фиг. 11С показывает уменьшение уровней белка TTR дозой 0,3 мг/кг LNP09-18328, которое удерживалось на протяжении по меньшей мере 28 дней после введения доз, в сравнении с группой ЗФР-контроля и в сравнении с пробами перед кровопусканием.

Эти результаты демонстрируют, что LNP09-18328 и LNP11-18328 являются эффективными в супрессии мРНК TTR в печени примата не человека и белка TTR дикого типа в кровотоке при введении IV-инфузией. Кроме того, супрессия с использованием LNP09-18328 является продолжительной, сохраняющейся в течение по меньшей мере 28 дней после IV-инфузии.

Пример 12. Синтез "черепичных" (tiled) последовательностей TTR

Конструировали набор TTR-дуплексов ("черепичных дуплексов"), которые поражали ген TTR вблизи участка-мишени AD-18328, который поражает ген TTR человека начиная с нуклеотида 628 NM_000371.3.

В приведенных ниже примерах, нумерация, представляющая положение 5'-основания siRNA на транскрипте, основана на NM_000371.3 (FIG. 12; SEQ ID NO:1331). В показанных выше примерах, эта нумерация для siRNA, поражающей siRNA человека, была основана на NM_000371.2 (Фиг. 13А). NM_000371.3 удлиняет последовательность 5'UTR на 110 оснований в сравнении с NM_000371.2, как показано на фиг. 14. Таким образом, в качестве примера, исходным положением AD-18328 является 628 на NM_000371.3 и 518 на NM_000371.2 (фиг. 14). Черепичные последовательности TTR синтезировали на синтезаторе MerMade 192 в 1 мкмоль-масштабе. Для всех последовательностей в этом списке применяли химию 'endolight', подробно описанную ниже.

Все пиримидины (цитозин и уридин_ в смысловой цепи содержали 2'-О-Метил-основания (2'-О-Метил С и 2'-О-Метил U).

В антисмысловой цепи, пиримидины, смежные (непрерываемые) (в направлении 5') с рибо-А-нуклеозидом, заменяли их соответствующими 2'-О-Метилнуклеозидами.

Вводили удлинение из двух оснований dTdT на 3'-конце как смысловых, так и антисмысловых последовательностей.

Этот файл последовательностей превращали в текстовый файл, чтобы сделать его совместимым с вводом в программное обеспечение (программу) синтеза MerMade 192.

Синтез, расщепление и удаление защитных групп:

Этот синтез последовательностей TTR использовал синтез олигонуклеотидов на твердой подложке при помощи фосфоамидитной химии. Этот синтез последовательностей выполняли в 1 мкм-масштабе в 96-луночных планшетах. Амидитные растворы готовили в концентрации 0,1 М и в качестве активатора использовали этилтиотетразол (0,6 М в ацетонитриле). Синтезированные последовательности отщепляли и освобождали от защитных групп в 96-луночных планшетах с использованием метиламина в первой стадии и фторидного реагента во второй стадии. Эти неочищенные последовательности осаждали с использованием смеси ацетон:этанол (80:20) и осадок ресуспендировали в 0,1 М натрий-ацетатном буфере. Пробы из каждой последовательности анализировали при помощи LC-MS для подтверждения идентичности, UV для количественного определения и с использованием выбранного набора проб при помощи ИЕХ-хроматографии для определения чистоты.

Очистка и обессоливание:

"Черепичные последовательности" TTR очищали на системе очистки АКТА explorer с использованием колонки Source 15Q. Во время очистки температуру колонки поддерживали при 65°C . Инъекцию и сбор проб выполняли в 96-луночных планшетах (с глубиной лунок 1,8 мл). В этом элюенте собирали единственный пик, соответствующий полноразмерной последовательности.

Очищенные последовательности обессоливали на колонке Sephadex

G25 с использованием очищающего агента АКТА. Обессоленные последовательности TTR анализировали на концентрацию (УФ-измерением при A260) и чистоту (ионообменной ВЖХ). Затем эти оди-ночные цепи представляли для отжига.

Одиночные цепи и дуплексы TTR:

Подробный список "черепичных" дуплексов и соответствующих одиночных цепей TTR (смысловых и антисмысловых) показан в таблице ниже (табл.13).

Таблица 13.

Черепичные дуплексы и соответствующие одиночные цепи TTR

Цепь: s=смысловая; as=антисмысловая; Положение: положение 5'-основания на транскрипте (NM_000371.3, SEQ ID NO:1331).

Номер дуплекса	Положение	Номер олиго	Цепь	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
AD-18323	618	A-32335	S	GGGAuuucAuGuAAccAAGdTdT	1332
		A-32336	AS	CUUGGUuAcAUGAAAUCCdTdT	1333
AD-18324	619	A-32337	S	GGAUuuucAuGuAAccAAGAdTdT	1334
		A-32338	AS	UCUUGGUuAcAUGAAAUCCdTdT	1335
AD-23000	620	A-42927	S	GAuuucAuGuAAccAAGAGdTdT	1336
		A-42928	AS	CUCUUGGUuAcAUGAAAUCdTdT	1337
AD-23001	621	A-42929	S	AuuucAuGuAAccAAGAGudTdT	1338
		A-42930	AS	ACUCUUGGUuAcAUGAAAUdTdT	1339
AD-23002	622	A-42931	S	uuucAuGuAAccAAGAGuAdTdT	1340
		A-42932	AS	uACUCUUGGUuAcAUGAAAdTdT	1341
AD-23003	623	A-42933	S	uucAuGuAAccAAGAGuAudTdT	1342
		A-42934	AS	AuACUCUUGGUuAcAUGAAdTdT	1343
AD-18325	624	A-32339	S	ucAuGuAAccAAGAGuAuudTdT	1344
		A-32340	AS	AAuACUCUUGGUuAcAUGAdTdT	1345
AD-23004	625	A-42935	S	cAuGuAAccAAGAGuAuucdTdT	1346
		A-42936	AS	GAAuACUCUUGGUuAcAUGdTdT	1347
AD-18326	626	A-32341	S	AuGuAAccAAGAGuAuuccdTdT	1348
		A-32342	AS	GGAAuACUCUUGGUuAcAUdTdT	1349
AD-18327	627	A-32343	S	uGuAAccAAGAGuAuuccAdTdT	1350
		A-32344	AS	UGGAAuACUCUUGGUuAcAdTdT	1351
AD-23005	628	A-42937	S	uAAccAAGAGuAuuccAuudTdT	1352
		A-42938	AS	AAUGGAAuACUCUUGGUuAdTdT	1353
AD-23006	629	A-42939	S	AAccAAGAGuAuuccAuuudTdT	1354
		A-42940	AS	AAAUGGAAuACUCUUGGUUdTdT	1355
AD-23007	631	A-42941	S	AccAAGAGuAuuccAuuuudTdT	1356
		A-42942	AS	AAAAUGGAAuACUCUUGGUdTdT	1357
AD-23008	632	A-42943	S	ccAAGAGuAuuccAuuuuudTdT	1358

		A-42944	AS	AAAAAUGGAAuACUCUUGGdTdT	1359
AD-23009	633	A-42945	S	cAAGAGuAuuccAuuuuuAdTdT	1360
		A-42946	AS	uAAAAAUGGAAuACUCUUGdTdT	1361
AD-23010	634	A-42947	S	AAGAGuAuuccAuuuuuAcdTdT	1362
		A-42948	AS	GuAAAAAUGGAAuACUCUuDtTdT	1363
AD-23011	635	A-42949	S	AGAGuAuuccAuuuuuAcudTdT	1364
		A-42950	AS	AGuAAAAAUGGAAuACUCUdTdT	1365
AD-23012	636	A-42951	S	GAGuAuuccAuuuuuAcuAdTdT	1366
		A-42952	AS	uAGuAAAAAUGGAAuACUCdTdT	1367
AD-23013	637	A-42953	S	AGuAuuccAuuuuuAcuAAdTdT	1368
		A-42954	AS	UuAGuAAAAAUGGAAuACUdTdT	1369
AD-23014	638	A-42955	S	GuAuuccAuuuuuAcuAAAdTdT	1370
		A-42956	AS	UUuAGuAAAAAUGGAAuACdTdT	1371
AD-23015	639	A-42957	S	uAuuccAuuuuuAcuAAAGdTdT	1372
		A-42958	AS	CUUuAGuAAAAAUGGAAuAdTdT	1373
AD-23016	640	A-42959	S	AuuccAuuuuuAcuAAAGcdTdT	1374
		A-42960	AS	GCUUuAGuAAAAAUGGAAUdTdT	1375
AD-23017	641	A-42961	S	uuccAuuuuuAcuAAAGcAdTdT	1376
		A-42962	AS	UGCUUuAGuAAAAAUGGAAAdTdT	1377
AD-23018	642	A-42963	S	uccAuuuuuAcuAAAGcAGdTdT	1378
		A-42964	AS	CUGCUUuAGuAAAAAUGGAdTdT	1379
AD-23019	643	A-42965	S	ccAuuuuuAcuAAAGcAGudTdT	1380
		A-42966	AS	ACUGCUUuAGuAAAAAUGGdTdT	1381
AD-23020	644	A-42967	S	cAuuuuuAcuAAAGcAGuGdTdT	1382
		A-42968	AS	cACUGCUUuAGuAAAAUgdTdT	1383
AD-23021	645	A-42969	S	AuuuuuAcuAAAGcAGuGudTdT	1384
		A-42970	AS	AcACUGCUUuAGuAAAAUdTdT	1385
AD-23022	646	A-42971	S	uuuuuAcuAAAGcAGuGuudTdT	1386
		A-42972	AS	AAcACUGCUUuAGuAAAAAdTdT	1387
AD-23023	647	A-42973	S	uuuuAcuAAAGcAGuGuuudTdT	1388
		A-42974	AS	AAAcACUGCUUuAGuAAAAAdTdT	1389
AD-23024	648	A-42975	S	uuuAcuAAAGcAGuGuuuudTdT	1390
		A-42976	AS	AAAACUGCUUuAGuAAAdTdT	1391
AD-23025	649	A-42977	S	uuAcuAAAGcAGuGuuuucdTdT	1392
		A-42978	AS	GAAAACUGCUUuAGuAAAdTdT	1393
AD-23026	650	A-42979	S	uAcuAAAGcAGuGuuuucAdTdT	1394
		A-42980	AS	UGAAAACUGCUUuAGuAdTdT	1395
AD-23027	651	A-42981	S	AcuAAAGcAGuGuuuucAcdTdT	1396
		A-42982	AS	GUGAAAACUGCUUuAGUdTdT	1397
AD-23028	652	A-42983	S	cuAAAGcAGuGuuuucAccdTdT	1398
		A-42984	AS	GGUGAAAACUGCUUuAGdTdT	1399
AD-18330	653	A-32349	S	uAAAGcAGuGuuuucAccudTdT	1400
		A-32350	AS	AGGUGAAAACUGCUUuAdTdT	1401
AD-23029	654	A-42985	S	AAAGcAGuGuuuucAccudTdT	1402
		A-42986	AS	GAGGUGAAAACUGCUUuDtTdT	1403
AD-23030	655	A-42987	S	AAGcAGuGuuuucAccucAdTdT	1404
		A-42988	AS	UGAGGUGAAAACUGCUUdTdT	1405
AD-23031	656	A-42989	S	AGcAGuGuuuucAccucAudTdT	1406
		A-42990	AS	AUGAGGUGAAAACUGCUdTdT	1407
AD-18328	628	A-32345	S	GuAAccAAGAGuAuuccAudTdT	1408
		A-32346	AS	AUGGAAuACUCUUGGUuAcdTdT	1409

Пример 13. In vitro скрининг черепичных (tiled) siRNA TTR

Черепичные дуплексы TTR анализировали в клетках Нер3В на ингибирование эндогенной экспрессии TTR с использованием ПЦР-анализов реального времени.

Культивирование клеток и трансфекция:

Клетки Нер3В (ATCC, Manassas, VA) выращивали почти до конfluence при 37°C в атмосфере

5% CO₂ в минимальной питательной среде Игла (EMEM, ATCC), дополненной 10% ФТС, стрептомицином и глутамином (ATCC), перед высвобождением из планшета трипсинизацией. Обратную транскрипцию проводили добавлением 5 мкл Opti-MEM к 5 мкл каждой из siRNA в индивидуальных лунках 96-луночного планшета. Добавляли 10 мкл Opti-MEM плюс 0,2 мкл Липофектамина RNAiMax на лунку (Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150) и эту смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли 80 мкл полной среды для выращивания, описанной выше, но без антибиотиков, содержащей 2,0×10⁴ клеток Нер3В. Клетки инкубировали в течение 24 ч перед очисткой РНК. Эксперименты с отдельными дозами выполняли при конечной концентрации дуплекса 0,1 или 10 нМ.

Выделение тотальной РНК с использованием набора для выделения РНК MagMAX-96 (Applied Biosystems, Foster City CA. part #: AM 1830):

Клетки собирали и лизировали в 140 мкл раствора для лизиса/связывания, затем перемешивали в течение 1 минуты при 850 об/мин с использованием Термомиксера Эппендорфа (скорость смешивания была одной и той же на протяжении этого процесса). Двадцать микролитров магнитных гранул и смеси для усиления лизиса/связывания добавляли в лизат клеток и смешивали в течение 5 мин. Магнитные гранулы извлекали при помощи магнитного устройства и супернатант удаляли без нарушения этих гранул. После удаления супернатанта магнитные гранулы промывали Промывочным раствором 1 (дополненным изопропанолом) и смешивали в течение 1 мин. Гранулы опять собирали и супернатант удаляли. Затем гранулы промывали 150 мкл Промывочного раствора 2 (дополненного этанолом), собирали и супернатант удаляли. Затем к этим гранулам добавляли 50 мкл ДНКазной смеси (МадМах turbo-буфер для ДНКазы и ДНКазы Turbo) и перемешивали в течение 10-15 мин. После перемешивания, добавляли 100 мкл раствора для повторного связывания РНК и перемешивали в течение 3 мин. Супернатант удаляли и магнитные гранулы опять промывали 150 мкл Промывочного раствора 2 и смешивали в течение 1 мин и супернатант удаляли полностью. Эти магнитные гранулы смешивали в течение 2 мин для высыхания перед элюцией РНК 50 мкл воды.

Синтез кДНК с использованием набора для высокоэффективной обратной транскрипции кДНК ABI (Applied Biosystems. Foster City. CA. Cat #4368813):

Основную смесь 2 мкл 10X буфера, 0,8 мкл 25x dNTP, 2 мкл случайных праймеров, 1 мкл обратной транскриптазы, 1 мкл ингибитора РНКазы и 3,2 мкл H₂O на одну реакцию добавляли в 10 мкл тотальной РНК. кДНК генерировали с использованием термоциклера Bio-Rad C-1000 или S-1000 (Hercules, CA) посредством следующих стадий: 25°C 10 мин, 37°C 120 мин, 85°C 5 с, 4°C выдерживание.

ПЦР реального времени:

2 мкл кДНК добавляли к основной смеси, содержащей 0,5 мкл зонда GAPDH TaqMan (Applied Biosystems Cat # 43263173E), 0,5 мкл зонда TTR TaqMan (Applied Biosystems cat # HS00174914 MI) и 10 мкл основной смеси Roche-зондов (Roche Cat # 04887301001) на лунку в 384-луночном планшете LightCycler 480 (Roche cat # 0472974001). ПЦР реального времени выполняли в установке LightCycler 480 Real Time PCR (Roche). Каждый дуплекс испытывали в двух независимых трансфекциях и каждую трансфекцию анализировали в двух повторностях.

Данные реального времени анализировали с использованием ΔΔCt-способа. Каждую пробу нормализовали относительно экспрессии и нокдаун оценивали относительно клеток, трансфицированных не-нацеливающим дуплексом AD-1955.

Таблица 14 показывает нокдаун TTR с использованием siRNA. Данные выражены в виде процента оставшегося транскрипта относительно клеток, являющихся мишенью AD-1955.

Многие, но не все, черепичные TTR-дцРНК, поражающие TTR вблизи мишени AD-18328, уменьшали мРНК TTR по меньшей мере на 70% при трансфекции в клетки Нер3В при 0,1 нМ.

Таблица 14.

Ингибирование TTR черепичной дцРНК, поражающей TTR вблизи мишени AD-18328

Номер дуплекса	% оставшегося транскрипта 0,1 нМ	% SD 0,1 нМ	% транскрипта 10 нМ	% SD 10 нМ
AD-18323	6.7	1.90	1.7	0.02
AD-18324	1.8	0.58	0.9	0.10
AD-23000	5.5	0.93	2.1	0.87
AD-23001	15.2	4.89	4.9	1.74
AD-23002	3.1	1.12	1.4	0.55
AD-23003	17.3	3.13	1.7	0.06
AD-18325	1.5	0.27	1.4	0.66
AD-23004	9.0	0.15	10.5	0.96
AD-18326	22.0	1.85	7.6	0.78
AD-18327	11.6	2.64	9.6	1.67
AD-18328	1.1	0.70	0.6	0.16
AD-23005	0.8	0.31	0.6	0.21
AD-23006	1.5	0.46	1.2	0.43
AD-23007	2.4	0.91	1.9	0.46
AD-23008	0.6	0.10	0.8	0.26
AD-23009	1.0	0.13	0.9	0.22
AD-23010	60.1	15.66	66.2	22.71
AD-23011	56.5	16.99	53.6	4.70
AD-23012	7.7	2.36	7.7	3.25
AD-23013	7.0	0.64	8.0	1.06
AD-23014	0.7	0.01	0.6	0.10
AD-23015	15.4	0.25	16.5	7.07
AD-23016	27.1	0.37	6.7	1.80
AD-23017	4.5	1.26	1.4	0.40
AD-23018	44.6	9.45	7.5	1.09
AD-23019	2.2	0.68	0.8	0.10
AD-23020	52.7	6.45	29.7	1.17
AD-23021	95.4	16.16	45.0	3.00
AD-23022	70.1	3.01	60.8	12.11
AD-23023	2.7	1.12	1.8	0.07
AD-23024	1.7	0.30	1.8	0.33
AD-23025	64.2	13.21	10.5	1.34
AD-23026	1.9	0.15	1.9	0.78
AD-23027	2.5	0.21	1.6	0.49
AD-23028	6.7	4.41	1.2	0.50
AD-18330	6.0	0.56	5.7	1.15
AD-23029	4.5	0.47	1.6	0.10
AD-23030	3.9	0.25	3.3	0.84
AD-23031	3.4	0.78	1.7	0.02

Пример 14. Оценивание действия продолжительности инфузии на эффективность однократного внутривенного введения SNALP-18534 в крысах Sprague-Dawley**Цели**

Для определения действия продолжительности инфузии на эффективность однократной IV-инфузии SNALP-18534 на уровнях мРНК TTR печени в крысах Sprague-Dawley.

Таблица 15.

Используемые аббревиатуры и определения

SNALP-18534	Специфическая для транскрипта siRNA, приготовленная в SNALP
SNALP-1955	Специфическая для люциферазы не млекопитающего siRNA, приготовленная в SNALP

Последовательности смысловых и антисмысловых цепей AD-18534 воспроизведены ниже на основании представленных выше таблиц:

Цепь	Номер олиго	Положение	Последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:
s	A-32755	532	cAGuGuucuuGcucuAuAAdTdT	1289
as	A-32756	550	UuAuAGAGcAAGAAcACUGdTdT	1290

Материалы исследования**Изделие (изделия)**

SNALP-18534 состоит из siRNA, поражающей мРНК TTR грызуна (AD-18534), приготовленной в стабильных частицах нуклеиновая кислота-липид (SNALP), для доставки в ткани-мишени. Готовая форма SNALP (липидная частица) состоит из нового amino-липида (DLinDMA), ПЭГ-илированного липида (mPEG2000-C-DMA), нейтрального липида (DPPC) и холестерина. Отношение липид:нуклеиновая кислота в готовой форме является приблизительно 5,8:1 (м:м). SNALP-1955 содержит siRNA, поражающую мРНК люциферазы (не млекопитающего), приготовлена с той же липидной частицей с которой приготовлена SNALP-18534, и служит в качестве нефармакологического активного контроля. Уровни доз выражены в виде мг/кг на основе массы содержимого siRNA.

План исследования и процедуры**Животные и введение тест-изделий:**

Это исследование содержит 9 групп крыс Sprague-Dawley (4 самца на группу). Этим животным предоставляли по меньшей мере 2-дневный период акклиматизации перед этим исследованием, и все животные были 7-недельного возраста в начале введения доз. Вводимую дозу рассчитывали на основе данных массы тела, собранных перед введением доз в день 1. Тест-изделия и контрольные изделия вводили в виде однократной 15-минутной, 1-часовой, 2-часовой или 3-часовой IV-инфузии через хвостовую вену с использованием 24G ³/₄ дюймовой канюли, герметизируемой при помощи Baxter Injection Site septum, присоединенной через иглу 27G Terumo butterfly к шприцу-наосу Baxter AS40A. Объем дозы был 3 мл/кг, скорость инфузии была 12 мл/кг/ч и животные свободно перемещались в клетках во время введения доз. Крыс делили на девять групп обработки и им вводили однократную IV-инфузию SNALP-18534, SNALP-1955 или 3ФР, как показано в табл. 16:

Таблица 16.

Группы доз тестируемых животных

Группа	N	Изделие	Продолжительность инфузии	Доза
A	4	PBS	15 минут	-
B	4	PBS	3 часа	-
C	4	SNALP-1955	1 час	1 мг/кг
D	4	SNALP-1955	2 часа	1 мг/кг
E	4	SNALP-1955	3 часа	1 мг/кг
F	4	SNALP-18534	15 минут	1 мг/кг
G	4	SNALP-18534	1 час	1 мг/кг
H	4	SNALP-18534	2 часа	1 мг/кг
I	4	SNALP-18534	3 часа	1 мг/кг

Сбор ткани и выделение РНК:

В день 0, животных анестезировали ингаляцией изофлуорана и собирали пробы крови перед введением доз в пробирки для отделения сыворотки ретробульбарным кровоизвлечением. Пробам крови давали свертываться при комнатной температуре в течение приблизительно 30 мин перед центрифугированием при 4°C. Затем пробы сыворотки хранили при -80°C до выполнения анализа. В день 3, животным во всех группах обработки давали летальную дозу кетамина/ксилазина. Кровь собирали через хвостовую вену в пробирки для отделения сыворотки и затем давали свертываться при комнатной температуре в течение приблизительно 30 мин перед центрифугированием при 4°C. Пробы сыворотки хранили при -80°C до выполнения анализа. Ткань печени собирали и быстро замораживали на сухом льду. Замороженную ткань печени измельчали и готовили лизаты ткани для количественного определения мРНК печени.

Количественное определение мРНК TTR:

Уровни мРНК TTR относительно уровней мРНК GAPDH определяли в лизатах с использованием анализа разветвленных ДНК (QuantiGene Reagent System, Panomics, Fremont, CA). Вкратце, использовали анализ QuantiGene (Genospectra) для количественного определения уровней мРНК в лизатах проб ткани в соответствии с инструкциями изготовителя. Средний уровень мРНК TTR нормализовали относительно среднего уровня мРНК GAPDH для каждой пробы.

Для получения относительного уровня экспрессии мРНК TTR, средние величины группы для каждой из обработанных SNALP-1955 и SNALP-18534 групп с 15-минутной, 1-часовой и 2-часовой продолжительностями нормализовали затем относительно средней величины для ЗФР-обработанной группы с 15-минутной инфузией, в то время как средние величины групп для обработанных SNALP-1955 и SNALP-18534 с 3-часовой продолжительностью инфузии нормализовали затем относительно средней величины для ЗФР-обработанной группы с 3-часовой продолжительностью.

Результаты

Как показано на фиг. 16, однократная IV-инфузия 1 мг/кг SNALP-18534 с разными продолжительностями инфузии от 15 минут до 3 часов приводит к сравнимому ингибированию уровней мРНК TTR печени, измеренному спустя два дня после введения доз. Однократная IV-инфузия 1 мг/кг SNALP-18534 показала также продолжительную понижающую регуляцию TTR на протяжении 29 дней после однократной 15-минутной IV-инфузии, в сравнении с контролем SNALP-1955 (данные не показаны). В сравнении с ЗФР-обработанной группой, однократная 15-минутная, 1-часовая, 2-часовая или 3-часовая IV-инфузия SNALP-18534 при 1 мг/кг значительно уменьшала относительные уровни экспрессии мРНК TTR на 94% ($p < 0,001$), 94% ($p < 0,001$), 92% ($p < 0,001$) и 93% ($p < 0,001$), соответственно. Специфичность активности SNALP-18534 демонстрируется отсутствием значимого ингибирования мишени введением SNALP-1955 через 1-часовую, 2-часовую или 3-часовую инфузию при том же самом уровне доз.

Выводы

Это исследование демонстрирует, что варьирование продолжительности инфузии от 15 минут до 3 часов не влияет на эффективность однократного IV-введения 1 мг/кг SNALP-18534 в крысах, как оценено по уменьшению уровней мРНК TTR в печени.

Пример 15. In vivo уменьшение мРНК TTR дикого типа в печени крысы с использованием LNP07-18534 и LNP08-18534

Для оценивания эффективности 2 новых готовых форм липидных наночастиц, LNP07 и LNP08, для доставки siRNA в крысе, специфическую для грызунов siRNA TTR, AD-18534, готовили в LNP07 (LNP07-18534) или LNP08 (LNP08-18534) и вводили 15-минутной IV-инфузией и определяли количественно мРНК TTR печени. Крысам Sprague-Dawley (4 животных на группу) вводили 15-минутную IV-инфузию LNP07-18534 (0,03, 0,1, 0,3 или 1 мг/кг), LNP08-18534 (0,01, 0,03 или 0,1 мг/кг) или LNP07-1955 (1 мг/кг) или LNP08-1955 (0,1 мг/кг), содержащую отрицательную контрольную siRNA AD-1955, мишенью которой является ген люциферазы не млекопитающего. Спустя сорок восемь часов, животных эвтаназировали и собирали ткань печени, быстро замораживали и хранили при -80°C до обработки.

Для количественного определения мРНК TTR, замороженную ткань печени измельчали в порошок и готовили лизаты. Уровни мРНК TTR относительно уровней мРНК GAPDH определяли в этих лизатах с использованием анализа разветвленных ДНК (QuantiGene Reagent System, Panomics, Fremont, CA). Вкратце, анализ QuantiGene (Genospectra) использовали для количественного определения уровней мРНК в лизатах проб ткани в соответствии с инструкциями изготовителя. Средний уровень мРНК TTR нормализовали относительно среднего уровня мРНК GAPDH для каждой пробы. Средние значения нормализованных величин групп затем дополнительно нормализовали относительно средней величины для обработанной ЗФР группы для получения относительного уровня экспрессии мРНК TTR.

Эти результаты показаны на Фиг. 17. LNP07-18534 уменьшала уровни мРНК TTR в печени зависимым от дозы образом с 94% супрессией мРНК TTR при 1 мг/кг. Это действие было специфическим, так как отрицательный контроль LNP07-1955 при 1 мг/кг не влияла значимо на уровни мРНК TTR в сравнении с ЗФР-контролем. Было определено, что EC_{50} мРНК была равна $\sim 0,05$ мг/кг LNP07-18534. LNP08-18534 уменьшала уровни мРНК TTR в печени заисимым от дозы образом с 86% супрессией мРНК TTR при 0,1 мг/кг. Это действие было специфическим, так как отрицательный контроль LNP08-1955 при 0,1 мг/кг не влиял значимо на уровни мРНК TTR в сравнении с ЗФР-контролем. Было определено, что EC_{50} мРНК была равна $\sim 0,02$ мг/кг LNP08-18534.

Эти результаты демонстрируют, что LNP07-18534 и LNP08-18534 являются эффективными в супрессии мРНК TTR дикого типа в печени крысы при введении IV-инфузией и что LNP07 и LNP08 являются эффективными готовыми формами для доставки siRNA в печень.

Пример 16. Уменьшение мРНК TTR печени однократным внутривенным введением LNP09-18534 или LNP11-18534 в крыс Sprague-Dawley

Цель:

Для оценивания эффективности двух новых готовых форм липидных наночастиц (LNP) для доставки специфической для TTR грызунов siRNA, AD-18534 в крысу Sprague-Dawley для уменьшения уровней мРНК печени эндогенного (дикого типа) TTR. Крысам внутривенно вводили дозы посредством 15-

минутной инфузии 0,01, 0,03, 0,1 или 0,3 мг/кг LNP09-18534, LNP11-18534 или забуференного фосфатом солевого раствора (ЗФР) и уровни мРНК TTR анализировали при 48 ч после обработки.

Материал и способы:

Готовая форма LNP09: (ХТС/DSPC/Chol/PEG₂₀₀₀-C14) 50/10/38,5/1,5 мол.%; Липид:siRNA ~11:1. Готовая форма LNP11: (МС3/DSPC/Chol/PEG₂₀₀₀-C14) = 50/10/38,5/1,5 мол.%; Липид:siRNA ~11:1

Сбор ткани и выделение РНК:

В день 3, животным во всех группах обработки давали летальную дозу кетамина/ксилазина. Кровь собирали через каудальную полую вену в пробирки для отделения сыворотки и затем давали свертываться при комнатной температуре в течение приблизительно 30 мин перед центрифугированием при 4°C. Пробы сыворотки хранили при -80°C до последующего анализа. Ткани печени собирали, быстро замораживали на сухом льду. Замороженную ткань печени измельчали и готовили лизаты ткани для количественного определения мРНК печени.

Количественное определение мРНК TTR: Уровни мРНК TTR относительно уровней мРНК GAPDH определяли в этих лизатах с использованием анализа разветвленных ДНК (QuantiGene Reagent System, Panomics, Fremont, CA). Вкратце, анализ QuantiGene (Genospectra) использовали для количественного определения уровней мРНК в лизатах проб ткани в соответствии с инструкциями изготовителя. Средний уровень мРНК TTR нормализовали относительно среднего уровня мРНК GAPDH для каждой пробы. Средние значения нормализованных величин групп затем дополнительно нормализовали относительно средней величины для обработанной ЗФР группы для получения относительного уровня экспрессии мРНК TTR.

Результаты:

Как показано на фиг. 18, в отличие от ЗФР-обработанных животных, обработанные LNP09-18534 и LNP11-18534 животные имели значимое зависимое от дозы уменьшение уровней мРНК TTR в печени, с достижением максимального уменьшения ~90% мРНК как для LNP09-приготовленных, так и для LNP11-приготовленных групп относительно группы ЗФР-контроля при 0,3 мг/кг, и доза, вызывающая 50% уменьшение (ED₅₀), была равна <0,03 мг/кг для LNP11-18534 и <0,1 мг/кг для LNP09-18534.

Выводы

Это исследование демонстрирует, что однократная 15-минутная IV-инфузия LNP09-18534 или LNP11-18534 в крыс Sprague-Dawley приводит к зависимому от дозы уменьшению мРНК TTR печени. Эти данные демонстрируют эффективность LNP09-18534 и LNP11-18534 в уменьшении эндогенно экспрессируемой (дикого типа) мРНК TTR с уровнями ED₅₀ <0,03 и <0,1 мг/кг для LNP11-18534 и LNP09-18534, соответственно.

Пример 17. Ингибирование TTR в людях

Субъекта-человека обрабатывают дцРНК, поражающей ген TTR, для ингибирования экспрессии гена TTR для лечения какого-либо состояния.

Субъекта, нуждающегося в лечении, отбирают или идентифицируют. Этот субъект может иметь нарушение печени, транстиретиновый амилоидоз и/или трансплантированную печень.

Идентификация этого субъекта может выполняться в клинической обстановке или где-то еще, например в доме этого субъекта, посредством самостоятельного использования субъектом самотестирующего набора.

В момент 0 подходящую первую дозу анти-TTR-siRNA вводят этому субъекту. дцРНК готовят, как описано здесь. После некоторого периода времени после первой дозы, например, 7 дней, 14 дней и 21 дня, оценивают состояние этого субъекта, например, измерением функции печени. Это измерение может сопровождаться измерением экспрессии TTR в указанном субъекте, и/или продуктов успешного siRNA-поражения мРНК TTR. Могут быть также измерены другие релевантные критерии. Количество и эффективность доз корректируются в соответствии с потребностями этого субъекта.

После лечения скорость роста опухоли субъекта понижается относительно скорости, существующей перед этим лечением или относительно скорости, измеренной в подобном образом страдающем, но не получавшем этого лечения субъекте.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> ЭЛНИЛЭМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
 <120> КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ
 ТРАНСТИРЕТИНА
 <130> 26421-16126 PCT
 <140> PCT/US2009/061381
 <141> 2009-10-20
 <150> 61/244,794
 <151> 2009-09-22
 <150> 61/242,783
 <151> 2009-09-15
 <150> 61/185,545
 <151> 2009-06-09
 <150> 61/156,670
 <151> 2009-03-02
 <150> 61/115,738
 <151> 2008-11-18
 <150> 61/106,956
 <151> 2008-10-20
 <160> 1410
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 19
 <212> PНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 1
 ccgggugaauc caagugucc 19
 <210> 2
 <211> 19
 <212> PНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 2
 ggacacuugg auucaccgg 19
 <210> 3
 <211> 19
 <212> PНК
 <213> Homo sapiens

<400> 3 acucauucuu ggcaggaug	19
<210> 4 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 4 cauccugcca agaaugagu	19
<210> 5 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 5 aaguguccuc ugaugguca	19
<210> 6 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 6 ugaccaucag aggacacuu	19
<210> 7 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 7 ucauucuugg caggauggc	19
<210> 8 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 8 gccauccugc caagaauga	19
<210> 9 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 9 aaguucuaga ugcuguccg	19

<210> 10
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 10
 cggacagcau cuagaacuu 19

<210> 11
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 11
 guucuagaug cuguccgag 19

<210> 12
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 12
 cucggacagc aucuagaac 19

<210> 13
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 13
 cuagaugcug uccgaggca 19

<210> 14
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 14
 ugccucggac agcaucuag 19

<210> 15
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 15
 gaugcugucc gaggcaguc 19

<210> 16
 <211> 19

<212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 16
 gacugccucg gacagcauc 19

 <210> 17
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 17
 caucucuggc aggauggcu 19

 <210> 18
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 18
 agccaucug ccaagaug 19

 <210> 19
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 19
 ugcuguccga ggcaguccu 19

 <210> 20
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 20
 aggacugccu cggacagca 19

 <210> 21
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 21
 ccgaggcagu ccugccauc 19

 <210> 22
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 22 gauggcagga cugccucgg	19
<210> 23 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 23 caguccugcc aucaaugug	19
<210> 24 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 24 cacauaugug gcaggacug	19
<210> 25 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 25 caauguggcc gugcaugug	19
<210> 26 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 26 cacaugcacg gccacauug	19
<210> 27 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 27 auguguucag aaaggcugc	19
<210> 28 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 28 gcagccuuuc ugaacacau	19

<210> 29
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 29
 cagaagucca cucauucuu 19

 <210> 30
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 30
 aagaaugagu ggacuucug 19

 <210> 31
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 31
 ggcaggaugg cuucucauc 19

 <210> 32
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 32
 gaugagaagc cauccugcc 19

 <210> 33
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 33
 gagccauuug ccucuggga 19

 <210> 34
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 34
 ucccagaggc aaauggcuc 19

 <210> 35
 <211> 19

<212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 35
 caggauggcu ucucaucgu 19

 <210> 36
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 36
 acgaugagaa gccauccug 19

 <210> 37
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 37
 aggauggcuu cucaucguc 19

 <210> 38
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 38
 gacgaugaga agccauccu 19

 <210> 39
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 39
 agagcugcau gggcucaca 19

 <210> 40
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 40
 ugugagccca ugcagcucu 19

 <210> 41
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 41 gcugcauggg cucacaacu	19
<210> 42 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 42 aguugugagc ccaugcagc	19
<210> 43 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 43 ggauggcuuc ucaucgucu	19
<210> 44 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 44 agacgaugag aagccaucc	19
<210> 45 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 45 gcaugggcuc acaacugag	19
<210> 46 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 46 cucaguugug agccaugc	19
<210> 47 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 47 augggcucac aacugagga	19

<210> 48
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 48
 uccucaguug ugagcccau 19

 <210> 49
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 49
 ugggcucaca acugaggag 19

 <210> 50
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 50
 cuccucaguu gugagccca 19

 <210> 51
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 51
 gaggaauuug uagaaggga 19

 <210> 52
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 52
 ucccuucucac aaauuccuc 19

 <210> 53
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 53
 uuuguagaag ggauuaca 19

 <210> 54
 <211> 19

<212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 54
 uguauauccc uucuacaaa 19

 <210> 55
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 55
 uuguagaagg gauuacaaa 19

 <210> 56
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 56
 uuguauaucc cuucuacaaa 19

 <210> 57
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 57
 uguagaaggg auuacaaa 19

 <210> 58
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 58
 uuuguauauc ccuucuaca 19

 <210> 59
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 59
 agaagggaua uacaaagug 19

 <210> 60
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 60 cacuuuguau aucccuucu	19
<210> 61 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 61 aaguggaaaau agacaccaa	19
<210> 62 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 62 uuggugucua uuuccacuu	19
<210> 63 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 63 ggaaaauagac accaaaucu	19
<210> 64 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 64 agauuuggug ucuauuucc	19
<210> 65 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 65 gaaaauagaca ccaaaucuu	19
<210> 66 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 66 aagauuuggu gucuauuuc	19

<210> 67
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 67
 auagacacca aaucuuacu 19

 <210> 68
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 68
 aguaagauuu ggugucuau 19

 <210> 69
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 69
 uagacaccaa aucuuacug 19

 <210> 70
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 70
 caguaagauu uggugucua 19

 <210> 71
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 71
 agacaccaa ucuuacugg 19

 <210> 72
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 72
 ccaguaagau uggugucu 19

 <210> 73
 <211> 19

<212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 73
 uuacuggaag gcacuuggc 19

 <210> 74
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 74
 gccaaugucc uaccaguaa 19

 <210> 75
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 75
 uucucaucgu cugcuccuc 19

 <210> 76
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 76
 gaggagcaga cgaugagaa 19

 <210> 77
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 77
 ggaaggcacu uggcaucuc 19

 <210> 78
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 78
 gagaugccaa gugccuucc 19

 <210> 79
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 79
 ggсacuuuggc aucucссса 19

<210> 80
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Homo sapiens

<400> 80
 uggggagaug ссааgugcc 19

<210> 81
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Homo sapiens

<400> 81
 ggсаucucссс саucссаug 19

<210> 82
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 82
 auggaauggg gagaugcctt 20

<210> 83
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Homo sapiens

<400> 83
 гсаucucссс аuucсага 19

<210> 84
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Homo sapiens

<400> 84
 uсаuggaaug gggagaugc 19

<210> 85
 <211> 19
 <212> РНК

<213> Homo sapiens
 <400> 85
 caucucccca uuccaugag 19

<210> 86
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 86
 cucauggaau ggggagaug 19

<210> 87
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 87
 aucuccccau uccaugagc 19

<210> 88
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 88
 gcucauggaa ugaggagau 19

<210> 89
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 89
 cuccccauuc caugagcau 19

<210> 90
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 90
 augcucaugg aauggggag 19

<210> 91
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 91

cccauuccau gagcaugca	19
<210> 92	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 92	
ugcaugcuca uggaauagg	19
<210> 93	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 93	
ccaugagcau gcagaggug	19
<210> 94	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 94	
caccucugca ugcucaugg	19
<210> 95	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 95	
agcaugcaga ggugguauu	19
<210> 96	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 96	
aauaccaccu cugcaugcu	19
<210> 97	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 97	
caugcagagg ugguauuca	19

<210> 98
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 98
 ugaaauaccac cucugcaug 19

 <210> 99
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 99
 augcagaggu gguauucac 19

 <210> 100
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 100
 gugaauacca ccucugcau 19

 <210> 101
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 101
 ggugguauuc acagccaac 19

 <210> 102
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 102
 guuggcugug aauaccacc 19

 <210> 103
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 103
 gugguauuca cagccaacg 19

 <210> 104
 <211> 19
 <212> PHK

<213> Homo sapiens
 <400> 104
 cguuggcugu gaauaccac 19

<210> 105
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 105
 uggauucac agccaacga 19

<210> 106
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 106
 ucguggcug ugaaacca 19

<210> 107
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 107
 gguauucaca gccaacgac 19

<210> 108
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 108
 gucguuggcu gugaaauacc 19

<210> 109
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 109
 guauucacag ccaacgacu 19

<210> 110
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 110

agucguuggc ugugaauac	19
<210> 111	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 111	
uauucacagc caacgacuc	19
<210> 112	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 112	
gagucguugg cugugaaua	19
<210> 113	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 113	
ucacagccaa cgacuccgg	19
<210> 114	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 114	
ccggagucgu uggcuguga	19
<210> 115	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 115	
ccccgccgcu acaccuug	19
<210> 116	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 116	
cauggugua gcggcgggg	19

<210> 117
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 117
 gaaguccacu cauccuugg 19

<210> 118
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 118
 ccaagaauga guggacuuc 19

<210> 119
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 119
 cccugcugag ccccuacuc 19

<210> 120
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 120
 gaguaggggc ucagcaggg 19

<210> 121
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 121
 cugagcccu acuccuauu 19

<210> 122
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 122
 aauaggagua ggggcucag 19

<210> 123
 <211> 19
 <212> PHK

<213> Homo sapiens
 <400> 123
 ugagccccua cuccuauuc 19

<210> 124
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 124
 gaauaggagu aggggcuca 19

<210> 125
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 125
 ccccuacucc uauuccacc 19

<210> 126
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 126
 gguggaauag gaguagggg 19

<210> 127
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 127
 cuacuccuau uccaccacg 19

<210> 128
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 128
 cgugguggaa uaggaguag 19

<210> 129
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 129

uacuccuauu ccaccacgg	19
<210> 130	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 130	
ccguggugga auaggagua	19
<210> 131	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 131	
acuccuauuc caccacggc	19
<210> 132	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 132	
gccguggugg aauaggagu	19
<210> 133	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 133	
uccuauucca ccacggcug	19
<210> 134	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 134	
cagccguggu ggaaauagga	19
<210> 135	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 135	
uauuccacca cggcugucg	19

<210> 136
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 136
 cgacagccgu gguggaaua 19

 <210> 137
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 137
 auuccaccac ggcugucgu 19

 <210> 138
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 138
 acgacagccg ugguggaau 19

 <210> 139
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 139
 caccacggcu gucgucacc 19

 <210> 140
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 140
 ggugacgaca gccguggug 19

 <210> 141
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 141
 accacggcug ucgucacca 19

 <210> 142
 <211> 19
 <212> PHK

<213> Homo sapiens
 <400> 142
 uggugacgac agccguggu 19

<210> 143
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 143
 ccacggcugu cgucaccaa 19

<210> 144
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 144
 uggugacga cagccgugg 19

<210> 145
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 145
 acggcugucg ucaccaauc 19

<210> 146
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 146
 gauuggugac gacagccgu 19

<210> 147
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 147
 cggcugucgu caccaaucc 19

<210> 148
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 148

ggauugguga cgacagccg	19
<210> 149	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 149	
cgucaccaau cccaaggaa	19
<210> 150	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 150	
uuccuuggga uuggugacg	19
<210> 151	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 151	
caauccaag gaaugagg	19
<210> 152	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 152	
ccucauucc uugggauug	19
<210> 153	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 153	
ccugaaggac gagggauug	19
<210> 154	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 154	
ccaucccucg uccuucagg	19

<210> 155
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 155
 ggacgagggg ugggauuuc 19

<210> 156
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 156
 gaaaucccau cccucgucc 19

<210> 157
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 157
 aaguccacuc auucuuggc 19

<210> 158
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 158
 gccaaagaug aguggacuu 19

<210> 159
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 159
 gggauuuc au gaaaccaag 19

<210> 160
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 160
 cuugguuaca ugaaauccc 19

<210> 161
 <211> 19
 <212> PHK

<213> Homo sapiens
 <400> 161
 ggauuucaug uaaccaaga 19

<210> 162
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 162
 ucuugguuac augaaaucc 19

<210> 163
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 163
 ucauguaacc aagaguauu 19

<210> 164
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 164
 aaucucuug guuacauga 19

<210> 165
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 165
 auguaaccaa gaguuuucc 19

<210> 166
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 166
 ggaauacucu ugguuacau 19

<210> 167
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 167

uguaaccaag aguauucca	19
<210> 168	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 168	
uggaauacuc uugguuaca	19
<210> 169	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 169	
guaaccaaga guauuccau	19
<210> 170	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 170	
auggaauacu cuugguuac	19
<210> 171	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 171	
ugccuugcug gacugguau	19
<210> 172	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 172	
auaccagucc agcaaggca	19
<210> 173	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 173	
uaaagcagug uuuucaccu	19

<210> 174
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 174
 aggugaaaac acugcuuaa 19

 <210> 175
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 175
 gccuugcugg acugguauu 19

 <210> 176
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 176
 aauaccaguc cagcaaggc 19

 <210> 177
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 177
 uguuuucacc ucuaugcu 19

 <210> 178
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 178
 agcauauagag gugaaaaca 19

 <210> 179
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 179
 guuuucaccu cauaugcua 19

 <210> 180
 <211> 19
 <212> PHK

<213> Homo sapiens
 <400> 180
 uagcauaua ggugaaaac 19

 <210> 181
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 181
 uuuucaccuc auaugcuau 19

 <210> 182
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 182
 auagcauau aggugaaaa 19

 <210> 183
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 183
 uucaccucau augcuaua 19

 <210> 184
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 184
 acauagcaua ugaggugaa 19

 <210> 185
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 185
 caccucauau gcuauuuu 19

 <210> 186
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 186

uaacauagca uaugaggug	19
<210> 187	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 187	
ccuugcugga cugguauuu	19
<210> 188	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 188	
aaauaccagu ccagcaagg	19
<210> 189	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 189	
auaugcuaug uuagaaguc	19
<210> 190	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 190	
gacuucuaac auagcauau	19
<210> 191	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 191	
uaugcuaugu uagaagucc	19
<210> 192	
<211> 19	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 192	
ggacuucuaa cauagcaua	19

<210> 193
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 193
 ugcuauguua gaaguccag 19

<210> 194
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 194
 cuggacuucu aacauagca 19

<210> 195
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 195
 cuugcuggac ugguuuug 19

<210> 196
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 196
 caaaуaccag uccagcaag 19

<210> 197
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 197
 агuccaggca gagacaaua 19

<210> 198
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 198
 ауugucucug ccuggacutt 20

<210> 199
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 199
 uccaggcaga gacaauaaa 19

 <210> 200
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 200
 uuuauugucu cugccugga 19

 <210> 201
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 201
 gugaaaggca cuuuucauu 19

 <210> 202
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 202
 aaugaaaagu gccuuucac 19

 <210> 203
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 203
 uggacuggua uuugugucu 19

 <210> 204
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 204
 agacacaaau accagucca 19

 <210> 205

<211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 205
 gucugaggcu ggccuacg 19

 <210> 206
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 206
 cguagggcca gccucagac 19

 <210> 207
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 207
 cugaggcugg ccuacggg 19

 <210> 208
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 208
 cccguagggc cagccucag 19

 <210> 209
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 209
 gaggcuggcc cuacgggca 19

 <210> 210
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 210
 ugcccguagg gccagccuc 19

 <210> 211
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 211
 aggcuggccc uacgggcac 19

<210> 212
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 212
 gugccguag gccagccu 19

<210> 213
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 213
 gcuggccua cgggcaccg 19

<210> 214
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 214
 cggugccgu agggccagc 19

<210> 215
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 215
 cuggccuac ggcaccgg 19

<210> 216
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 216
 ccggugcccg uagggccag 19

<210> 217
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 217
 ggccuacgg gcaccggug 19

<210> 218
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 218
 caccggugcc cguagggcc 19

 <210> 219
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 219
 ccacucauuc uuggcagga 19

 <210> 220
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 220
 uccugccaag aaugagugg 19

 <210> 221
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 221
 ccuacgggca ccggugaau 19

 <210> 222
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 222
 auucaccggu gcccgagg 19

 <210> 223
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 223
 cuacgggcac cgugaauc 19

 <210> 224

<211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 224
 gauucaccgg ugcccguag 19

 <210> 225
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 225
 uacgggcacc ggugaaucc 19

 <210> 226
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 226
 ggauucaccg gugcccgua 19

 <210> 227
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 227
 acgggcaccg gugaaucca 19

 <210> 228
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 228
 uggauucacc ggugcccgu 19

 <210> 229
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 229
 gcaccgguga auccaagug 19

 <210> 230
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 230 cacuuggauu caccggugc	19
<210> 231 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 231 caccggugaa uccaagugu	19
<210> 232 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 232 acacuuggau ucaccggug	19
<210> 233 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 233 uguggccaug cauguguuc	19
<210> 234 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 234 gaacacaugc auggccaca	19
<210> 235 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 235 guggccaugc auguguuca	19
<210> 236 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 236 ugaacacaug cauggccac	19

<210> 237
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 237
 gccaugcaug uguucagaa 19

 <210> 238
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 238
 uucugaacac augcauggc 19

 <210> 239
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 239
 uauuccacca cggcuguca 19

 <210> 240
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 240
 ugacagccgu gguggaaua 19

 <210> 241
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 241
 gucaucacca auccaagg 19

 <210> 242
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 242
 ccuugggauu ggugaugac 19

 <210> 243

<211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 243
 guccucugau ggucaaagu 19

 <210> 244
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 244
 acuuugacca ucagaggac 19

 <210> 245
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 245
 gauggucaaa guucuagau 19

 <210> 246
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 246
 aucuagaacu uugaccauc 19

 <210> 247
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 247
 augcuguccg aggcagucc 19

 <210> 248
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 248
 ggacugccuc ggacagcau 19

 <210> 249
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 249 ccgugcaugu guucagaaa	19
<210> 250 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 250 uuucugaaca caugcacgg	19
<210> 251 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 251 agucuggaga gcugcaugg	19
<210> 252 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 252 ccaugcagcu cuccagacu	19
<210> 253 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 253 caugggcuca caacugagg	19
<210> 254 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 254 ccucaguugu gagcccaug	19
<210> 255 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 255 ucucaucguc ugcuccucc	19

<210> 256
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 256
 ggaggagcag acgaugaga 19

 <210> 257
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 257
 ccccauucca ugagcaugc 19

 <210> 258
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 258
 gcaugcucau ggaaugggg 19

 <210> 259
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 259
 gccccuacuc cuauccac 19

 <210> 260
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 260
 guggaaauagg aguaggggc 19

 <210> 261
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 261
 cuauccacc acggcuguc 19

 <210> 262

<211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 262
 gacagccgug guggaauag 19

 <210> 263
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 263
 cacggcuguc gucaccaau 19

 <210> 264
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 264
 auuggugacg acagccgug 19

 <210> 265
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 265
 aggacgaggg augggauuu 19

 <210> 266
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 266
 aaaucccauc ccucguccu 19

 <210> 267
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 267
 ucaccucaua ugcuauuu 19

 <210> 268
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 268 aacauagcau augagguga	19
<210> 269 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 269 ccucauaugc uauguuaga	19
<210> 270 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 270 ucuaacauag cauaugagg	19
<210> 271 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 271 auguuagaag uccaggcag	19
<210> 272 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 272 cugccuggac uucuaacau	19
<210> 273 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 273 ucugaggcug gcccuacgg	19
<210> 274 <211> 19 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 274 ccguagggcc agccucaga	19

<210> 275
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 275
 ggcccuacgg gcaccggug 19

 <210> 276
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 276
 caccggugcc cguagggcc 19

 <210> 277
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 277
 gggcaccggu gaauccaag 19

 <210> 278
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 278
 cuuggauuca ccggugccc 19

 <210> 279
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 279
 ccaugcaugu guucagaaa 19

 <210> 280
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 280
 uuucugaaca caugcaugg 19

 <210> 281

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 281
 ссggugaааc сааgucссn n 21

 <210> 282
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 282
 ggасасиugg аиасссggп n 21

 <210> 283
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 283
 асисаиисии ggсаggaugn n 21

<210> 284
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 284
сауссугсса агааугагун n

21

<210> 285
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 285
аагугуссус угауггусан n

21

<210> 286
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 286
 ugassaucag aggacacuun n 21

<210> 287
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 287
 ucauucuuugg caggauggcn n 21

<210> 288
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 288
 gссаucсугс саагаауган n 21

<210> 289
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>

<221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

 <400> 289
 аагуусуага угсугуссгн n 21

<210> 290
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

 <400> 290
 сггаасгсау суагаасуун n 21

<210> 291
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

 <400> 291
 гуусуагауг сугуссгггн n 21

<210> 292
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 292
 сисggасagс аусагаасn n 21

<210> 293
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 293
 суагаугсуг уссгаggсan n 21

<210> 294
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 294
 угссисggас агсауцаagn n 21

<210> 295
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 295
 гаугсигуцс гаггсагсн n 21

<210> 296
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 296
 гасигссусг гасагсаусн n 21

<210> 297
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 297
 саиисиггс аггаиггсун n 21

<210> 298
 <211> 21
 <212> ДНК

<213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 298
 агссауссуг ссаагааугн n 21

<210> 299
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 299
 угсигуссга гсгагуссун n 21

<210> 300
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 300
 аггасусссу сггасгасан n 21

<210> 301
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 301
ссgaggсagа ссugссаучn n

21

<210> 302
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 302
gаugгсagga сugссucгgn n

21

<210> 303
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 303

caucucucc aucaaugun n 21

<210> 304
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 304
 cacauugaug gcaggacugn n 21

<210> 305
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 305
 caauguggcc gugcaugun n 21

<210> 306
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)

<223> а, с, т, г, неизвестное или другое
 <400> 306
 сасаугсасг гссасауugn n 21

<210> 307
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 307
 аугугуиссг аааггсугсn n 21

<210> 308
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 308
 гсггссшшс угаасасаun n 21

<210> 309
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

 <400> 309
 сагаагусса сусаиусиун n 21

<210> 310
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

 <400> 310
 аагааугагу ггасиусигн n 21

<210> 311
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

 <400> 311
 ггсаггаугг суусисаусн n 21

<210> 312
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое
 <400> 312
 гаугагаагс сауссигссн n 21

<210> 313
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 313
 гагссаааааг ссусиггган n 21

<210> 314
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 314
 усссагаггс ааауггсусн n 21

<210> 315
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 315
 caggaugggc ucсаucgun n 21

<210> 316
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 316
 асгаугагаа гссауцсун n 21

<210> 317
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 317
 аггауггсуи сусауцсун n 21

<210> 318
 <211> 21

<212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 318
 gacgaugaga agссауссун n 21

 <210> 319
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 319
 agagcugcau ggcсисасан n 21

 <210> 320
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 320
 ucugagссса ucсагсисун n 21

<210> 321
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 321
 gcugcauggg cucasaaacn n 21

<210> 322
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 322
 agucugagc ccaugcagcn n 21

<210> 323
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 323
ggauggsuuc ucaucgucun n 21

<210> 324
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 324
agacgaugag aagccaucsn n 21

<210> 325
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 325
gcaugggcuc acaaucugagn n 21

<210> 326
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание

<222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

 <400> 326
 сссагууг агсссаугсн n 21

<210> 327
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 327
 аугггсисас аасугагган n 21

<210> 328
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 328
 усссагууг угагсссаун n 21

<210> 329
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 329
 ugggсисаса асugaggagn n 21

 <210> 330
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 330
 сиссисаguu gugagссса n 21

 <210> 331
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 331
 gaggaаuuuuг uаgаagggan n 21

 <210> 332
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 332
ucssuucsuac aaauucscun n 21

<210> 333
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 333
uuuguagaag ggaauaacan n 21

<210> 334
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 334
uguauaucss ucucuasaan n 21

<210> 335
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 335
 ucguagaagg gaaucasaan n 21

<210> 336
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 336
 ucguauaaucc cuucucasaan n 21

<210> 337
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 337
 ucguagaaggg auaucasaaan n 21

<210> 338

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 338
 uuucuauaau ссуиуиасан n 21

<210> 339
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 339
 агааgggгаиа иасаааgugn n 21

<210> 340
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 340
 сасиуиgгаиу ауссиуиуси n 21

<210> 341
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 341
 аагуггаааа агасассааа n

21

<210> 342
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 342
 аагуггугсааа ааиссасааа n

21

<210> 343
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 343
 ggaaaauagac ассаааусун n 21

<210> 344
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 344
 агааиуggug усаиуиуссн n 21

<210> 345
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 345
 гааааагага ссаааусун n 21

<210> 346
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>

<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 346
аагаиууггу гисиаиуисн n 21

<210> 347
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 347
аагаасасса ааусиуасун n 21

<210> 348
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 348
агааагаиуи ггуиуисиаун n 21

<210> 349
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

 <400> 349
 uagacassaa aucsucugn n 21

<210> 350
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

 <400> 350
 saguaagauu ugguugucan n 21

<210> 351
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

 <400> 351
 agacassaaa ucucucugn n 21

<210> 352
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 352
 ссагуаагаи иуггугусиn 21

<210> 353
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 353
 ииасиуггаг гсасиуггсиn 21

<210> 354
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 354
 гссаагугсс ииссагуаанn 21

<210> 355
 <211> 21
 <212> ДНК

<213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 355
 uucisauucu cugcussucn n 21

<210> 356
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 356
 gagagcaga cgaugagaan n 21

<210> 357
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 357
 ggaaggсаси ugгсаусисn n 21

<210> 358
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 358
 gagaugcсаа gugccuuccn n

21

<210> 359
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 359
 ggcacuuaggc aucucссссan n

21

<210> 360
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 360

uggggagaug csaagugccn n 21

<210> 361
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 361
 ggcaucisccc cauciscaun n 21

<210> 362
 <211> 22
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (21)..(22)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 362
 auggaauggg gagaugcctt nn 22

<210> 363
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, неизвестное или другое
 <400> 363
 гсауссссса аусссауагн n 21

<210> 364
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 364
 усауггаауг гggагауагсн n 21

<210> 365
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 365
 саусссссса усссауагн n 21

<210> 366
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 366
 сисауггаау гgggагауgn n 21

<210> 367
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 367
 аусиссссау иссаугагсn n 21

<210> 368
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 368
 гсисауггаа угgggагаун n 21

<210> 369
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

 <400> 369
 сиссссауц саугагсаун n 21

 <210> 370
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

 <400> 370
 аугсисаугг аауггггггн n 21

 <210> 371
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

 <400> 371
 сссауиссау гагсаугсан n 21

 <210> 372
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 372
 ugcaugcusa uggaauagggn n 21

<210> 373
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 373
 ccaugagcau gcaaggggn n 21

<210> 374
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 374
 caccucugca ugcucauggn n 21

<210> 375
 <211> 21

<212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 375
 агсаугсага ггуггуаун n 21

 <210> 376
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 376
 аауассассу сугсаугсун n 21

 <210> 377
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 377
 саугсагагг уггуауусан n 21

<210> 378
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 378
ugaauaccac cucugcaug n 21

<210> 379
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 379
augcagaggu gguauucacn n 21

<210> 380
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 380
 gugaauacca ccucugcaun n 21

<210> 381
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 381
 ggugguauuc acagccaacn n 21

<210> 382
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 382
 guuggcugug aauaccaccn n 21

<210> 383
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание

<222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

 <400> 383
 gugguauuca cagccaacgn n 21

 <210> 384
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

 <400> 384
 cguuggcugu gaauaccacn n 21

 <210> 385
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

 <400> 385
 ugguauucac agccaacgan n 21

 <210> 386
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

 <400> 386
 ucguuuggcug ugaauaccan n 21

<210> 387
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

 <400> 387
 gguauucaca gccaaccan n 21

<210> 388
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

 <400> 388
 gucguuuggcu gugaauaccn n 21

<210> 389
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 389
guaaacacag ccaacgacuc n

21

<210> 390
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 390
agucguuggc ucugaaacn n

21

<210> 391
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 391
uaaacacagc caacgacuc n

21

<210> 392
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 392
 gagcgguugg cugugaauan n 21

<210> 393
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 393
 ucacagcсаа сgacuccggn n 21

<210> 394
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 394
 ccgagucgu uggsuguan n 21

<210> 395

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 395
 ссссгссгсу асасссауцп n 21

<210> 396
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 396
 саауцгуауа гсггсгггп n 21

<210> 397
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 397
 гаагссасу сауцсуггп n 21

<400> 400
 gaguaggggc ucagcagggg n 21

<210> 401
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 401
 cuagaccccu acuccuauun n 21

<210> 402
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 402
 aaauaggagua ggggcucagn n 21

<210> 403
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>

<221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 403
 ugagccssua cussauucn n 21

<210> 404
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 404
 gaauaggagu aggggcucan n 21

<210> 405
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 405
 cccsuacuss uaucssacsn n 21

<210> 406
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 406
ggcggaauag gaguaggggn n 21

<210> 407
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 407
cuacucsuau ucaccacgn n 21

<210> 408
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 408
cgcguggaa uaggaguagn n 21

<210> 409
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 409
 uасиссуаии ссассасгgn n 21

<210> 410
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 410
 ссгуггугга ааггггван n 21

<210> 411
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 411
 асиссуаиис сассасггсn n 21

<210> 412
 <211> 21
 <212> ДНК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>

<221> модифицированное основание

<222> (20)..(21)

<223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 412

gссguggugg aauaggagun n

21

<210> 413

<211> 21

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>

<221> модифицированное основание

<222> (20)..(21)

<223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 413

иссааиисса ссасggsugn n

21

<210> 414

<211> 21

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>

<221> модифицированное основание

<222> (20)..(21)

<223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 414

саgссguggu ggaauaggan n

21

<210> 415
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 415
 uaucaccacca cggcugucgn n

21

<210> 416
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 416
 cgcacagccgu ggugaaauan n

21

<210> 417
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 417

auuaccaccac ggcugucgun n 21

<210> 418
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 418
 accagaccg uguggaau n 21

<210> 419
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 419
 caccagggcu gucgucaccn n 21

<210> 420
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)

<223> а, с, т, g, неизвестное или другое
 <400> 420
 ggugacgaca gccguggugn n 21

<210> 421
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 421
 ассасggcug ucgucaccan n 21

<210> 422
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 422
 uggugacgac agccguggun n 21

<210> 423
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 423
 ссасггсугу сгусассаан n 21

<210> 424
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 424
 уцггугасга сасгсгуггп n 21

<210> 425
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 425
 асггсугисг усассааусп n 21

<210> 426
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

Номо sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое
 <400> 426
 гауццгугас гасагссгун n 21

<210> 427
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Номо sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Номо sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое
 <400> 427
 сггсцгусгу сассаауссн n 21

<210> 428
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Номо sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Номо sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое
 <400> 428
 ггауццгуга сгасагссгун n 21

<210> 429
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Номо sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 429
 ссисассааа сссааgгааn n 21

<210> 430
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 430
 исссиuggga uuggugасgn n 21

<210> 431
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 431
 сааисссааg гааугаgggn n 21

<210> 432
 <211> 21

<212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 432
 ссссаауусс уугггауугн n 21

<210> 433
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 433
 ссугааггас гaggгауугн n 21

<210> 434
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 434
 ссаусссусг уссуисаггн n 21

<210> 435
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 435
 ggacgagga cgggaucn n

21

<210> 436
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 436
 gaaucssau cccucgucn n

21

<210> 437
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 437
 aaguccacac auucuuuggcn n 21

<210> 438
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 438
 gccaagaauug aguggacuuu n 21

<210> 439
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 439
 gggauuuucau guaaccsaagn n 21

<210> 440
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание

<222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 440
 cuugguaca ugaauccsn n 21

<210> 441
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 441
 ggaucuaug uaaccaagan n 21

<210> 442
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 442
 ucugguac auggaaucsn n 21

<210> 443
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 443
 усаугааасс аагагауун n 21

<210> 444
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 444
 аауасуууг гууасауган n 21

<210> 445
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 445
 аугааассаа гагауууссн n 21

<210> 446
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 446
ggaauacucu ugguuacaun n 21

<210> 447
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 447
uguaассаag агуаииссан n 21

<210> 448
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 448
uggaauacuc ucgguuacan n 21

<210> 449
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 449
 гуаассаага гуауиссаун n 21

<210> 450
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 450
 ауггаауасу сууггуаасн n 21

<210> 451
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 451
 угссуугсуг гасуггуаун n 21

<210> 452

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 452
 auaccagucc agcaaggan n 21

<210> 453
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 453
 uaaagcagug uuucaccun n 21

<210> 454
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 454
 aggugaaaaс acugcuuuan n 21

<210> 455
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 455
 gccuugcugg acuguaun n

21

<210> 456
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 456
 aaуассаguc саgсаaggcn n

21

<210> 457
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 457
 uguuuucacc ucauaugcun n 21

<210> 458
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 458
 агсааагаг гуааааасап n 21

<210> 459
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 459
 гууууцассу саааугсуап n 21

<210> 460
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>

<221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 460
 uaгсааага ggугаааасп n 21

<210> 461
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 461
 иишсассус аааугсааун n 21

<210> 462
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 462
 ааагсааааг аааааааааа n 21

<210> 463
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 463
 uucaccsacau augcuaugun n 21

<210> 464
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 464
 асааагсааа угаггугааа n 21

<210> 465
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 465
 сассисааааа гсаааггсаааа n 21

<210> 466
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 466
 uaacaauagca uaugaggugn n 21

<210> 467
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 467
 ccaucgugga cugguauuun n 21

<210> 468
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 468
 aaaaассагу cсагсаагgn n 21

<210> 469
 <211> 21
 <212> ДНК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>

<221> модифицированное основание

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 469

auaugcuauug uuagaagucn n

21

<210> 470

<211> 21

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>

<221> модифицированное основание

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 470

гасиуисиаас ауагсауаун n

21

<210> 471

<211> 21

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>

<221> модифицированное основание

<222> (20)..(21)

<223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 471

уаугсуаугу уагаагуссн n

21

<210> 472
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 472
 ggacuucaaa caaaccauan n

21

<210> 473
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 473
 ucuauguaa gaaguccagn n

21

<210> 474
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 474

суггасиуси аасауагсан n 21

 <210> 475
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 475
 сиуссуггас уггуаууигн n 21

 <210> 476
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 476
 саааиассаг уссагсаагн n 21

 <210> 477
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)

<223> а, с, т, g, неизвестное или другое
 <400> 477
 aguccaggca gagacaauan n 21

<210> 478
 <211> 22
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (21)..(22)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 478
 auugucucug ccuggacutt nn 22

<210> 479
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 479
 uccaggcaga gacaauaaan n 21

<210> 480
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое
 <400> 483
 ugacacuggua uuugugucun n 21

<210> 484
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое
 <400> 484
 agacasaauu accagucan n 21

<210> 485
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое
 <400> 485
 gucagaggu ggssuacgn n 21

<210> 486
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 486
 сгуаgggсса gсссacаgn n 21

<210> 487
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 487
 сугаggсугg сссuасgggn n 21

<210> 488
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 488
 сссгуаgggc саgсссacаgn n 21

<210> 489
 <211> 21

<212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 489
 gaggcuggcc cuacgggcan n 21

<210> 490
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 490
 ugccccguagg gccagccucn n 21

<210> 491
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 491
 aggcuggccc uacgggсacn n 21

<210> 492
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 492
gugcccgua ggcagccun n

21

<210> 493
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 493
gcugcccuа cgggaccgn n

21

<210> 494
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 494
cggugcccg u agggccagcn n 21

<210> 495
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 495
cuggccsuac gggcaccggn n 21

<210> 496
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 496
ccggugcccg u agggccagn n 21

<210> 497
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание

<222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 497
 ggссsuасgg gcaccggugn n 21

 <210> 498
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 498
 сaccggugcc cguaggccn n 21

 <210> 499
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 499
 ссасuсаuuc uuggcaggan n 21

 <210> 500
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 500
 ucucgccaag aaugaguggn n 21

 <210> 501
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 501
 ccuacgggca ccggugaau n 21

 <210> 502
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 502
 auccaccggu gcccuaagg n 21

 <210> 503
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>

<221> модифицированное основание

<222> (20)..(21)

<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 503

суасgggcac cggugaaucn n

21

<210> 504

<211> 21

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>

<221> модифицированное основание

<222> (20)..(21)

<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 504

гауисaccgg ugcccguagn n

21

<210> 505

<211> 21

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>

<221> модифицированное основание

<222> (20)..(21)

<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 505

уасgggcacc ggugaaucsn n

21

<210> 506

<211> 21

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 506
 ggauucaccg gugcccgua n 21

<210> 507
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 507
 acgggaccg gugaaucca n 21

<210> 508
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 508
 uggaucacc ggugcccgua n 21

<210> 509

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 509
 гсассггуа ауссаагуа n 21

<210> 510
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 510
 сасуугуаау сассггуасп n 21

<210> 511
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 511
 сассггуааа иссаагуаа n 21

<210> 512
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 512
асасицггаи усассгггн n

21

<210> 513
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 513
игггссага саугггуа н

21

<210> 514
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 514
gaacacaugc auggscacn n 21

<210> 515
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 515
guggcaugc augguucan n 21

<210> 516
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 516
ugaacacaug cauggscacn n 21

<210> 517
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<220>

<221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 517
 gccaugcaug uguucagaan n 21

<210> 518
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 518
 uucugaacac augcauggcn n 21

<210> 519
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 519
 uaucссacca cggcugucan n 21

<210> 520
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 520
 угасагссгу ггуггауан n 21

 <210> 521
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 521
 гусауасса ауссааггн n 21

 <210> 522
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 522
 ссугггауу ггугауасп n 21

 <210> 523
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 523
 гуусусугау гуусаагаун n 21

<210> 524
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 524
 асууугасса усагаггасн n 21

<210> 525
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 525
 гауггусааа гуусуагаун n 21

<210> 526
 <211> 21
 <212> ДНК

<213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 526
 аусиагааси иугассаусн n 21

<210> 527
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 527
 аугсиуиссг аггсагуссн n 21

<210> 528
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 528
 ггагсиуиссис ггагсагсаун n 21

<210> 529
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 529
 ссгугсаугу гуисагаап n 21

<210> 530
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 530
 уиусугааса саугсасггп n 21

<210> 531
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 531

agucuggaga gcugcauggn n 21

<210> 532
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 532
 ccaugcagcu cussagacun n 21

<210> 533
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 533
 caugggсиса саасугагgn n 21

<210> 534
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)

<223> а, с, т, g, неизвестное или другое
 <400> 534
 ссусаgуuгу gаgсссаugn n 21

<210> 535
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 535
 усусаусgис угсуссиссn n 21

<210> 536
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 536
 gаgаgаgсаg асgаugаgаn n 21

<210> 537
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 537
 ссссаиисса угагсаугсн n 21

<210> 538
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 538
 гсаугсисаи ггаауггггн n 21

<210> 539
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 539
 гсссиасис сиаииссасн n 21

<210> 540
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое
 <400> 540
 guggaaauagg aguaggggcn n 21

<210> 541
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 541
 сиаиуиссасс асггсугуcn n 21

<210> 542
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 542
 гасагссгуг гуггаауагн n 21

<210> 543
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 543
 сасggсuguc гисассааun n 21

<210> 544
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 544
 ааgggugacg асagccgugn n 21

<210> 545
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 545
 агgасgaggg аugggааиun n 21

<210> 546
 <211> 21

<212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 546
 аааисссаас ссисгиссун n 21

 <210> 547
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 547
 исассисааа угсисаугисун n 21

 <210> 548
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 548
 аассаагсаа аугаггисун n 21

<400> 551
 auguuagaag uccaggcagn n 21

<210> 552
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 552
 cugccuggc ucuaacaun n 21

<210> 553
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 553
 ucugaggsug gccuacsgn n 21

<210> 554
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание

<222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 554
 ссгуаgggсс агссисаgаn n 21

 <210> 555
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 555
 ggсссиасgg гсассggugn n 21

 <210> 556
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 556
 сассggugсс сгуаgggссn n 21

 <210> 557
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 557
 gggcaccggu gaauccaagn n 21

<210> 558
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 558
 cuuggauuca ccggugcccn n 21

<210> 559
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 559
 ccaugcaugu guucaaaaan n 21

<210> 560
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 560
 uuucugaaca caugcauggn n 21

<210> 561
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 561
 ccggugaauc caagucct t 21

<210> 562
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 562
 ggacacucgg auucaccggt t 21

<210> 563
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 563
 acucauucu ggcaggaugt t 21

<210> 564
 <211> 21

<212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 564
 саууссусса агааугагут t 21

 <210> 565
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 565
 аагугуссусс угауггукат t 21

 <210> 566
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 566
 угасссауаг аггасасуут t 21

 <210> 567
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 567
 усауусуугг сaggаuggct t 21

 <210> 568
 <211> 21
 <212> ДНК

<213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 568
 gccaucucgc caagaaugat t 21
 <210> 569
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 569
 aaguucuaaga ucgucucsgt t 21
 <210> 570
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 570
 cggacagcau cuagaacuut t 21
 <210> 571
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 571
 guucuaaug cugucsgagt t 21
 <210> 572
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 572
 сусggacagc аусuаgааct t 21

<210> 573
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 573
 суаgаugсug ucсgaggcat t 21

<210> 574
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 574
 ucссусggac агсаусuаgt t 21

<210> 575
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 575
 gаugсugucс gaggсaguct t 21

<210> 576
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 576
 gacugccsug gacagcauct t 21

<210> 577
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 577
 cauucsuuggc aggauggcut t 21

<210> 578
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 578
 agccaussug csaagaauht t 21

<210> 579
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 579
 ucuguccga ggcagucut t 21

<210> 580
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 580
 aggacugccu cggacagcat t 21

<210> 581
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 581
 ccgaggcagu ccugccauct t 21

<210> 582
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 582
 gauggcagga cugccucggt t 21

<210> 583
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 583
 caguccugcc aucaaugugt t 21

<210> 584
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 584
 сасауугауг гсaggасугt t 21

<210> 585
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 585
 сааугuggcc гугсаугt t 21

<210> 586
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 586
 сасаугсасг gccасауугt t 21

<210> 587
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 587
 аугугиусаг aaaggсугct t 21

<210> 588
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

Homo sapiens»
 <400> 588
 gcagccuuuc ugaacacaut t 21

<210> 589
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 589
 сагаагусса сисауусуут t 21

<210> 590
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 590
 аагааугагу ггауусуугт t 21

<210> 591
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 591
 ггсаггаугг суусуауауа t 21

<210> 592
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 592
 gaugagaagc cauccgcct t 21

<210> 593
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 593
 gagccaauug ccucugggat t 21

<210> 594
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 594
 uсссаgaggc aaauggcuct t 21

<210> 595
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 595
 сaggauggcu ucucaucgut t 21

<210> 596
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 596
 acgaugagaa gccaucugt t 21

<210> 597
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 597
 aggauggsuu cusaucugt t 21

<210> 598
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 598
 gacgaugaga agccaucut t 21

<210> 599
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 599
 agagcugsau gggcucacat t 21

<210> 600
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 600

ugugagccca ugagcucut t 21

<210> 601
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 601
 gcugcauggg cucasacut t 21

<210> 602
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 602
 aguugugagc ccaugcagct t 21

<210> 603
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 603
 ggauggcuuc ucaucgucut t 21

<210> 604
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 604
 agacgaugag aagccauct t 21

<210> 605
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 605
 gcaugggсuc асаасugagt t 21

<210> 606
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 606
 сисагуугug агсссаugct t 21

<210> 607
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 607
 аugggсucac аасugaggat t 21

<210> 608
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 608
 ucсисагуug ugagсссаut t 21

<210> 609
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 609
 ugggcucaca acugaggagt t 21

<210> 610
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 610
 cussucaguu gugagcccat t 21

<210> 611
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 611
 gaggaauuuug uagaagggat t 21

<210> 612
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 612
 uccsuucuaac aaauuccuct t 21

<210> 613
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 613
 uuuguagaag ggauauacat t 21

 <210> 614
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 614
 uguauauccc uucuacaat t 21

 <210> 615
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 615
 uuuguagaagg gauuacaat t 21

 <210> 616
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 616
 uuuguauacc cuucuacaat t 21

 <210> 617

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 617
 uguagaaggg auauacaat t 21

 <210> 618
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 618
 uuuguauauc ccuucuacat t 21

 <210> 619
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 619
 agaagggaua uacaaagugt t 21

 <210> 620
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 620
 cacuuuguau aucccuucut t 21

 <210> 621
 <211> 21

<212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 621
 aaguggaaaau agacaccaat t 21

<210> 622
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 622
 uggugucua uuuccacuat t 21

<210> 623
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 623
 ggaauagac accaaaucut t 21

<210> 624
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 624
 agauuuggug ucuauuucct t 21

<210> 625
 <211> 21
 <212> ДНК

<213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 625
 gaaaauagaca cсааааусуut t 21

<210> 626
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 626
 ааgаuuuggu gусuаuuuut t 21

<210> 627
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 627
 аuаgасасса ааусuаасut t 21

<210> 628
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 628
 аgаааgаuuu ggugucuaut t 21

<210> 629
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 629
 uagacaccaa aucuucugt t 21

<210> 630
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 630
 cacuaagauu uggugucuat t 21

<210> 631
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 631
 agacaccaa ucucucuggt t 21

<210> 632
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 632
 ccacuaagau uggugucut t 21

<210> 633
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 633
 uuacuggaag gcacuuggct t 21

<210> 634
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 634
 gccaagugcc uuccaguaat t 21

<210> 635
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 635
 uucsaucgu cugsuccuct t 21

<210> 636
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 636
 gaggagcaga cgaugagaat t 21

<210> 637
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 637
 ggaaggcasu uggcaucuct t 21

<210> 638
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 638
 gagaugcсаа gugccuucct t 21

<210> 639
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 639
 ggcасuuggc ауссcccat t 21

<210> 640
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 640
 ugggгaгаug cсааgugcct t 21

<210> 641
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 641
 ggcaucuccc cauccaagt t 21

<210> 642
 <211> 22
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 642
 auggaauggg gagaugcctt tt 22

<210> 643
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 643
 gcaucucccc auccaagt t 21

<210> 644
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 644
 ucauggaaug gggagaugct t 21

<210> 645
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

Homo sapiens»
 <400> 645
 caucucccca uccaugagt t 21

<210> 646
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 646
 cucauggaau ggggagagt t 21

<210> 647
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 647
 aucsccssau uccaugagct t 21

<210> 648
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 648
 gscucauggaa uggggagaut t 21

<210> 649
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 649
 сиссссауис саугагсаут t 21

<210> 650
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 650
 аугсисауigg ааuggggagt t 21

<210> 651
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 651
 сссауиссау гагсауггат t 21

<210> 652
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 652
 угсаугсиса уггааugggt t 21

<210> 653
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 653
ссaugagcau gcagaggugt t 21

<210> 654
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 654
сассусугса угсусауггт t 21

<210> 655
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 655
агсаугсага ггуггуаут t 21

<210> 656
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 656
аацассасу сугсаугcut t 21

<210> 657
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 657

caugcagagg ugguaauocat t 21

<210> 658
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 658
 ugaauaccac cucugcaugt t 21

<210> 659
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 659
 augsagaggu gguauucact t 21

<210> 660
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 660
 gugaauacca ccucugcaut t 21

<210> 661
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 661
 gguguaauuc acagccaact t 21

<210> 662
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 662
 guuggcugug aauaccacct t 21

 <210> 663
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 663
 gugguauuca cagccaacgt t 21

 <210> 664
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 664
 cguuggcugu gaauaccact t 21

 <210> 665
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 665
 ugguaucac agccaacgat t 21

<210> 666
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 666
 ucguuggcug ugaauaccat t 21

<210> 667
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 667
 gguauucasa gccaacgact t 21

<210> 668
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 668
 gucguuggcu gugaauacct t 21

<210> 669
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 669
 guauucacag ccaacgacut t 21

<210> 670
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 670
 агусгуугс угугауаuct t 21

 <210> 671
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 671
 уауусасагс саасгасuct t 21

 <210> 672
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 672
 гагусгуугг сугугауаат t 21

 <210> 673
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 673
 усагагссаа сгасуцсгgt t 21

 <210> 674

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 674
 ccggagucgu uggcugugat t 21

 <210> 675
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 675
 ccccccgcu acaccauugt t 21

 <210> 676
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 676
 caauggugua gcggcggggt t 21

 <210> 677
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 677
 gaaguccacu cauucuuggt t 21

 <210> 678
 <211> 21

<212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 678
 ссаагаауга гуугаууц т 21

<210> 679
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 679
 сссугууага сссуауц т 21

<210> 680
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 680
 гагуагууууу ссагуагуу т 21

<210> 681
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 681
 суагаууууу асуууауу т 21

<210> 682
 <211> 21
 <212> ДНК

<213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 682
 aauaggagua ggggcucagt t 21
 <210> 683
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 683
 ugagccsua cuccuauuct t 21
 <210> 684
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 684
 gaauaggagu aggggcucacat t 21
 <210> 685
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 685
 cccsuacucc uauuccacct t 21
 <210> 686
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 686
gguggaauag gaguaggggt t 21

<210> 687
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 687
суасуссуау уссассасgt t 21

<210> 688
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 688
сгуггуггаа уагггуаgt t 21

<210> 689
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 689
уасуссуауу ссассасgt t 21

<210> 690
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 690
 ccggugggga auaggaguat t 21

<210> 691
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 691
 асуссиауис сассасггст t 21

<210> 692
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 692
 gccgguggg aauaggagut t 21

<210> 693
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 693
 иссиауисса ссасггсугт t 21

<210> 694
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 694
 cagccguggu ggaauaggat t 21

<210> 695
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 695
 uaauccacca cggcugucgt t 21

<210> 696
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 696
 cgcagccgu ggugaauat t 21

<210> 697
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 697
 auuuccaccac cgcugucgut. t. 21

<210> 698
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 698
 асгасагссг уgguggaaut t 21

<210> 699
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 699
 сассасггсгсu гуcгуcассt t 21

<210> 700
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 700
 ggугасгаса gссguggugt t 21

<210> 701
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 701
 ассасггсуг uсгуcассат t 21

<210> 702
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

Homo sapiens»
 <400> 702
 uggugacgac agccguggut t 21

<210> 703
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 703
 ссacggcugu cgucaccaat t 21

<210> 704
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 704
 uggugacga cagccguggt t 21

<210> 705
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 705
 acggcugucg ucaccaauct t 21

<210> 706
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 706
 gauuggugac gacagccgut t 21

<210> 707
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 707
 cggcugucgu caccaaucct t 21

<210> 708
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 708
 ggauugguga cgacagccgt t 21

<210> 709
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 709
 cgcaccaaу cccaaggaa t 21

<210> 710
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 710
 uuccuuggga uuggugacgt t 21

<210> 711
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 711
 caaусссааg гааугаgggt t 21

<210> 712
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 712
 ссссаауссс uugggauugt t 21

<210> 713
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 713
 ссугаaggac gagggauugt t 21

<210> 714
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 714

ссаусссусг уссууцсггт t 21

<210> 715
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 715
 ггасгггга угггауууцт t 21

<210> 716
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 716
 гаааусссау сссусгусцт t 21

<210> 717
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 717
 аагуссасус ауусууггцт t 21

<210> 718
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 718
 гссаагаауг агуггасуут t 21

<210> 719
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 719
 gggauuucsu gaaaccaagt t 21

<210> 720
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 720
 cuugguuaca ugaauucct t 21

<210> 721
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 721
 ggauiucsu uaaaccaagt t 21

<210> 722
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 722
 ucuugguuac augaaucct t 21

<210> 723
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 723
 усаугуаасс аагауаут t 21

<210> 724
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 724
 аауасуууг гууасаугат t 21

<210> 725
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 725
 аугуаассаа гагуауусст t 21

<210> 726
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 726
 ггауасуу угууакау t 21

<210> 727
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 727
 uguaассааg агуауuccat t 21

 <210> 728
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 728
 uggaаuасuс uugguacat t 21

 <210> 729
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 729
 гуаассааgа гуауuccаut t 21

 <210> 730
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 730
 аuggааuасu суugguаact t 21

 <210> 731

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 731
 ugccuugcug gacugguaut t 21

<210> 732
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 732
 auaccagucc agcaaggcat t 21

<210> 733
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 733
 uaaagcagug uuuucaccut t 21

<210> 734
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 734
 aggugaaaac acugcuuat t 21

<210> 735
 <211> 21

<212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 735
 gccuugcugg acuggauut t 21

 <210> 736
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 736
 aauaccaguc cagcaaggct t 21

 <210> 737
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 737
 uguuuucacc ucuaugcut t 21

 <210> 738
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 738
 agcauaugag gugaaaacat t 21

 <210> 739
 <211> 21
 <212> ДНК

<213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 739
 guuuucaccu cauaugcuat t 21
 <210> 740
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 740
 uagcauauga ggugaaaact t 21
 <210> 741
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 741
 uuuucaccuc auaugcuaut t 21
 <210> 742
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 742
 auagcauaug aggugaaaat t 21
 <210> 743
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 743
 uucaccucau augcuaugut t 21

<210> 744
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 744
 асаагасааа ugaggugaat t 21

<210> 745
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 745
 сассисааааа gcaauguuaat t 21

<210> 746
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 746
 ааасааагса аагаггугт t 21

<210> 747
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 747
 cсуиugcugga cugguauuut t 21

<210> 748
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 748
 аааuaccagu ccagcaaggt t 21

<210> 749
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 749
 ауаугсуауг уагаагuct t 21

<210> 750
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 750
 гасуусуаас ауагсауaut t 21

<210> 751
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 751
 uaugcuaugu uagaagucct t 21

<210> 752
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 752
 ggacuucuaa cauagcauat t 21

<210> 753
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 753
 ugcuauguua gaaguccagt t 21

<210> 754
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 754
 cuggacuucu aacauagcat t 21

<210> 755
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник

Homo sapiens»
 <400> 759
 uccaggcaga gacaauaaat t 21

 <210> 760
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 760
 uuuaauugucu cugccuggat t 21

 <210> 761
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 761
 gugaaaggca cuuuucauut t 21

 <210> 762
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 762
 aaugaaaaagu gccuuucact t 21

 <210> 763
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 763
 uggacuggua uuugugucut t 21

<210> 764
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 764
 agacacaaaau accaguccat t 21

<210> 765
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 765
 gucugaggcu ggccsuacgt t 21

<210> 766
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 766
 cguagggcca gccucagact t 21

<210> 767
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 767
cugaggcugg cccuacgggt t 21

<210> 768
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 768
cccguaagggc cagccucagt t 21

<210> 769
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 769
gaggcuggcc cuacgggcat t 21

<210> 770
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 770
ugcccguaagg gccagccuct t 21

<210> 771
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 771

aggcuggccc uacgggcact t 21

<210> 772
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 772
 gugcccgua ggcagccut t 21

<210> 773
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 773
 gcuggccca cgggaccgt t 21

<210> 774
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 774
 cggugcccg uaggccagct t 21

<210> 775
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 775
 cuggcccaac gggcaccgt t 21

<210> 776
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 776
 ccggugcccg uagggccagt t 21

 <210> 777
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 777
 ggccsuacgg gcaccggugt t 21

 <210> 778
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 778
 caccggugcc cguagggcct t 21

 <210> 779
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 779
 ccacsaauuc uuggcaggat t 21

<210> 780
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 780
 uccugccaag aaugaguggt t 21

<210> 781
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 781
 cсуасgggса сggugaaut t 21

<210> 782
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 782
 аусасccggу gcccguaggt t 21

<210> 783
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 783
 суасgggсас сggugaaut t 21

<210> 784
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 784
 гаукасасгг угсccгуагт т 21

 <210> 785
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 785
 уасгггсасс ггугааусс т 21

 <210> 786
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 786
 ггаукасасг гугсccгуат т 21

 <210> 787
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 787
 асгггсассг гугаауссат т 21

 <210> 788

<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 788
uggauucacc ggugcccgt t 21

<210> 789
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 789
gcaccgguga auccaagut t 21

<210> 790
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 790
casuuggau caccggugct t 21

<210> 791
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 791
caccggugaa uccaagut t 21

<210> 792
<211> 21

<212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 792
 асасиuggau ucaccggugt t 21

 <210> 793
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 793
 uguggссаug cauguguuct t 21

 <210> 794
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 794
 гаасасаугс аuggссacat t 21

 <210> 795
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 795
 guggссаугс аугугуucat t 21

 <210> 796
 <211> 21
 <212> ДНК

<213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 796
 ugaacasaug cauggccact t 21

<210> 797
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 797
 gссаugсаug uguссагаат t 21

<210> 798
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 798
 uucugaacac augсаuggct t 21

<210> 799
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 799
 uaucссacca cggсugucat t 21

<210> 800
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 800
 ugacagccgu gguggaauat t 21

<210> 801
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 801
 гусаукасца аусссааггт т 21

<210> 802
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 802
 ссуугггауу ггугаугагт т 21

<210> 803
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 803
 гуссусугау ггусаааггт т 21

<210> 804
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 804
 асууугасса усаgaggact t 21

<210> 805
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 805
 гаuggусааа гуусuagaut t 21

<210> 806
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 806
 аусuаgаасu uugaccаuct t 21

<210> 807
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 807
 аугсигuссg агgсagucct t 21

<210> 808
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 808
 ggacugccuc ggacagcaut t 21

<210> 809
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 809
 ccgugcaugu guucagaaat t 21

<210> 810
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 810
 uuucugaaca caugcacggt t 21

<210> 811
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 811
 agucuggaga gcugcauggt t 21

<210> 812
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 812
 ссаугсагсу суссагаcut t 21

<210> 813
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 813
 саугггсуса саасугаggt t 21

<210> 814
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 814
 ссусагуугу гаgсссаugt t 21

<210> 815
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 815
 усусаусгуc угсуссуcct t 21

<210> 816
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

Homo sapiens»
 <400> 816
 ggaggagcag acgaugagat t 21

 <210> 817
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 817
 ccccauucca ugagcaugct t 21

 <210> 818
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 818
 gcaugcusaau ggaauugggt t 21

 <210> 819
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 819
 gccccuacuc cuauuccact t 21

 <210> 820
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 820
 guggaauagg aguagggct t 21

<210> 821
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 821
 cuaauccacc acggcuguct t 21

<210> 822
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 822
 gacagccgug guggaauagt t 21

<210> 823
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 823
 cacggcuguc gucaccaaut t 21

<210> 824
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 824
auuggugacg acagccgugt t 21

<210> 825
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 825
aggacgaggg augggauuut t 21

<210> 826
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 826
aaaucssauc ccucgucut t 21

<210> 827
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 827
ucassucaua ucuauguut t 21

<210> 828
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 828

aacauagcau augaggugat t	21
<210> 829	
<211> 21	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК: Homo sapiens»	
<400> 829	
сссacauaugc uauguuagat t	21
<210> 830	
<211> 21	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК: Homo sapiens»	
<400> 830	
уссаасcauag cauauagggt t	21
<210> 831	
<211> 21	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК: Homo sapiens»	
<400> 831	
auguuagaag uccaggcagt t	21
<210> 832	
<211> 21	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<220>	
<221> источник	
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК: Homo sapiens»	
<400> 832	
сугссuggac uсссаасaut t	21

<210> 833
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 833
 ucugagggcug gccsuacggt t 21

<210> 834
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 834
 ccguagggcc agccucagat t 21

<210> 835
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 835
 ggsssuacgg gcaccggugt t 21

<210> 836
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 836
 caccggugcc cguagggcct t 21

<210> 837
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 837
 gggcaccggu gaaucsaagt t 21

 <210> 838
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 838
 cuuggauuca ccggugcct t 21

 <210> 839
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 839
 ccaugcaugu guucagaaat t 21

 <210> 840
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 840
 uuucugaaca caugcauggt t 21

<210> 841
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 841
 ccggugaauc caagugucct t 21

 <210> 842
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 842
 ggacacuugg auucaccggt t 21

 <210> 843
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 843
 асусаиусуу ggcaggaugt t 21

 <210> 844
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 844
 сауссугсса агааугагугт t 21

 <210> 845

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 845
 aagugucssc ugauggucac t 21

 <210> 846
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 846
 ugaccaucag aggcacacut t 21

 <210> 847
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 847
 ucauucucgg caggauggct t 21

 <210> 848
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 848
 gccaucucgc caagaugat t 21

 <210> 849
 <211> 21

<212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 849
 аагуиуага угсугуцсгт т 21

 <210> 850
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 850
 сггагасгау суагаасуут т 21

 <210> 851
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 851
 гуиуагауг сугуцсггagt т 21

 <210> 852
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 852
 суцггагасг аусуагаact т 21

 <210> 853
 <211> 21
 <212> ДНК

<213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 853
 цагаугсуг уссгaggcat t 21

<210> 854
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 854
 угссусggac агсауцаugt t 21

<210> 855
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 855
 гаугсугусс gaggcaguct t 21

<210> 856
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 856
 гасугссусг гасагсаuct t 21

<210> 857
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 857
 саиусиуggc aggauggcut t 21

<210> 858
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 858
 агссауцсуг ссаагааугt t 21

<210> 859
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 859
 угсигуцсга ggcagucct t 21

<210> 860
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 860
 аггасигссу сggacagcat t 21

<210> 861
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 861
 ccgaggcagc ccugccauct t 21

<210> 862
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 862
 gauggcagga cugccucggt t 21

<210> 863
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 863
 caguccugcc aucaaugugt t 21

<210> 864
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 864
 cacaucgaug gcaggacugt t 21

<210> 865
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 865
 сааугуггсс гугсаугугт т 21

<210> 866
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 866
 сасаугсасг гссасауугт т 21

<210> 867
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 867
 аугугуусасг ааггсуггт т 21

<210> 868
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 868
 гсасгссуус угаасасаут т 21

<210> 869
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 869
 сагаагусса сусауусуут t 21

<210> 870
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 870
 аагааугагу ггауусуугт t 21

<210> 871
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 871
 ггагагаугг суусусауцт t 21

<210> 872
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 872
 гаугагаагс сауусууссцт t 21

<210> 873
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

Homo sapiens»
 <400> 873
 gagccauuug ccucugggat t 21

<210> 874
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 874
 uccsagagggc aaauggcuct t 21

<210> 875
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 875
 caggauggcu ucusaucgut t 21

<210> 876
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 876
 асгаугагаа гссауцугт t 21

<210> 877
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 877
 aggauggcuu cucaucguct t 21

<210> 878
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 878
 gasgaugaga agssaucut t 21

<210> 879
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 879
 agagsugcau gggcucacat t 21

<210> 880
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 880
 ugugagssca ugcagcucut t 21

<210> 881
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 881
 gcugcauggg cucacaacut t 21

<210> 882
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 882
 aguugugagc ccaugcagct t 21

<210> 883
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 883
 ggauggcuuc ucaucgucut t 21

<210> 884
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 884
 agacgaugag aagccaucct t 21

<210> 885
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 885

gcaugggсuc acaacugagt t 21

<210> 886
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 886
 cсacaguugug agcccaugct t 21

<210> 887
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 887
 augggсucac aacugaggat t 21

<210> 888
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 888
 uсссacaguug ugagcccaut t 21

<210> 889
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 889
 ugggсucaca acugaggagt t 21

<210> 890
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 890
 cussucaguu gugagcccat t 21

<210> 891
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 891
 gaggaauuug uagaagggat t 21

<210> 892
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 892
 ussuucsuac aaauccuct t 21

<210> 893
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 893
 uuuguagaag ggaauacat t 21

<210> 894
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 894
 ucuaauacc ucucacaat t 21

 <210> 895
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 895
 ucuaagaagg gauauacaat t 21

 <210> 896
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 896
 ucuaauacc cuucacaat t 21

 <210> 897
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 897
 ucuaagaagg auauacaat t 21

<210> 898
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 898
 uuuguauauc ccuucacat t 21

 <210> 899
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 899
 agaagggaua uacaaagugt t 21

 <210> 900
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 900
 cacuuuguau aucccuucut t 21

 <210> 901
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 901
 aaguggaaau agacaccaat t 21

 <210> 902

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 902
 uuggugucua uuuccaucut t 21

 <210> 903
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 903
 ggaaaagac accaaaucut t 21

 <210> 904
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 904
 agauuuggug ucuauuucct t 21

 <210> 905
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 905
 gaaaagaca ccaaacucut t 21

 <210> 906
 <211> 21

<213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 910
 сагуаагауи уггугуцау т 21

<210> 911
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 911
 агаассааа усуауаугг т 21

<210> 912
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 912
 ссагуаагауи уггугуцау т 21

<210> 913
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 913
 ууауауггааг гсасууггс т 21

<210> 914
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 914
 gccaagugcc uuccagaaat t 21

<210> 915
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 915
 uucucaucgu cugcuccuct t 21

<210> 916
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 916
 gagagcaga cgaugagaat t 21

<210> 917
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 917
 ggaaggcasu uggcaucuct t 21

<210> 918
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 918
 gagaugcсаа gugccuucct t 21

<210> 919
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 919
 ggcacuuaggc aucucссccat t 21

<210> 920
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 920
 uggggagaug cсааgucct t 21

<210> 921
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 921
 ggcaucucсс caucссаugt t 21

<210> 922
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 922
 cauggaaugg ggagaugcct t 21

<210> 923
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 923
 gcaucssccc auuccaugat t 21

<210> 924
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 924
 ucauggaaug gggagaugct t 21

<210> 925
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 925
 caucssccsca uuccaugagt t 21

<210> 926
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 926
сисауггау ggggagugt t 21

<210> 927
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 927
аусиссссау иссаугагс t 21

<210> 928
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 928
гсисауггаа угггггаут t 21

<210> 929
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 929
сиссссауис саугагсаут t 21

<210> 930
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

Homo sapiens»
 <400> 930
 augcucaugg aauggggagt t 21

<210> 931
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 931
 сссауцсау gagcaugcat t 21

<210> 932
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 932
 угсаугсуца уггааugggt t 21

<210> 933
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 933
 ссаугагсау гсагаggugt t 21

<210> 934
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 934
 caccucugca ugcucauggt t 21

<210> 935
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 935
 agcaugcaga ggugguauut t 21

<210> 936
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 936
 aaуассассу сугсаугcut t 21

<210> 937
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 937
 caugcagagg ugguauucat t 21

<210> 938
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 938
 ugaauaccac cucugcaugt t 21

<210> 939
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 939
 augcagaggu gguauucact t 21

<210> 940
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 940
 gugaauacca ccucugcaut t 21

<210> 941
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 941
 ggugguauuc acagccaact t 21

<210> 942
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 942

guuggcugug aauaccacct t 21

<210> 943
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 943
 gugguauuca cacccaacgt t 21

<210> 944
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 944
 cguuggcugu gaauaccact t 21

<210> 945
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 945
 ugguauucas agccaacgat t 21

<210> 946
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 946
 ucguuggcug ugaauaccat t 21

<210> 947
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 947
 gguaaucaca gccaacgact t 21

 <210> 948
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 948
 gucguuggcu gugaauacct t 21

 <210> 949
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 949
 гуауцсасаg ссаасgacut t 21

 <210> 950
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 950
 агусгууггс угугауаact t 21

<210> 951
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 951
 тааукасасас саасгасуцт т 21

<210> 952
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 952
 гасуцгуугг сугугауат т 21

<210> 953
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 953
 усаасгссаа сгасуцсггт т 21

<210> 954
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 954
 ссгггасуцгу уггсугугат т 21

<210> 955
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 955
 cccccgscgc acaccuuugt t 21

 <210> 956
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 956
 caauggugua gcggcgggt t 21

 <210> 957
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 957
 gaaguccacu cauccuugt t 21

 <210> 958
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 958
 cсаагаауга гуугасуuct t 21

 <210> 959

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 959
 cccugcugag ccccuacuct t 21

 <210> 960
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 960
 gaguaggggc ucagcagggt t 21

 <210> 961
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 961
 cugagccccc acuccuauut t 21

 <210> 962
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 962
 aauaggagua ggggcucagt t 21

 <210> 963
 <211> 21

<212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 963
 ugagcccca ccccauuct t 21

<210> 964
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 964
 gaauaggagu aggggcucac t 21

<210> 965
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 965
 ccccaaccc cauuccacac t 21

<210> 966
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 966
 gguggaauag gaguaggggt t 21

<210> 967
 <211> 21
 <212> ДНК

<213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 967
 суасуссуау уссассасgt t 21

<210> 968
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 968
 сгуггуггаа ааггагуаgt t 21

<210> 969
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 969
 уасуссуауу ссассасgt t 21

<210> 970
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 970
 ссгуггугга ааггагуаt t 21

<210> 971
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 971
 асуссуауус сассасггсгт т 21

<210> 972
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 972
 гссгуггугг аауаггасгт т 21

<210> 973
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 973
 уссуауусса ссасггсугт т 21

<210> 974
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 974
 сасгсгуггу ггаауаггасгт т 21

<210> 975
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 975
 uaauccacca cggcugucgt t 21

<210> 976
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 976
 cgaacgccgu gguggaauat t 21

<210> 977
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 977
 auuccaccac ggcugucgut t 21

<210> 978
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 978
 acgacagccg ugguggaau t 21

<210> 979
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 979
 сассасggcu gucgucacct t 21

<210> 980
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 980
 ggugacgaca gccguggugt t 21

<210> 981
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 981
 ассасggcug ucgucaccat t 21

<210> 982
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 982
 ugugacgac agccguggut t 21

<210> 983
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 983
ссасggсгуcу сgucaccaat t 21

<210> 984
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 984
ucggugacga cacccguggt t 21

<210> 985
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 985
acggсгucгcг ucaccaauct t 21

<210> 986
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 986
gauuggugac gacagccgut t 21

<210> 987
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

Homo sapiens»
 <400> 987
 cggcugucgu caccaaucct t 21

 <210> 988
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 988
 ggauugguga cgacagccgt t 21

 <210> 989
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 989
 cgcaccsaau cccaaggaat t 21

 <210> 990
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 990
 uuccuuggga uuggugacgt t 21

 <210> 991
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 991
 caauccsaag gaaugagggt t 21

<210> 992
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 992
 cccucauucc uugggauugt t 21

<210> 993
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 993
 ccugaaggac gagggauugt t 21

<210> 994
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 994
 ccauccsucg uccuucaggt t 21

<210> 995
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 995
ggacgaggga ugggauuuct t 21

<210> 996
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 996
gaaaucssau cccucgucct t 21

<210> 997
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 997
aaguccasuc auucuuaggct t 21

<210> 998
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 998
гссаагаауг агуггасуут т 21

<210> 999
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 999

gggauuucau guaaccaagt t 21

<210> 1000
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1000
 cuugguuaca ugaauccct t 21

<210> 1001
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1001
 ggaуuуcaug uaaccaagat t 21

<210> 1002
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1002
 ucuugguuac augaaucct t 21

<210> 1003
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1003
 uсаугuaacc aаgаgаuut t 21

<210> 1004
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1004
 aaуасусуug гуаасагаt t 21

 <210> 1005
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1005
 агуааасса гагуаууссt t 21

 <210> 1006
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1006
 ггауасусu ugгуаасат t 21

 <210> 1007
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1007
 угуаассааg агуаууссат t 21

<210> 1008
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1008
 uggaauacuc uugguuacat t 21

 <210> 1009
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1009
 guaассаага гуаууссаут t 21

 <210> 1010
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1010
 auggaauacu cuugguuact t 21

 <210> 1011
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1011
 ugccuugcug gacugguaut t 21

<210> 1012
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1012
 auaccagucc agcaaggcat t 21

 <210> 1013
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1013
 uaaagcagug uuucaccut t 21

 <210> 1014
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1014
 aggugaaaaac acugcuuuat t 21

 <210> 1015
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1015
 gccuugcugg acugguauut t 21

 <210> 1016

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1016
 aauaccaguc cagcaaggct t 21

 <210> 1017
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1017
 uguuuucacc ucuaugcut t 21

 <210> 1018
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1018
 agcauaugag gugaaaacat t 21

 <210> 1019
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1019
 guuuucaccu cauaugcuat t 21

 <210> 1020
 <211> 21

<212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1020
 uagcauauga ggugaaaact t 21

<210> 1021
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1021
 uuuucassuc auaugcuaut t 21

<210> 1022
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1022
 auaгcauaug aggugaaaat t 21

<210> 1023
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1023
 uucassucau augcuaugut t 21

<210> 1024
 <211> 21
 <212> ДНК

<213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 1024
 асааагсааа ugaggugaat t 21

<210> 1025
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 1025
 сассусаааа gсааугуаат t 21

<210> 1026
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 1026
 ааасааагса ааугаггугт t 21

<210> 1027
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 1027
 ссуугсугга суггуаууат t 21

<210> 1028
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1028
 aaauaccagu ccagcaaggt t 21

<210> 1029
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1029
 auaugcuaug uuagaaguct t 21

<210> 1030
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1030
 gacuucaaac auagcauaut t 21

<210> 1031
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1031
 uaugcuaugu uagaagucct t 21

<210> 1032
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1032
 ggacшсuаа саuаgсаuаt t 21

<210> 1033
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1033
 ugсuаuаguuа gааguccаgt t 21

<210> 1034
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1034
 сuggасuсuсu аасаuаgсat t 21

<210> 1035
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1035
 суugсuggас ugguаuuugt t 21

<210> 1036
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1036
 саааауассгаг уссгагсаагт т 21

<210> 1037
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1037
 агуссгаггса гагацаауат т 21

<210> 1038
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1038
 уаауцгусусу гссгггасут т 21

<210> 1039
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1039
 уссгаггсага гасаауааат т 21

<210> 1040
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1040
 uuuaauugucu cugccuggat t 21

<210> 1041
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1041
 gugaaaggca cuuuucauut t 21

<210> 1042
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1042
 aaugaaaagu gccuuuuct t 21

<210> 1043
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1043
 uggacuggua uuugugucut t 21

<210> 1044
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

Homo sapiens»
 <400> 1044
 agacacaaaau accaguccat t 21

<210> 1045
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1045
 gucugaggcu ggcccuacgt t 21

<210> 1046
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1046
 cguagggsca gscucagact t 21

<210> 1047
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1047
 cugaggcugg cscuacgggt t 21

<210> 1048
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1048
cccguagggc cagccucagt t 21

<210> 1049
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1049
gaggcuggcc cuacgggcat t 21

<210> 1050
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1050
ucsscguaag gccagccuct t 21

<210> 1051
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1051
aggcuggccc uacgggcat t 21

<210> 1052
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1052
 gugcccguag ggccagccut t 21

<210> 1053
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1053
 gcugggccua cgggcaccgt t 21

<210> 1054
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1054
 cggugcccg agggccagct t 21

<210> 1055
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1055
 cuggccsuac gggcaccggt t 21

<210> 1056
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1056

ccggugcccg uagggccagt t 21

<210> 1057
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1057
 ggcccuacgg gcaccggugt t 21

<210> 1058
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1058
 caccggugcc cguagggcct t 21

<210> 1059
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1059
 ccacucauuc uuggcaggat t 21

<210> 1060
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1060
 uccugccaag aaugaguggt t 21

<210> 1061
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1061
 ссуасгггса ссггугааут т 21

<210> 1062
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1062
 ауасссггу гсссгуаггт т 21

<210> 1063
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1063
 суасгггсас сггугаауаут т 21

<210> 1064
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1064
 гауасссггу угсссгуагт т 21

<210> 1065
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1065
 uacgggcacc ggugaaucct t 21

 <210> 1066
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1066
 ggauucaccg gugcccguat t 21

 <210> 1067
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1067
 acgggcaccg gugaaucctat t 21

 <210> 1068
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1068
 uggaucacc ggugcccgut t 21

<210> 1069
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1069
 gcaccgguga auctaagugt t 21

 <210> 1070
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1070
 cacuuggauu caccggugct t 21

 <210> 1071
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1071
 caccggugaa uccaagugut t 21

 <210> 1072
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1072
 acacuuggau ucaccggugt t 21

 <210> 1073

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1073
 uguggccaug cauguguuct t 21

 <210> 1074
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1074
 гаасасауг аuggccacat t 21

 <210> 1075
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1075
 guggccaug auguguucat t 21

 <210> 1076
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1076
 угаасасауг саuggccact t 21

 <210> 1077
 <211> 21

<212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1077
 гссаугсауг uguусагаат t 21

<210> 1078
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1078
 uуcугаасас аугсауггсг t 21

<210> 1079
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1079
 uауссасса сggсугсгсат t 21

<210> 1080
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1080
 угасасгссгу ggуггауат t 21

<210> 1081
 <211> 21
 <212> ДНК

<213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 1081
 gusaucacca aucscaaggt t 21

<210> 1082
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 1082
 ссуugggauu ggugaagact t 21

<210> 1083
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 1083
 гуссисугау ггусаааgut t 21

<210> 1084
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 1084
 асуугацца усаgaggact t 21

<210> 1085
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1085
gauggucaa guucuagaut t 21

<210> 1086
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1086
aucuaagaacu uugaccact t 21

<210> 1087
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1087
augcuquccg aggcagucct t 21

<210> 1088
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1088
ggacugccuc ggacagcaut t 21

<210> 1089
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1089
 ccgugcaugu guucagaaat t 21

<210> 1090
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1090
 uuucugaaca caugcacggt t 21

<210> 1091
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1091
 agucuggaga gcugcauggt t 21

<210> 1092
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1092
 ccaugcagcu cuccagacut t 21

<210> 1093
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1093
 caugggсuса саасugaggt t 21

<210> 1094
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1094
 ссuсаguugu gagcccaugt t 21

<210> 1095
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1095
 ucсаucguc ugcuccucct t 21

<210> 1096
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1096
 ggaggagсаg acgaugagat t 21

<210> 1097
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1097
 ссссаиусса ugagcaugct t 21

<210> 1098
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1098
 gcaugсисаи ggaauggggt t 21

<210> 1099
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1099
 gссссиасис сиаиуссас t 21

<210> 1100
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1100
 гуgгааиаgг агуаggggct t 21

<210> 1101
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

Homo sapiens»

<400> 1101
cuauuccacc acggcuguct t 21

<210> 1102
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1102
gacagccgug guggaauagt t 21

<210> 1103
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1103
cacggcuguc gucaccaaut t 21

<210> 1104
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1104
auuggugacg acagccgugt t 21

<210> 1105
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1105
 aggacgaggg augggauuut t 21

<210> 1106
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1106
 aaaucssauc ccucgucct t 21

<210> 1107
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1107
 ucassucaua ugcuauuuut t 21

<210> 1108
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1108
 aacauagcau augaggugat t 21

<210> 1109
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1109
 ccucauaugc uauguagat t 21

<210> 1110
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1110
 ucuaacauag cauaugaggt t 21

<210> 1111
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1111
 auguuagaag uccaggcagt t 21

<210> 1112
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1112
 cugccuggac uucuaacaut t 21

<210> 1113
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1113

ucugaggcug gccsuacggt t 21

 <210> 1114
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1114
 ccguagggcc agccucagat t 21

 <210> 1115
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1115
 ggccsuacgg gcaccggugt t 21

 <210> 1116
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1116
 caccggugcc cguagggcct t 21

 <210> 1117
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1117
 gggcaccggu gaaucsaagt t 21

<210> 1118
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1118
 cuuggauuca ccggugccct t 21

<210> 1119
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1119
 ccaugcaugu guucagaaat t 21

<210> 1120
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1120
 uuucugaaca caugcauggt t 21

<210> 1121
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1121
 guccucugau ggucaaaagu 19

<210> 1122
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Rattus norvegicus

<400> 1122 acuuugacca ucagaggac	19
<210> 1123 <211> 19 <212> PHK <213> Rattus norvegicus	
<400> 1123 uucuugcucu auaaacggu	19
<210> 1124 <211> 19 <212> PHK <213> Rattus norvegicus	
<400> 1124 acgguuuaua gagcaagaa	19
<210> 1125 <211> 19 <212> PHK <213> Rattus norvegicus	
<400> 1125 cucuauaaac cguguuagc	19
<210> 1126 <211> 19 <212> PHK <213> Rattus norvegicus	
<400> 1126 gcuaacacgg uuuauagag	19
<210> 1127 <211> 19 <212> PHK <213> Rattus norvegicus	
<400> 1127 ucgccacuac accaucgca	19
<210> 1128 <211> 19 <212> PHK <213> Rattus norvegicus	
<400> 1128 ugcgauggug uaguggcga	19

<210> 1129
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> *Rattus norvegicus*

 <400> 1129
 ucuugcucua uaaaccgug 19

<210> 1130
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> *Rattus norvegicus*

 <400> 1130
 cacgguuuau agagcaaga 19

<210> 1131
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> *Rattus norvegicus*

 <400> 1131
 ugcucuauaa accguguaa 19

<210> 1132
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> *Rattus norvegicus*

 <400> 1132
 uaacacgguu uauagagca 19

<210> 1133
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> *Rattus norvegicus*

 <400> 1133
 caguguucuu gcucuauaa 19

<210> 1134
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> *Rattus norvegicus*

 <400> 1134
 uuauagagca agaacacug 19

<210> 1135

<211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1135
 gcucuauaaa ccguguuag 19

 <210> 1136
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1136
 cuaacacggu uuauagagc 19

 <210> 1137
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1137
 ccuggaugcu guccgagc 19

 <210> 1138
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1138
 gccucggaca gcauccagg 19

 <210> 1139
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1139
 ucugaugguc aaaguccug 19

 <210> 1140
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1140
 caggacuuug accaucaga 19

 <210> 1141
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

<400> 1141 cuggagagcu gcacgggcu	19
<210> 1142 <211> 19 <212> PHK <213> Rattus norvegicus	
<400> 1142 agcccgugca gcucuccag	19
<210> 1143 <211> 19 <212> PHK <213> Rattus norvegicus	
<400> 1143 ucuauaaacc guguuagca	19
<210> 1144 <211> 19 <212> PHK <213> Rattus norvegicus	
<400> 1144 ugcuaacacg guuuauaga	19
<210> 1145 <211> 19 <212> PHK <213> Rattus norvegicus	
<400> 1145 aacaguguuc ugcucuau	19
<210> 1146 <211> 19 <212> PHK <213> Rattus norvegicus	
<400> 1146 auagagcaag aacacuguu	19
<210> 1147 <211> 19 <212> PHK <213> Rattus norvegicus	
<400> 1147 cucugauggu caaaguccu	19

<210> 1148
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1148
 aggacuuuga ccaucagag 19

 <210> 1149
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1149
 ugcuguccga ggcagcccu 19

 <210> 1150
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1150
 agggcugccu cggacagca 19

 <210> 1151
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1151
 gucuggagag cugcacggg 19

 <210> 1152
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1152
 cccgugcagc ucuccagac 19

 <210> 1153
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1153
 acaguguucu ugcucuaua 19

 <210> 1154

<211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1154
 uauagagcaa gaacacugu 19

 <210> 1155
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1155
 ccucugaugg ucaaagucc 19

 <210> 1156
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1156
 ggacuuugac caucagagg 19

 <210> 1157
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1157
 aguccuggau gcuguccga 19

 <210> 1158
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1158
 ucggacagca uccaggacu 19

 <210> 1159
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1159
 uugccucugg gaagaccgc 19

 <210> 1160
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

<400> 1160 gcgguccuucc cagaggcaa	19
<210> 1161 <211> 19 <212> PHK <213> Rattus norvegicus	
<400> 1161 uggagagcug cacgggcuc	19
<210> 1162 <211> 19 <212> PHK <213> Rattus norvegicus	
<400> 1162 gagcccuguc agcucucca	19
<210> 1163 <211> 19 <212> PHK <213> Rattus norvegicus	
<400> 1163 gagagcugca cgggcucac	19
<210> 1164 <211> 19 <212> PHK <213> Rattus norvegicus	
<400> 1164 gugagcccgu gcagcucuc	19
<210> 1165 <211> 19 <212> PHK <213> Rattus norvegicus	
<400> 1165 gagcugcacg ggcucacca	19
<210> 1166 <211> 19 <212> PHK <213> Rattus norvegicus	
<400> 1166 uggugagccc ggcagcuc	19

<210> 1167
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1167
 uacaccaucg cagcccugc 19

 <210> 1168
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1168
 gcagggcugc gauggugua 19

 <210> 1169
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1169
 guccuggaug cuguccgag 19

 <210> 1170
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1170
 cucggacagc auccaggac 19

 <210> 1171
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1171
 agagcugcac gggcucacc 19

 <210> 1172
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Rattus norvegicus

 <400> 1172
 ggugagcccg ugcagcucu 19

 <210> 1173

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 1173
 guccucugau ggucaaaagun n

21

<210> 1174
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 1174
 acuuugacca ucagaggacn n

21

<210> 1175
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 1175
 uucuuugcucu auaaaaccgun n

21

<210> 1176
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1176
 асггуишшааа гагсаагаан n

21

<210> 1177
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1177
 сисшааааас сгуишаагсн n

21

<210> 1178
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1178
 gcuaacacgg uuuaagagn n 21

<210> 1179
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1179
 ucgssacuac ассаucgan n 21

<210> 1180
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1180
 ucsgauggug uaгuggcgan n 21

<210> 1181
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>

<221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 1181
 ucuugcucua uaaaccgugn n 21

<210> 1182
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 1182
 cacgguuuau agagcaagan n 21

<210> 1183
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 1183
 ugcucuauaa accguguuan n 21

<210> 1184
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 1184
 uaacacgguu uauagagcan n 21

 <210> 1185
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 1185
 cagugucuu gcucuuaaan n 21

 <210> 1186
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 1186
 uuaagagca agaacacugn n 21

 <210> 1187
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1187
 гсиссааааа ссгугуаагн n 21

<210> 1188
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1188
 сиаасасггу уааагагсн n 21

<210> 1189
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1189
 ссуггаугсу гуссгагсн n 21

<210> 1190
 <211> 21
 <212> ДНК

<213> Rattus norvegicus
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 1190
 gссиссggаса gсауссaggn n 21

<210> 1191
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 1191
 усигауггус ааагиссигн n 21

<210> 1192
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 1192
 саггасиууг ассаусаган n 21

<210> 1193
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1193
 cuggagagcu gcacgggсun n

21

<210> 1194
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1194
 agcccugca gcсиссcagn n

21

<210> 1195
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1195

усиааааасс гушшаагсан п 21

<210> 1196
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1196
 угсиаасасг гушшаааган п 21

<210> 1197
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1197
 аасаагушшс угсисиаун п 21

<210> 1198
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)

<223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 1198
auagagcaag aacasiguun n 21

<210> 1199
<211> 21
<212> ДНК
<213> Rattus norvegicus

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Rattus norvegicus»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 1199
cusugauggu saagucsun n 21

<210> 1200
<211> 21
<212> ДНК
<213> Rattus norvegicus

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Rattus norvegicus»

<220>
<221> модифицированное основание
<222> (20)..(21)
<223> а, с, т, g, неизвестное или другое

<400> 1200
aggacuuuga csaucagagn n 21

<210> 1201
<211> 21
<212> ДНК
<213> Rattus norvegicus

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 1201
 ucugucuccga ggcagccsun n 21

<210> 1202
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 1202
 agggucgssu cggacagcan n 21

<210> 1203
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 1203
 gucuggagag cugcacgggn n 21

<210> 1204
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 1204
 сссгугсагс усиссагасн n 21

<210> 1205
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 1205
 асагугуусу угсиссауан n 21

<210> 1206
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, t, g, неизвестное или другое

<400> 1206
 уаагагсаа гаасасугун n 21

<210> 1207
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1207
 ссуссугаugg усааагуссn n 21

<210> 1208
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1208
 ггасууугас саусагaggn n 21

<210> 1209
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1209
 агуссуггаu гсугуссган n 21

<210> 1210
 <211> 21

<210> 1213
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1213
 uggagagcug cacgggсисn n

21

<210> 1214
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1214
 gagccсgugс agсиссисn n

21

<210> 1215
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1215
 gagagcugca cgggcucacn n 21

<210> 1216
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 1216
 gtagagcccg gacgucucn n 21

<210> 1217
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, t, g, неизвестное или другое

<400> 1217
 gagcugcacg ggcucaccan n 21

<210> 1218
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание

<222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 1218
 ugguagagccc gugcagcucn n 21

 <210> 1219
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 1219
 uacassaucg cagccucgn n 21

 <210> 1220
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

 <220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, g, неизвестное или другое

 <400> 1220
 gсagggcucg gaugguquan n 21

 <210> 1221
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 1221
 gussuggaug sugussgagn n 21

<210> 1222
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 1222
 суссгасас ауссасгасп n 21

<210> 1223
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

 <400> 1223
 агагсусгас гсгсусасп n 21

<210> 1224
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<220>
 <221> модифицированное основание
 <222> (20)..(21)
 <223> а, с, т, г, неизвестное или другое

<400> 1224
 ggugagcccg ucagcucun n 21

<210> 1225
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1225
 guccucugau ggucaaaagt t 21

<210> 1226
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1226
 асууугасса uсаgaggact t 21

<210> 1227
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1227
 uucuugcucu auaaacsgut t 21

<210> 1228
 <211> 21

<212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1228
 acgguuuuaa gagcaagaat t 21

<210> 1229
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1229
 cisuauaaaac cguguuagct t 21

<210> 1230
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1230
 gcuaacacgg uuuuauagagt t 21

<210> 1231
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1231
 ucgscacuac accaucgcat t 21

<210> 1232
 <211> 21
 <212> ДНК

<213> Rattus norvegicus
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»
 <400> 1232
 ugсgauggug uaguggcgat t 21

<210> 1233
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»
 <400> 1233
 uscugcucua uaaaccgugt t 21

<210> 1234
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»
 <400> 1234
 cacgguuuau agagcaagat t 21

<210> 1235
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»
 <400> 1235
 ugcucuauaa accguguuat t 21

<210> 1236
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1236
 uaacacgguu uauagagcat t 21

<210> 1237
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1237
 caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 1238
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1238
 uuaagagca agaacacugt t 21

<210> 1239
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1239
 gcucuauaaa ccguguuagt t 21

<210> 1240
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1240
 cuaacacggu uuauagagct t 21

<210> 1241
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1241
 ccuggaugcu guccgaggct t 21

<210> 1242
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1242
 gccucggaca gcauccaggt t 21

<210> 1243
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1243
 ucugaugguc aaaguccugt t 21

<210> 1244
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1244
 caggacuuug accaucagat t 21

<210> 1245
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1245
 cuggagagcu gcacgggcut t 21

<210> 1246
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1246
 agcccgugca gcucuccagt t 21

<210> 1247
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1247
 ucuaaaaacc guguuagcat t 21

<210> 1248
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1248
 ugcuaacacg guuuauagat t 21

<210> 1249
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1249
 aacaguguuc uugcucuaut t 21

<210> 1250
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1250
 auagagcaag aacacuguut t 21

<210> 1251
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1251
 cucugauggu caaagucut t 21

<210> 1252
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

Rattus norvegicus»

<400> 1252
aggacuuuga ccaucagagt t 21

<210> 1253
<211> 21
<212> ДНК
<213> Rattus norvegicus

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Rattus norvegicus»

<400> 1253
ugcuguccga ggcagcccut t 21

<210> 1254
<211> 21
<212> ДНК
<213> Rattus norvegicus

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Rattus norvegicus»

<400> 1254
agggcugccu cggacagcat t 21

<210> 1255
<211> 21
<212> ДНК
<213> Rattus norvegicus

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Rattus norvegicus»

<400> 1255
gucuggagag cugcacgggt t 21

<210> 1256
<211> 21
<212> ДНК
<213> Rattus norvegicus

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Rattus norvegicus»

<400> 1256
 cccgugcagc ucuccagact t 21

<210> 1257
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1257
 acaguguucu ugcucuauat t 21

<210> 1258
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1258
 uaauagagcaa gaacacugut t 21

<210> 1259
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1259
 ccucugaugg ucaaagucct t 21

<210> 1260
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1260
 ggacuuugac caucagaggt t 21

<210> 1261
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1261
 aguccuggau gcuguccgat t 21

<210> 1262
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1262
 ucggacagca uccaggacut t 21

<210> 1263
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1263
 uugccucugg gaagaccgct t 21

<210> 1264
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1264

gсggусуucc саgаggсаat t 21

<210> 1265
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1265
 uggagagсug сасgggсuct t 21

<210> 1266
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1266
 gаgсссgugс агсусuccat t 21

<210> 1267
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1267
 gаgаgсugса сgggсucact t 21

<210> 1268
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1268
 gugаgсссgu gсаgсусuct t 21

<210> 1269
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

 <400> 1269
 gagcugcacg ggcucacat t 21

<210> 1270
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

 <400> 1270
 uggugagccc gugcagcuct t 21

<210> 1271
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

 <400> 1271
 uacassaucg cagccugct t 21

<210> 1272
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

 <400> 1272
 gcagggcugc gaugguguat t 21

<210> 1273
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

 <400> 1273
 guccuggaug cuguccgagt t 21

<210> 1274
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

 <400> 1274
 сусggасagc ауссaggagt t 21

<210> 1275
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

 <400> 1275
 агagcugcac gggcucacst t 21

<210> 1276
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

 <400> 1276
 ggugagcccg ucсagcucut t 21

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> *Rattus norvegicus*

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

 <400> 1281
 сусиааааас сгугуаагс т 21

 <210> 1282
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> *Rattus norvegicus*

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

 <400> 1282
 гсиааасгг ушуааагс т 21

 <210> 1283
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> *Rattus norvegicus*

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

 <400> 1283
 усгссасуас ассаусгсат т 21

 <210> 1284
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> *Rattus norvegicus*

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

 <400> 1284
 угсгауггуг уагуггсгсат т 21

 <210> 1285
 <211> 21

<212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1285
 uscucgucua uaaaccgugt t 21

<210> 1286
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1286
 sacgguuuau agagcaagat t 21

<210> 1287
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1287
 ucgucuaauaa accguguuat t 21

<210> 1288
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1288
 uaacacgguu uauagagcat t 21

<210> 1289
 <211> 21
 <212> ДНК

<213> Rattus norvegicus
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»
 <400> 1289
 caguguucuu gcucuaaat t 21

<210> 1290
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»
 <400> 1290
 uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1291
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»
 <400> 1291
 gcucuaaaaa ccguguuagt t 21

<210> 1292
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»
 <400> 1292
 суаасасггу uuauagagct t 21

<210> 1293
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1293
 ссуггаугсу гуссгаггт t 21

<210> 1294
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1294
 гссусггаса гсауссггт t 21

<210> 1295
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1295
 усугаггус ааагуссугт t 21

<210> 1296
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1296
 сaggасuuг ассаасagat t 21

<210> 1297
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1297
 cuggagagcu gcacgggcut t 21

<210> 1298
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1298
 agccccgugca gcucuccagt t 21

<210> 1299
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1299
 uscuaaaaacc guguuagcat t 21

<210> 1300
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1300
 ugcuaaacacg guuuuauagat t 21

<210> 1301
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1301
 аасагугууц уугсусуаут t 21

<210> 1302
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1302
 ауагагсааг аасасугуут t 21

<210> 1303
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1303
 сусугауггу сааагусcut t 21

<210> 1304
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1304
 аггасууцга ссаусагагt t 21

<210> 1305
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1305
 ugcuguccga ggcagcccut t 21

<210> 1306
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1306
 agggcugccu cggacagcat t 21

<210> 1307
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1307
 gucuggagag cugcacgggt t 21

<210> 1308
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1308
 cccgucagc ucuccagact t 21

<210> 1309
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

Rattus norvegicus»

<400> 1309
acaguguucu ugcucuauat t 21

<210> 1310
<211> 21
<212> ДНК
<213> Rattus norvegicus

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Rattus norvegicus»

<400> 1310
uaaagagcaa gaacacugut t 21

<210> 1311
<211> 21
<212> ДНК
<213> Rattus norvegicus

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Rattus norvegicus»

<400> 1311
ccucugaugg ucaaagucct t 21

<210> 1312
<211> 21
<212> ДНК
<213> Rattus norvegicus

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Rattus norvegicus»

<400> 1312
ggacuuugac caucagaggt t 21

<210> 1313
<211> 21
<212> ДНК
<213> Rattus norvegicus

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Rattus norvegicus»

<400> 1313
 aguccuggau gcuguccgat t 21

<210> 1314
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1314
 ucggacagca ucaggacut t 21

<210> 1315
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1315
 ucgsscucgg gaagaccgct t 21

<210> 1316
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1316
 gcgguciucc cagaggcaat t 21

<210> 1317
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1317
 uggagagcug cacgggcuct t 21

<210> 1318
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1318
 gagcccgugc agcucucct t 21

<210> 1319
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1319
 gagagcugca cgggcucact t 21

<210> 1320
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1320
 gugagcccgugc gacgucucct t 21

<210> 1321
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1321

gagcugcacg ggcucaccat t 21

<210> 1322
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1322
 uggugagccc gugcagcuct t 21

<210> 1323
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1323
 uacassaucg cagcccuget t 21

<210> 1324
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1324
 gcagggcugc gaugguguat t 21

<210> 1325
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

<400> 1325
 guccuggaug cuguccgagt t 21

<210> 1326
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

 <400> 1326
 cucggacagc auccaggact t 21

 <210> 1327
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

 <400> 1327
 agagcugcac gggcucacct t 21

 <210> 1328
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Rattus norvegicus

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Rattus norvegicus»

 <400> 1328
 ggugagcccc ugcagcucut t 21

 <210> 1329
 <211> 650
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 1329
 acagaagtcc actcattctt ggcaggatgg cttctcatcg tctgctcctc ctctgccttg 60
 ctggactggt atttgtgtct gaggctggcc ctacgggcac cggatgaatcc aagtgtcctc 120
 tgatgggtcaa agttctagat gctgtccgag gcagtctctgc catcaatgtg gccgtgcatg 180
 tgttcagaaa ggctgctgat gacacctggg agccatttgc ctctgggaaa accagtgagt 240

ctggagagct gcatgggctc acaactgagg aggaatattgt agaagggata tacaagtgg 300
 aaatagacac caaatcttac tggaaggcac ttggcatctc occattccat gagcatgcag 360
 aggtggtatt cacagccaac gactccggcc cccgccgcta caccattgcc gccctgctga 420
 gccctactc ctattccacc acggctgtcg tcaccaatcc caaggaatga gggacttctc 480
 ctccagtga cctgaaggac gagggatggg atttcatgta accaagagta ttccattttt 540
 actaaagcag tgttttcacc tcatatgcta tgttagaagt ccaggcagag acaataaaac 600
 attcctgtga aaggcacttt tcattccaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 650

<210> 1330

<211> 595

<212> ДНК

<213> *Rattus norvegicus*

<400> 1330

cctgacagga tggcttccct tcgctgttc ctctctgcc tcgctggact gatatttgcg 60
 tctgaagctg gccctggggg tgctggagaa tccaagtgtc ctctgatggg caaagtcctg 120
 gatgctgtcc gaggcagccc tgctgtgat gtggccgtga aagtgttcaa aaggactgca 180
 gacggaagct gggagccgtt tgctctggg aagaccgccg agtctggaga gctgcacggg 240
 ctaccacag atgagaagtt cacggaaggg gtgtacagg tagaactgga caccaaatca 300
 tactggaag ctcttgcat ttcccattc catgaatacg cagagtggt tttcacagcc 360
 aatgactctg gtcacgcca ctacaccatc gcagccctgc tcagcccgtc ctctacagc 420
 accactgctg tcgtcagtaa ccccagaac tgagggacc agcccacgag gaccaagatc 480
 ttgccaaagc agtagctccc atttgtactg aaacagtgtt cttgctctat aaaccgtgtt 540
 agcaactcgg gaagatgccg tgaaacgttc ttattaaacc acctttattt cattc 595

<210> 1331

<211> 938

<212> ДНК

<213> *Homo sapiens*

<400> 1331

gttgactaag tcaataatca gaatcagcag gtttgagtc agattggcag ggataagcag 60
 cctagctcag gagaagtgag tataaaagcc ccaggctggg agcagccatc acagaagtcc 120
 actcattctt ggcaggatgg cttctcatcg tctgctctc ctctgccttg ctggactggt 180
 atttgtgtct gaggctggcc ctacgggcac cggatgaatcc aagtgtcctc tgatgggtcaa 240

agttctagat gctgtccgag gcagtcctgc catcaatgtg gccgtgcatg tgttcagaaa 300
 ggctgctgat gacacctggg agccatttgc ctctgggaaa accagtgagt ctggagagct 360
 gcatgggctc acaactgagg aggaatttgt agaagggata taaaaagtgg aaatagacac 420
 caaatcttac tggaaggcac ttggcatctc cccattccat gagcatgcag aggtgggtatt 480
 cacagccaac gactccggcc cccgccgcta caccattgcc gccctgctga gccctactc 540
 ctattccacc acggctgtcg tcaccaatcc caaggaatga gggacttctc ctccagtgga 600
 cctgaaggac gagggatggg atttcatgta accaagagta ttccattttt actaaagcag 660
 tgttttcacc tcatatgcta tgtagaagt ccaggcagag acaataaaac attcctgtga 720
 aaggcacttt tcattccact ttaacttgat tttttaaatt cccttattgt cccttccaaa 780
 aaaaagagaa tcaaaaattt acaagaatc aaaggaattc tagaaagtat ctgggcagaa 840
 cgctaggaga gatccaaatt tccattgtct tgcaagcaaa gcacgtatta aatatgatct 900
 gcagccatta aaaagacaca ttctgtaaaa aaaaaaaaa 938

<210> 1332
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1332
 gggauuucau gaaaccaagt t 21

<210> 1333
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1333
 cuugguaca ugaauccct t 21

<210> 1334
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1334
 ggauuucaug uaaccaagat t 21

<210> 1335
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1335
 uscugguuac augaaaucct t 21

<210> 1336
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1336
 gauuucaugu aaccaagagt t 21

<210> 1337
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1337
 scucugguua caugaaauct t 21

<210> 1338
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1338
 аиуицаугуа ассаагагут t 21

<210> 1339
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1339
 асусиуггуи асаугаааут t 21

<210> 1340
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1340
 ииуцаугуаа ссаагагуат t 21

<210> 1341
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1341
 уасисууггу уасаугааат t 21

<210> 1342
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1342
 uucauguaac caagagaut t 21

<210> 1343
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1343
 auacucuugg uuacaugaat t 21

<210> 1344
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1344
 ucauguaacc aagagauut t 21

<210> 1345
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1345
 aaucucuug guacaugat t 21

<210> 1346
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1346
 сагуаасса агауаууст t 21

<210> 1347
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1347
 гаауасисуи гуиуасаугт t 21

<210> 1348
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1348
 аугуаассаа гагуаууст t 21

<210> 1349
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1349
 ггауасисуи уггуаасаут t 21

<210> 1350
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

Homo sapiens»
 <400> 1350
 uguaaccaag aguauccat t 21

<210> 1351
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1351
 uggaauacuc uggguacat t 21

<210> 1352
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1352
 uaaccaagag uaucsaaut t 21

<210> 1353
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1353
 aauggauac ucuugguat t 21

<210> 1354
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1354
aaccaagagu auuccauuut t 21

<210> 1355
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1355
aaauggaaua cucuugguut t 21

<210> 1356
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1356
accaagagua uuccauuuut t 21

<210> 1357
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1357
aaaauuggaau acucuuggut t 21

<210> 1358
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1358
 ссааgаgаuа uссаuuuuuт t 21

<210> 1359
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1359
 аааааuggаа uасuсуugt t 21

<210> 1360
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1360
 сааgаgаuuu ссаuuuuuаt t 21

<210> 1361
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1361
 uаааааuggа аuасuсуugt t 21

<210> 1362
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1362

aagaguauuc cauuuuuact t 21

<210> 1363
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1363
 guaaaaaugg aauacucuut t 21

<210> 1364
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1364
 agaguauucс auuuuuacut t 21

<210> 1365
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1365
 агуааааауг гаауасуcut t 21

<210> 1366
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1366
 гагуаууcса uuuuuacuat t 21

<210> 1367
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1367
 uаguaааааu ggaauасuсt t 21

 <210> 1368
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1368
 аguaииссаи uиииасuaat t 21

 <210> 1369
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1369
 иаguaааааа uggaauасut t 21

 <210> 1370
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1370
 гуаииссаии uииасuaааat t 21

<210> 1371
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1371
 uuuaguaaaa auggauact t 21

<210> 1372
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1372
 uauucсаuuu uuасuаааgт t 21

<210> 1373
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1373
 суuuаgаааа ааuggааuаt t 21

<210> 1374
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1374
 аусссаuuuu uасuаааgсt t 21

<210> 1375
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1375
 гсуuuuаguaа аааuggааut t 21

 <210> 1376
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1376
 uиссаuuuuu асуаааgсat t 21

 <210> 1377
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1377
 угсуuuuаgua ааааuggаat t 21

 <210> 1378
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

 <400> 1378
 uссаuuuuua суаааgсagt t 21

 <210> 1379

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1379
 cugcuuuagu aaaaauggat t 21

<210> 1380
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1380
 ccauuuuuac uaaagcagut t 21

<210> 1381
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1381
 acugcuuuag uaaaaauggt t 21

<210> 1382
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1382
 cauuuuuacu aaagcagugt t 21

<210> 1383
 <211> 21

<212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1383
 cacugcuuuu guaaaaaagt t 21

<210> 1384
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1384
 auuuuuuacua aagcagugut t 21

<210> 1385
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1385
 acacugcuuu aquaaaaaut t 21

<210> 1386
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1386
 uuuuuuacuaa agcagugut t 21

<210> 1387
 <211> 21
 <212> ДНК

<213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 1387
 аасасугсуу уагуааааат т 21

<210> 1388
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 1388
 ууууасуааа гсасугууут т 21

<210> 1389
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 1389
 ааасасугсу уагуааааат т 21

<210> 1390
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»
 <400> 1390
 ууууасуаааг сасугуууут т 21

<210> 1391
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1391
 aaaacacugc uuuaguaaat t 21

<210> 1392
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1392
 uuacuaaaagc aguguuuuct t 21

<210> 1393
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1393
 gaaaacacug cuuuaguaat t 21

<210> 1394
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1394
 uacuaaaagca guguuuucat t 21

<210> 1395
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1395
 ugaaaaасасu gсуuuаguat t 21

<210> 1396
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1396
 асуааааgсag uгуuuuасасt t 21

<210> 1397
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1397
 гуgааааасас uгсуuuаgut t 21

<210> 1398
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1398
 суааааgсаgu гуuuuасасct t 21

<210> 1399
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1399
 ggugaaaaaааа сугсуuuuаgt t 21

<210> 1400
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1400
 uaaagсаgug uuuсacсut t 21

<210> 1401
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1401
 аggugaaaaаас асугсуuuаt t 21

<210> 1402
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 Homo sapiens»

<400> 1402
 аааgсаgug uuuсacсuct t 21

<210> 1403
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> источник

<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1403
gaggugaaaa cacugcuut t 21

<210> 1404
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1404
aagcaguguu uucaccucac t 21

<210> 1405
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1405
ugaggugaaa acacugcuut t 21

<210> 1406
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
Homo sapiens»

<400> 1406
agcaguguuu ucaccucaut t 21

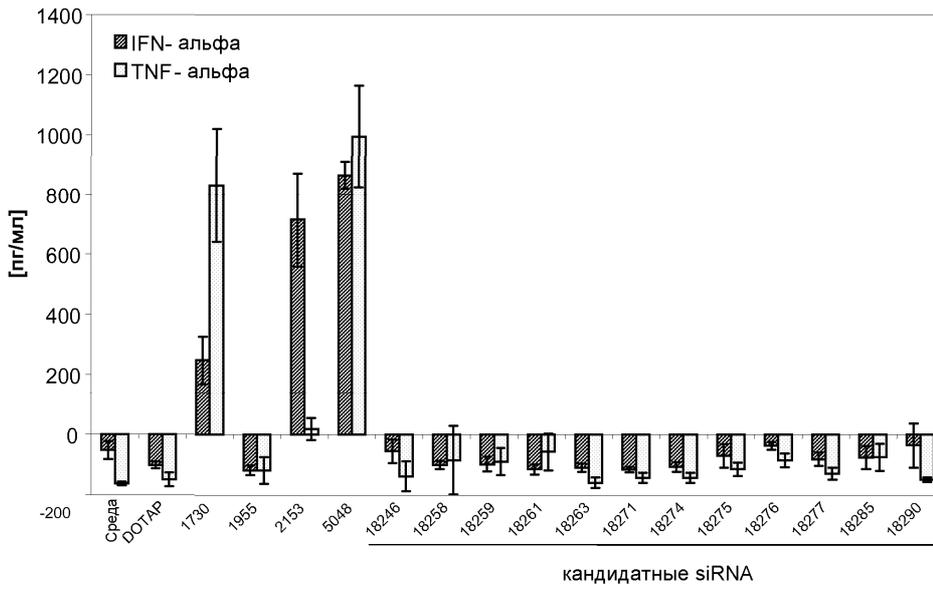
<210> 1407
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

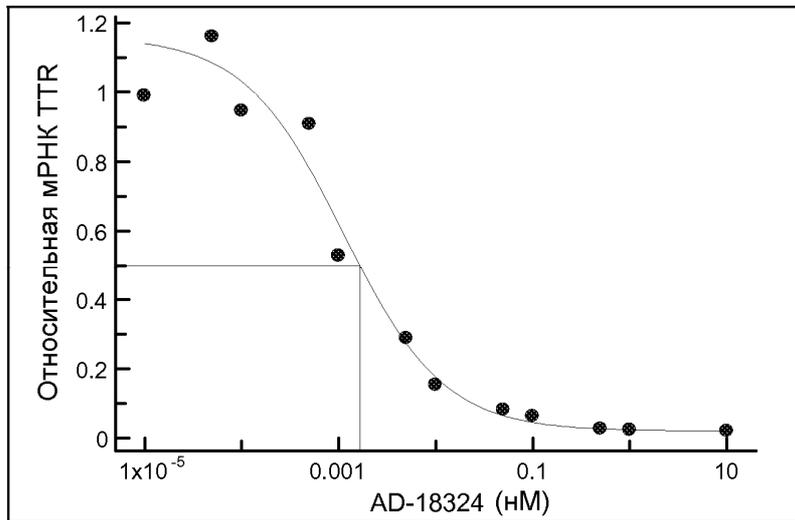
Homo sapiens»	
<400> 1407 augaggugaa aacacugcut t	21
<210> 1408 <211> 21 <212> ДНК <213> Homo sapiens	
<220> <221> источник <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК: Homo sapiens»	
<400> 1408 guaaccaaga guauuccaut t	21
<210> 1409 <211> 21 <212> ДНК <213> Homo sapiens	
<220> <221> источник <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК: Homo sapiens»	
<400> 1409 auggaauacu cuugguact t	21
<210> 1410 <211> 19 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <221> источник <223> /примечание=«Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид»	
<220> <221> источник <223> /примечание=«Описание объединенной молекулы ДНК/РНК: синтетический олигонуклеотид»	
<400> 1410 gtaaccaa gagtattccat	19

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

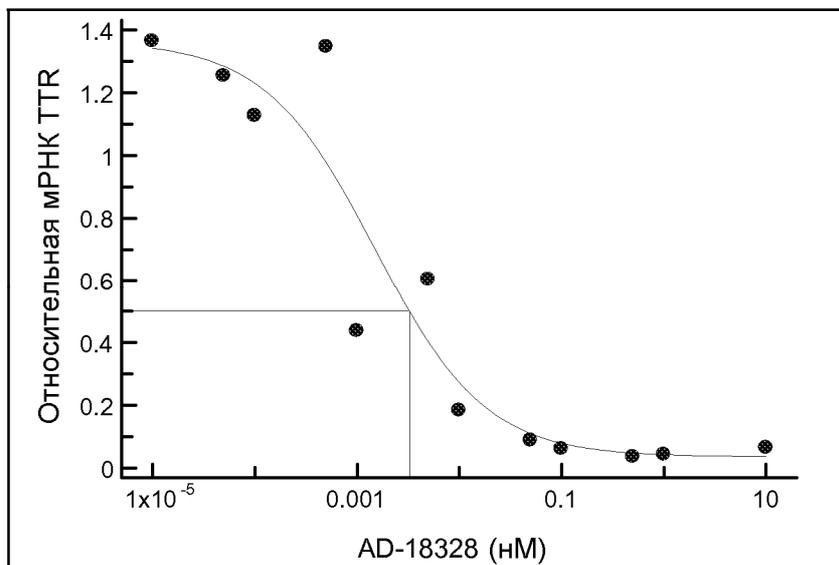
Двухцепочечная рибонуклеиновая кислота (дцРНК) для ингибирования транстиретина (TTR), где указанная дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, причем антисмысловая цепь содержит участок, комплементарный части мРНК, кодирующей транстиретин (TTR), где указанный участок комплементарности имеет длину менее 30 нуклеотидов и антисмысловая цепь содержит 15 или более смежных нуклеотидов SEQ ID NO:170, SEQ ID NO:450, SEQ ID NO:730 или SEQ ID NO:1010.



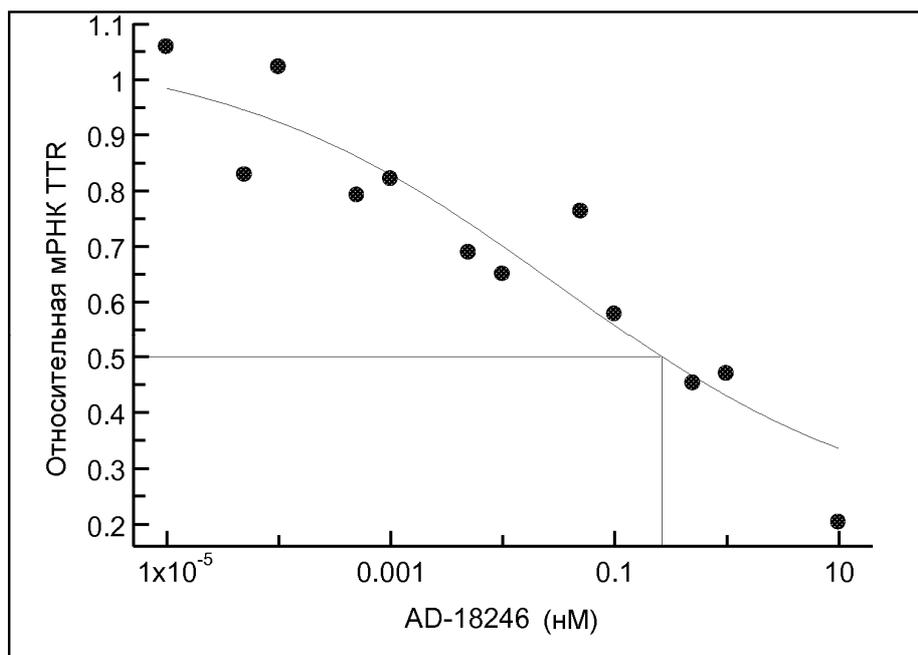
Фиг. 1



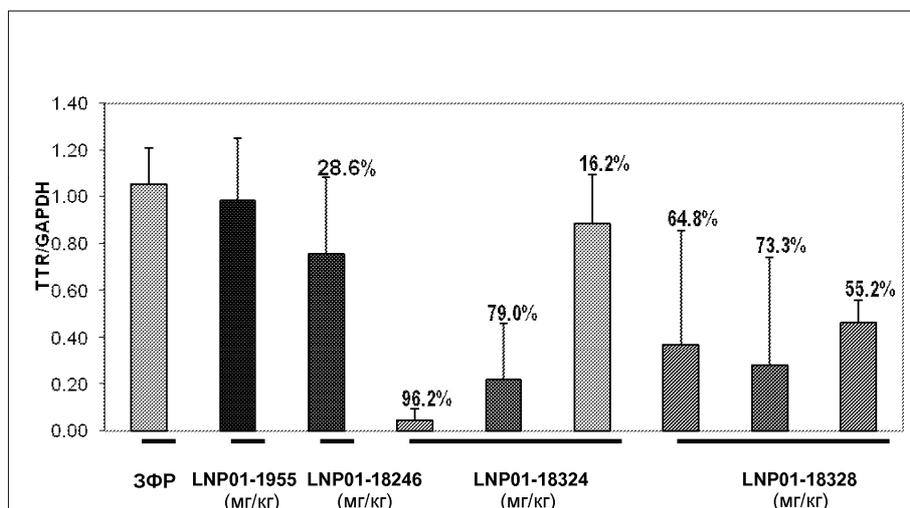
Фиг. 2А



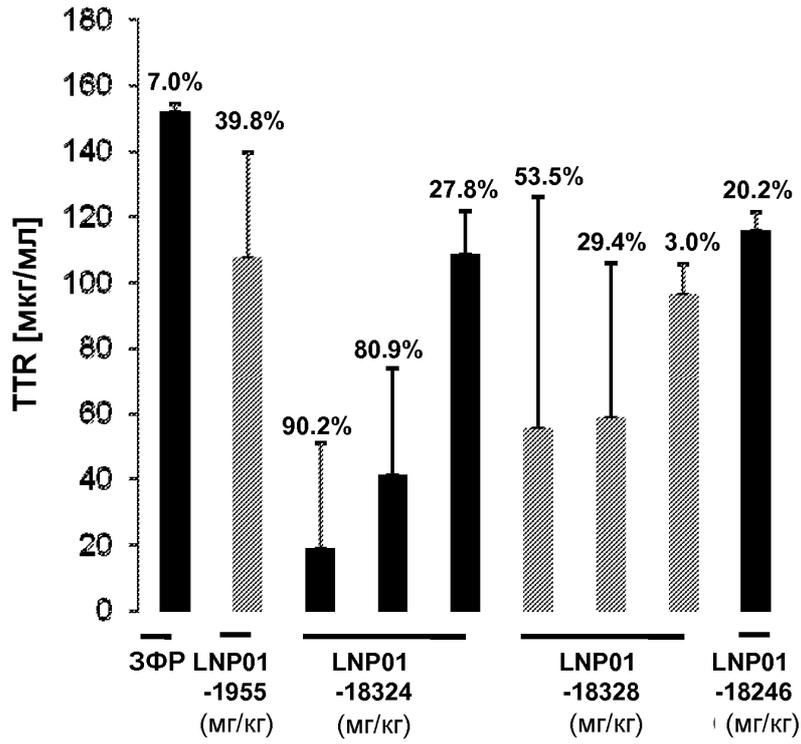
Фиг. 2В



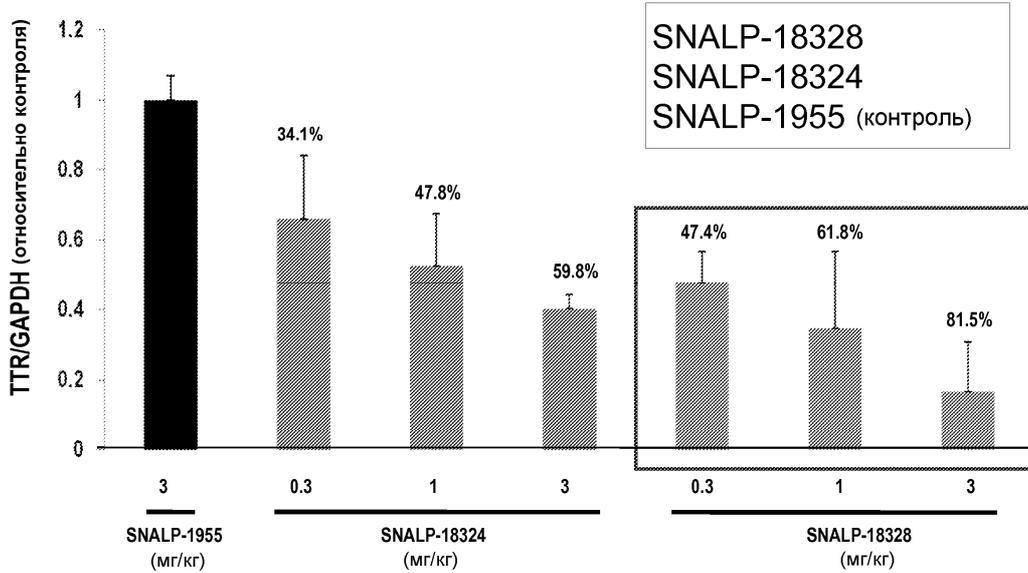
Фиг. 3



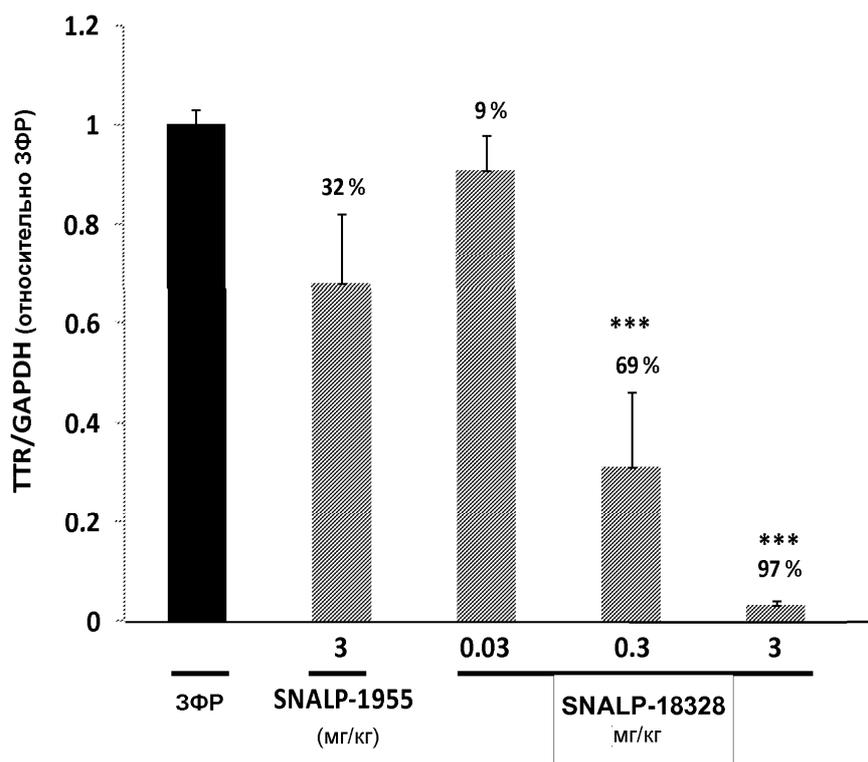
Фиг. 4А



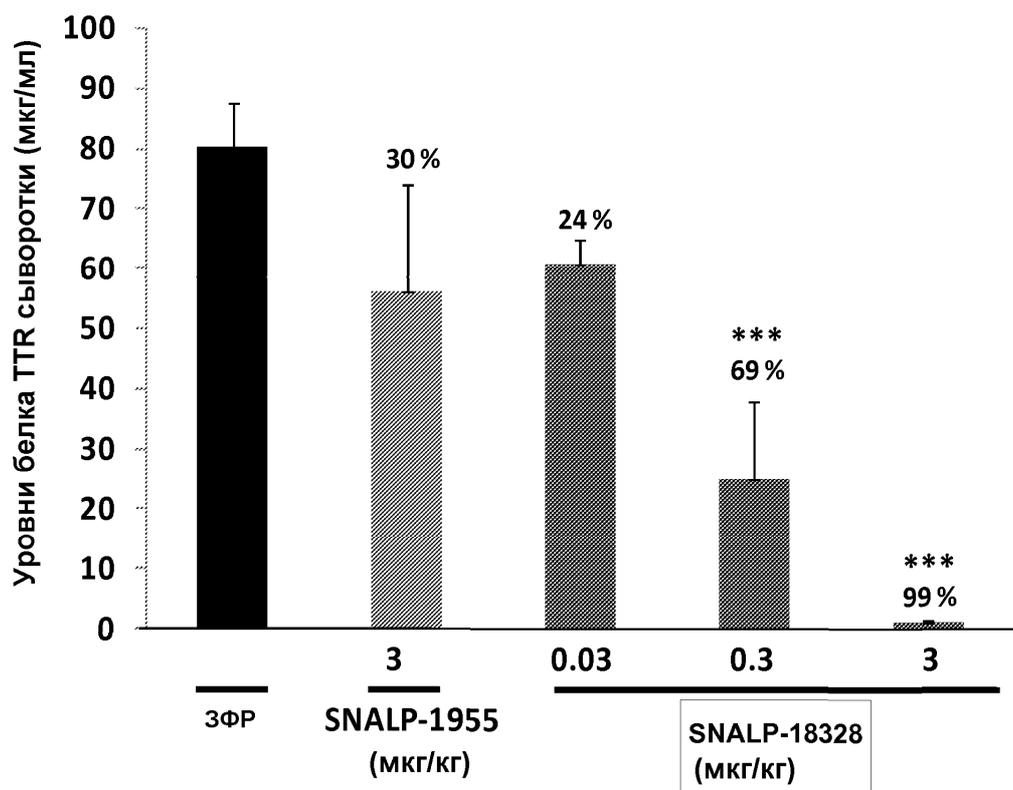
Фиг. 4В



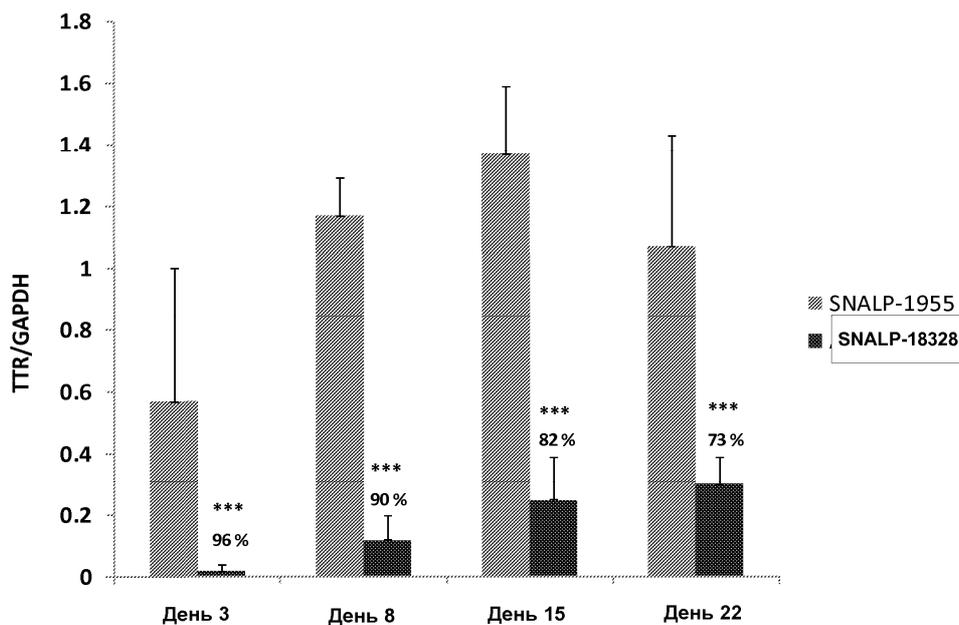
Фиг. 5



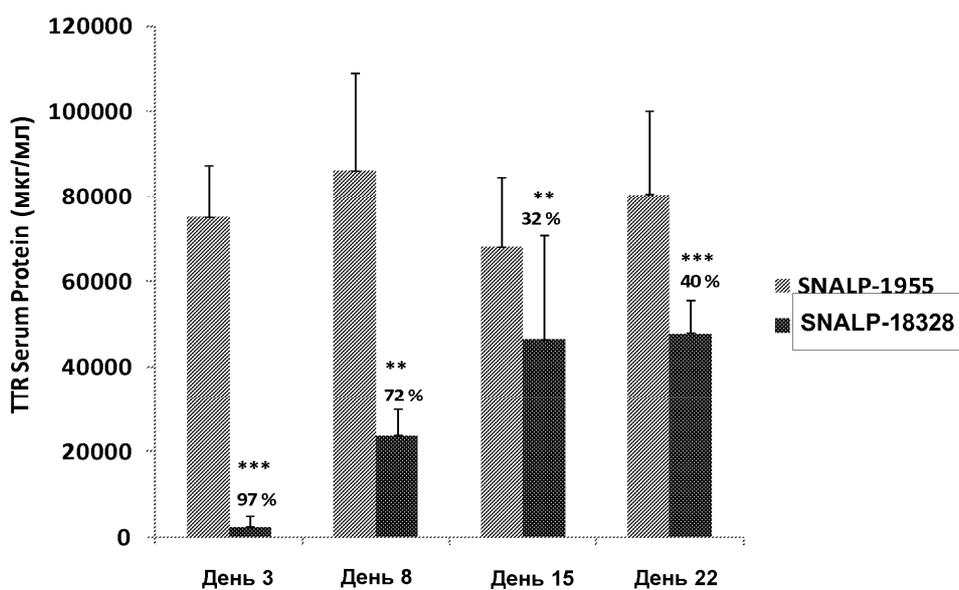
Фиг. 6А



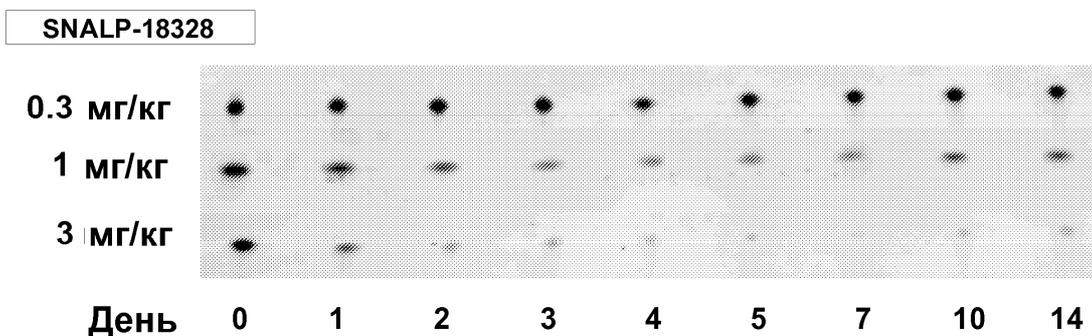
Фиг. 6В



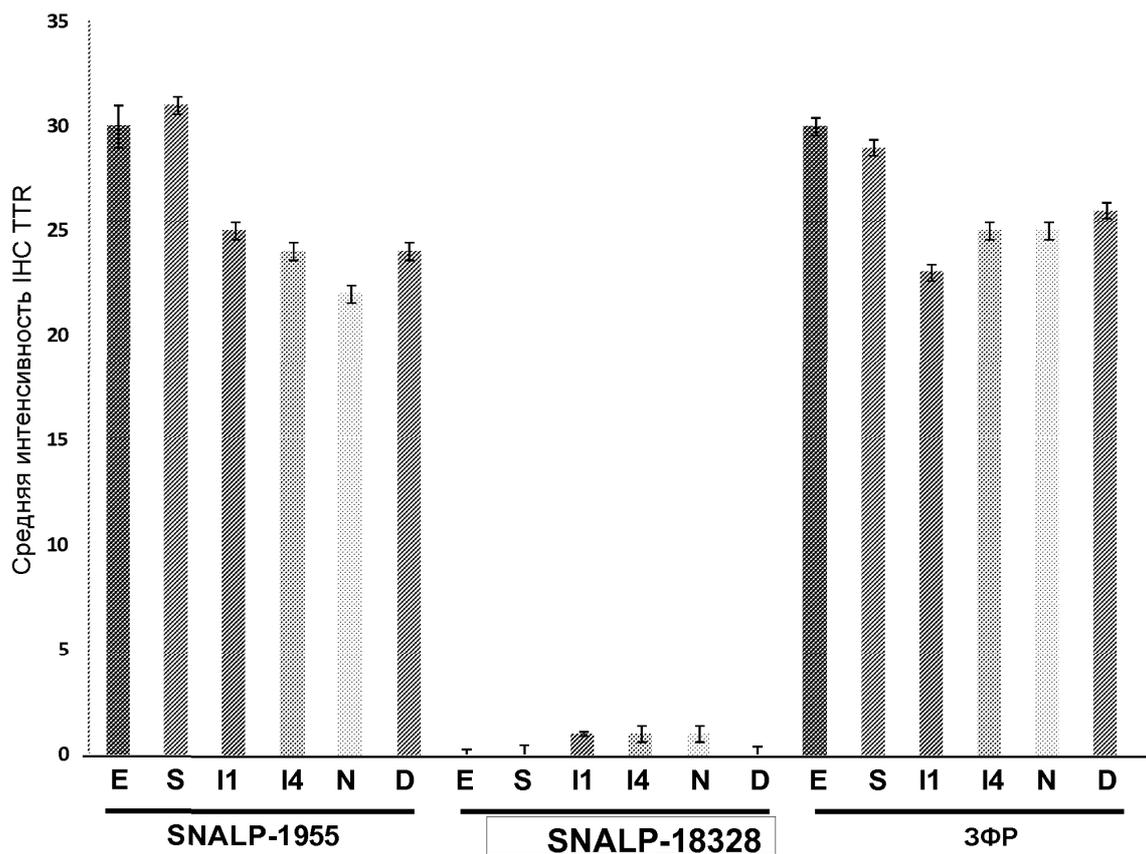
Фиг. 7А



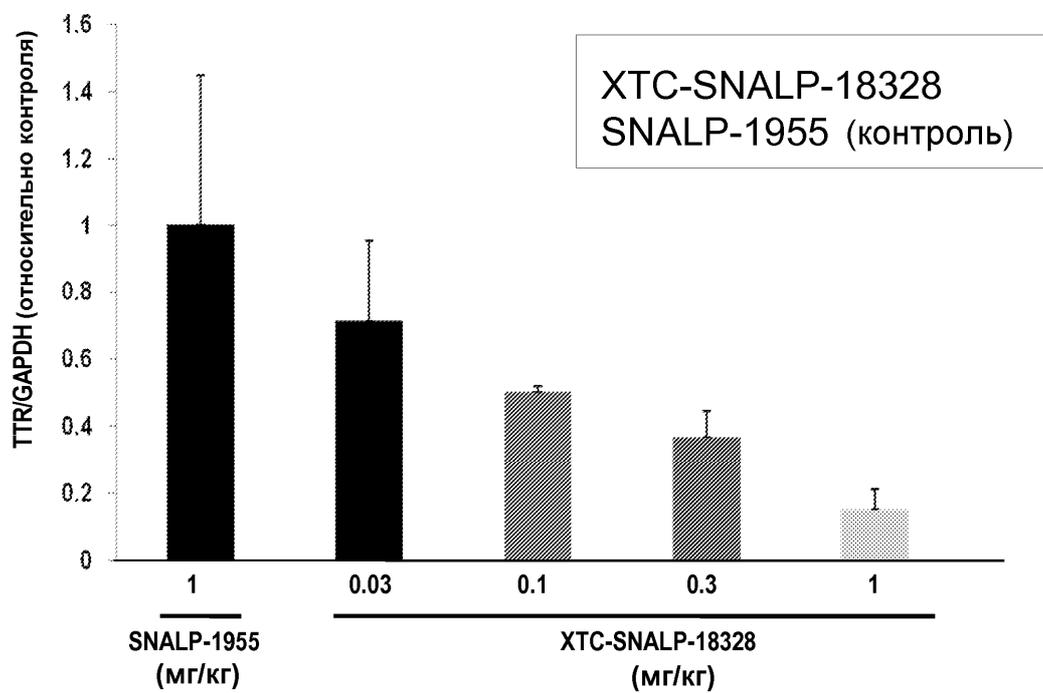
Фиг. 7В



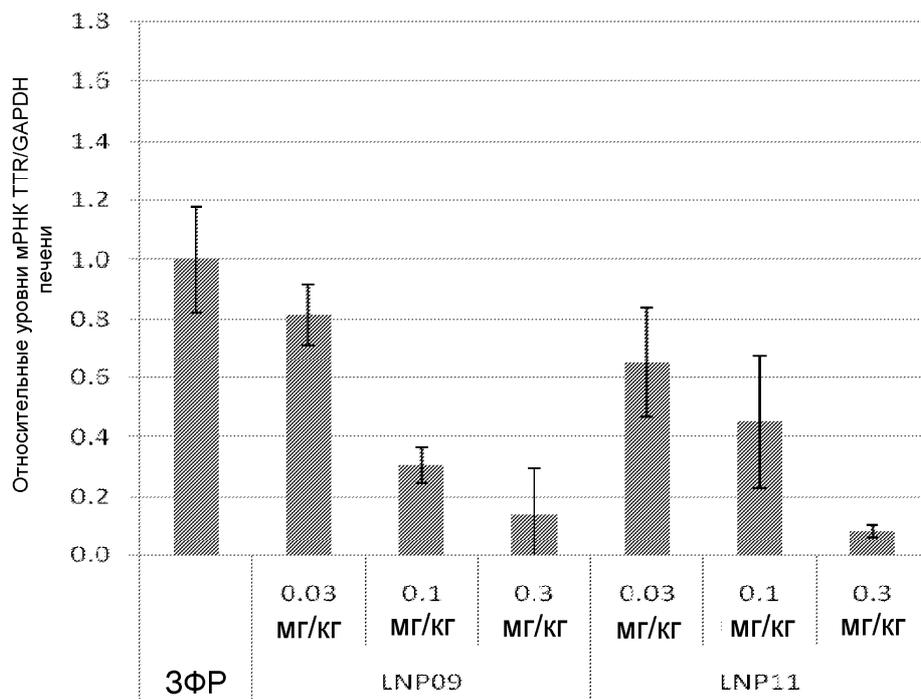
Фиг. 8



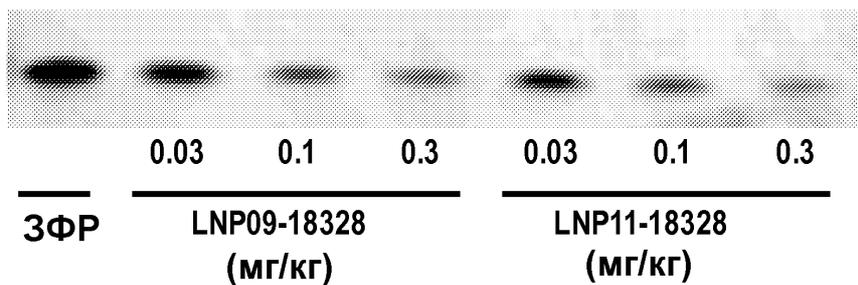
Фиг. 9



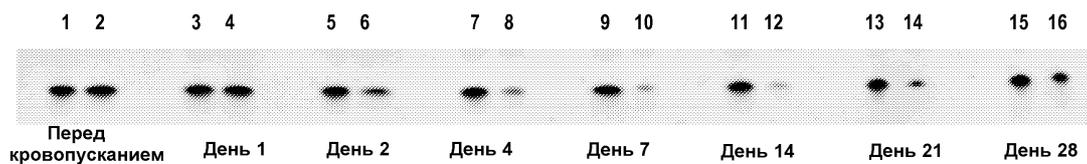
Фиг. 10



Фиг. 11А



Фиг. 11В



Дорожки 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 и 15: ЗФР-животные
 Дорожки 2, 4, 6, 8, 10, 14 и 16: 0,3 мг/кг LNP09-18328

Фиг. 11С

gttgactaag tcaataatca gaatcagcag
 gtttgcagtc agattggcag ggataagcag
 cctagctcag gagaagtgag tataaaagcc
 ccaggctggg agcagccatc acagaagtcc
 actcattctt ggcaggatgg cttctcatcg
 tctgctcctc ctctgccttg ctggactggg
 atttgtgtct gaggctggcc ctacggggcac
 cgggtgaatcc aagtgtcctc tgatgggcaa
 agttctagat gctgtccgag gcagtcctgc
 catcaatgtg gccgtgcatg tgttcagaaa
 ggctgctgat gacacctggg agccatttgc
 ctctgggaaa accagtgagt ctggagagct
 gcatgggctc acaactgagg aggaatttgt
 agaagggata taaaaagtgg aaatagacac
 caaatcttac tggaaggcac ttggcatctc
 cccattccat gagcatgcag aggtgggtatt
 cacagccaac gactccggcc cccgccgcta
 caccattgcc gccctgctga gcccctactc
 ctattccacc acggctgtcg tcaccaatcc
 caaggaatga gggacttctc ctccagtgga
 cctgaaggac gagggatggg atttcatgta
 accaagagta ttccattttt actaaagcag
 tgttttcacc tcatatgcta tgttagaagt
 ccaggcagag acaataaaaac attcctgtga
 aaggcacttt tcattccact ttaacttgat
 tttttaaatt cccttattgt cccttccaaa
 aaaaagagaa tcaaaaatttt acaaagaatc
 aaaggaattc tagaaagtat ctggggcagaa
 cgctaggaga gatccaaatt tccattgtct
 tgcaagcaaa gcacgtatta aatatgatct
 gcagccatta aaaagacaca ttctgtaaaa
 aaaaaaaaa (SEQ ID NO: 1331)

Фиг. 12

ACAGAAGTCCACTCATTCTTGGCAGGATGGCTTCTCATCGTCTGCTCCTCCT
 CTGCCTTGCTGGACTGGTATTTGTGTCTGAGGCTGGCCCTACGGGCACCGGT
 GAATCCAAGTGTCTCTGATGGTCAAAGTTCTAGATGCTGTCCGAGGCAGTC
 CTGCCATCAATGTGGCCGTGCATGTGTTTCAGAAAGGCTGCTGATGACACCTG
 GGAGCCATTTGCCCTCTGGGAAAACCAGTGAGTCTGGAGAGCTGCATGGGCTC
 ACAACTGAGGAGGAATTTGTAGAAGGGATATACAAAGTGAAATAGACACCA
 AATCTTACTGGAAGGCACTTGGCATCTCCCCATTCCATGAGCATGCAGAGGT
 GGTATTCACAGCCAACGACTCCGGCCCCCGCCGCTACACCATTGCCGCCCTG
 CTGAGCCCCTACTCCTATTCCACCACGGCTGTGTCACCAATCCCAAGGAAT
 GAGGGACTTCTCCTCCAGTGGACCTGAAGGACGAGGGATGGGATTTTCATGTA
 ACCAAGAGTATTCCATTTTTACTAAAGCAGTGTTCACCTCATATGCTATG
 TTAGAAGTCCAGGCAGAGACAATAAAAACATTCCTGTGAAAGGCACTTTTCAT
 TCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA (SEQ ID NO:1329)

Фиг. 13А

CCTGACAGGATGGCTTCCCTTCGCCTGTTCCCTCCTCTGCCTCGCTGGACTGA
TATTTGCGTCTGAAGCTGGCCCTGGGGGTGCTGGAGAATCCAAGTGTCTCT
GATGGTCAAAGTCCCTGGATGCTGTCCGAGGCAGCCCTGCTGTCGATGTGGCC
GTGAAAGTGTTCAAAAGGACTGCAGACGGAAGCTGGGAGCCGTTTGCCTCTG
GGAAGACCGCCGAGTCTGGAGAGCTGCACGGGCTCACCACAGATGAGAAGTT
CACGGAAGGGGTGTACAGGGTAGAACTGGACACCAAATCATACTGGAAGGCT
CTTGGCATTTCCTCCATTCATGAATACGCAGAGGTGGTTTTTACAGCCAATG
ACTCTGGTCATCGCCACTACACCATCGCAGCCCTGCTCAGCCCCTACTCCTA
CAGCACCCTGCTGTCGTGTAACCCCCAGAAGTGAAGGACCCAGCCCACG
AGGACCAAGATCTTGCCAAAGCAGTAGCTCCCATTTGTAAGTAAACAGTGT
CTTGCTCTATAAACCGTGTAGCAACTCGGGAAGATGCCGTGAAACGTTCTT
ATTAAACCACSTTTATTTTCATTC
(SEQ ID NO:1330)

Фиг. 13В

```

NM_000371.3 GTTCACTAAGTCAATAATCAGAATCAGCAGGTTTGCAGTCAGATTGGCAGGGATAAGCAGCCTAGCTC 68
NM_000371.2 -----
AD-18328_смысловая -----

NM_000371.3 AGGAGAAGTGAGTATAAAAGCCCCAGGCTGGGAGCAGCCATCACAGAAGTCCACTCATTCTTGGCAGG 136
NM_000371.2 -----ACAGAAGTCCACTCATTCTTGGCAGG 26
AD-18328_смысловая -----

NM_000371.3 ATGGCTTCTCATCGTCTGCTCCTCCTCTGCCTTGCTGGACTGGTATTTGTGTCTGAGGCTGGCCCTAC 204
NM_000371.2 ATGGCTTCTCATCGTCTGCTCCTCCTCTGCCTTGCTGGACTGGTATTTGTGTCTGAGGCTGGCCCTAC 94
AD-18328_смысловая -----

NM_000371.3 GGGCACCCGGTGAATCCAAGTGTCTCTGATGGTCAAAGTTCTAGATGCTGTCGGAGGCAGTCTGCCA 272
NM_000371.2 GGGCACCCGGTGAATCCAAGTGTCTCTGATGGTCAAAGTTCTAGATGCTGTCGGAGGCAGTCTGCCA 162
AD-18328_смысловая -----

NM_000371.3 TCAATGTGGCCGTGCATGTGTTTCAGAAAGGCTGCTGATGACACCTGGGAGCCATTTGCCTCTGGGAAA 340
NM_000371.2 TCAATGTGGCCGTGCATGTGTTTCAGAAAGGCTGCTGATGACACCTGGGAGCCATTTGCCTCTGGGAAA 230
AD-18328_смысловая -----

NM_000371.3 ACCAGTGAGTCTGGAGAGCTGCATGGGCTCACAACCTGAGGAGGAATTTGTAGAAGGGATATACAAAGT 408
NM_000371.2 ACCAGTGAGTCTGGAGAGCTGCATGGGCTCACAACCTGAGGAGGAATTTGTAGAAGGGATATACAAAGT 298
AD-18328_смысловая -----

NM_000371.3 GGAATAGACACCAAATCTTACTGGAAAGGCATTTGGCATCTCCCCATTCCATGAGCATGCAGAGGTGG 476
NM_000371.2 GGAATAGACACCAAATCTTACTGGAAAGGCATTTGGCATCTCCCCATTCCATGAGCATGCAGAGGTGG 366
AD-18328_смысловая -----

NM_000371.3 TATTCACAGCCAAGCACTCCGGCCCCCGCCGTACACCATTGCCGCCCTGCTGAGCCCTACTCCTAT 544
NM_000371.2 TATTCACAGCCAAGCACTCCGGCCCCCGCCGTACACCATTGCCGCCCTGCTGAGCCCTACTCCTAT 434
AD-18328_смысловая -----

NM_000371.3 TCCACACCGCTGTGCTCACCAATCCCAAGGAATGAGGGACTTCTCCTCCAGTGGACCTGAAGGACGA 612
NM_000371.2 TCCACACCGCTGTGCTCACCAATCCCAAGGAATGAGGGACTTCTCCTCCAGTGGACCTGAAGGACGA 502
AD-18328_смысловая -----

NM_000371.3 GGGATGGGATTTTCATGTAACCAAGAGTATTCATTTTACTAAAGCACTGTTTTTCACTCATATGCTA 680
NM_000371.2 GGGATGGGATTTTCATGTAACCAAGAGTATTCATTTTACTAAAGCACTGTTTTTCACTCATATGCTA 570
AD-18328_смысловая -----GTAACCAAGAGTATTCAT----- 19

NM_000371.3 TGTTAGAAGTCCAGGCAGAGACAATAAAACATTCCTGTGAAAGGCACATTTTCATTCCACTTTAACTTG 748
NM_000371.2 TGTTAGAAGTCCAGGCAGAGACAATAAAACATTCCTGTGAAAGGCACATTTTCATTCCA----- 628
AD-18328_смысловая ----- 19

NM_000371.3 ATTTTTTAAATTCCTTATTGTCCCTTCCAAAAAAGAGAATCAAATTTTACAAAGAATCAAAGGA 816
NM_000371.2 -----AAAAAAAAA----- 638
AD-18328_смысловая ----- 19

NM_000371.3 ATTCTAGAAAGTATCTGGGCAGAACGCTAGGAGAGATCCAAATTTCCATTGTCTTGCAGCAAGCAC 884
NM_000371.2 ----- 638
AD-18328_смысловая ----- 19

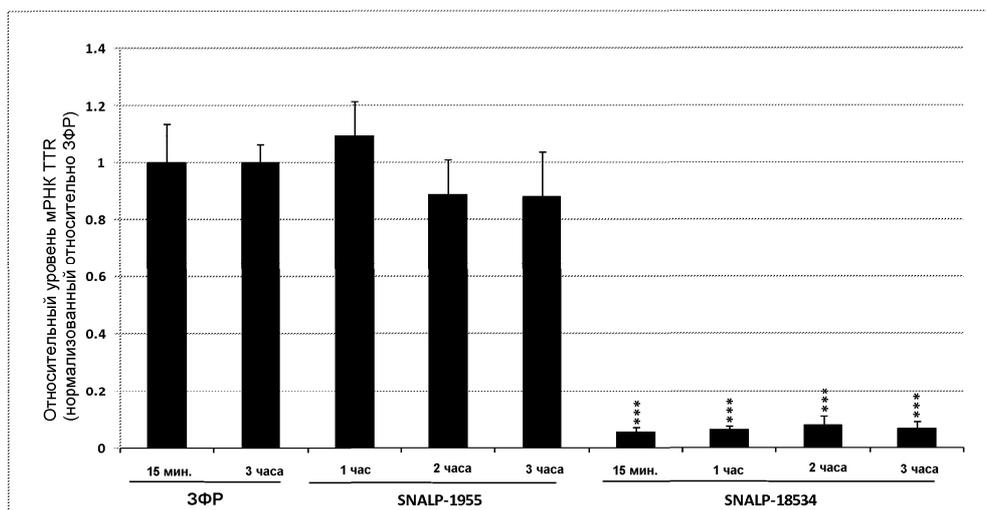
NM_000371.3 GTATTAATATGATCTGCAGCCATTAACAAACACACATTTCTGTAAAAAATAAAAA 938
NM_000371.2 -----AAAAAAAAA----- 650
AD-18328_смысловая ----- 19

```

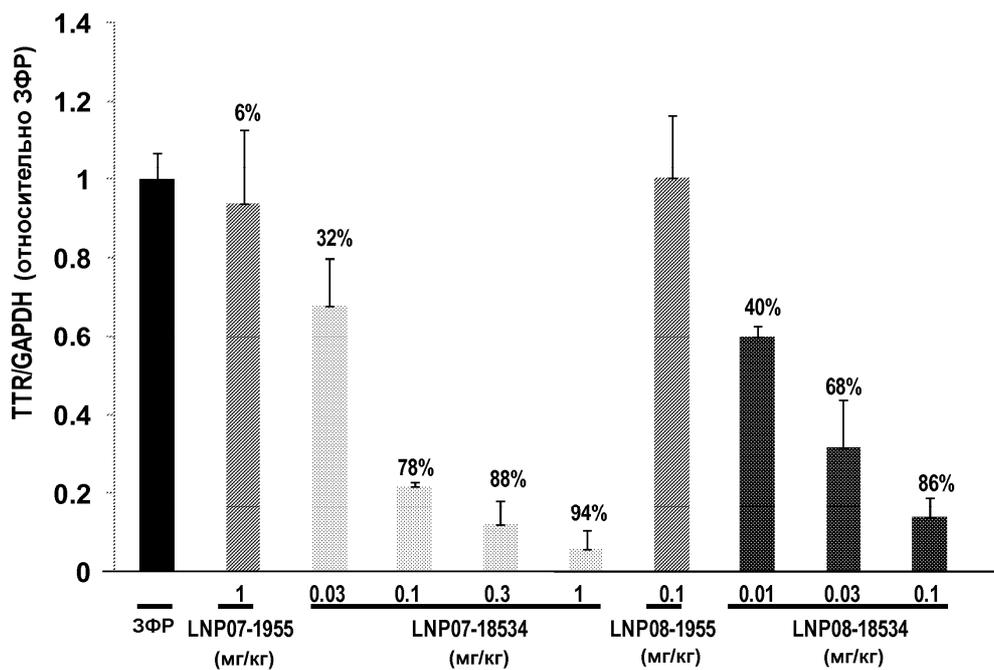
Фиг. 14

Фенотип	Признаки	Генотипы (ассоциированная мутация в TTR)
Наследственная амилоидная невропатия (FAP)	Рано: Импотенция, Сенсорно-двигательная полиневропатия ног, Синдром канала запястья, Автономная дисфункция, Констипация/диарея Поздно: Кардиомиопатия, Помутнение стекловидного тела, Нефропатия	V28M L58H V30M L58R K70N Y78F I84S Y114H V30A K35N G47V S50R T60A Y114C
Наследственная амилоидная кардиопатия (FAC)	Кардиомегалия Застойная сердечная недостаточность Патологии проводимости, аритмии Стенокардия Внезапная смерть	D18N D18E V20I P24S E42D A45T T49P S50I H56R I68L A81T Q92K R103S L111M V122I T60A
Амилоидоз ЦНС (CNSA)	Деменция, атаксия, спастичность, припадки, кровотечение (внутрижелудочковые и/или субарахноидальные), психоз, гидроцефалия	L12P D18G A25T V30G A36P G53E F64S Y69H Y114C

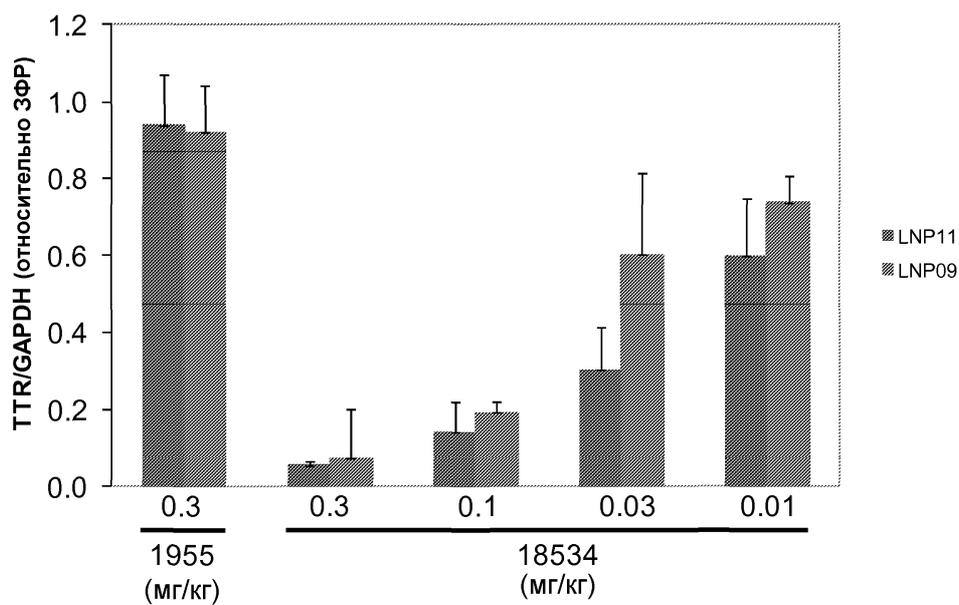
Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18

