

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038478**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.03

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

(21) Номер заявки
201890864

(22) Дата подачи заявки
2016.09.30

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ГЕННОЙ ЭКСПРЕССИИ ЛПА

(31) 62/235,816; 62/346,304; 62/383,221

(32) 2015.10.01; 2016.06.06; 2016.09.02

(33) US

(43) 2018.09.28

(86) PCT/US2016/054729

(87) WO 2017/059223 2017.04.06

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЭРРОУХЭД ФАРМАСЬЮТИКЭЛС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Мелквист Стэйси, Каннер Стивен,
Розема Дэвид Б., Льюис Дэвид Л.,
Алмейда Лорен Дж., Вейкфилд
Даррен Х, Трубецкой Владимир С.,
Пэй Тао, Ли Чжэнь, Алмейда Аарон
(US)**

(74) Представитель:
Строкова О.В. (RU)

(56) Merki, et al. Antisense oligonucleotide lowers plasma levels of apolipoprotein (a) and lipoprotein (a) in transgenic mice. J Am Coll Cardiol. 2011, 57(15):1611-21; Abstract, pg 1612

NCBI Reference Sequence: NM_005577.2 Homo sapiens lipoprotein, Lp(a) (LPA), mRNA 15 March 2015 [Retrieved from the Internet 28 December 2016: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/116292749?sat=4&satkey=136644449>>]; nucleotides 440-457, 782-799, 1124-1141, 1808-1825, 2150-2167, 2492-2509, 2834-2851, 100% identity to complement of nucleotides 1-19 of SEQ ID NOs: 1 INTEGRATED DNA TECHNOLOGIES, INC. Dicer Substrate RNAi Design (2005) [Retrieved from the Internet 11 January 2017: <https://www.idtdna.com/Scitools/Documents/Dicer_Substrate_RNAi.pdf>]; pg 2, Fig 1

(57) Описаны агенты РНК-интерференции (РНКи) и конъюгаты агентов РНКи для ингибирования экспрессии гена ЛПА (apo(a)). Также описаны фармацевтические композиции, содержащие один или более агентов РНКи ЛПА, необязательно, с одним или более дополнительными лекарственными препаратами. Доставка описанных агентов РНКи ЛПА в клетки печени *in vivo* обеспечивает ингибирование экспрессии гена ЛПА и лечение сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний, связанных с сердечно-сосудистой системой.

B1

038478

038478 B1

Липопротеин (а) [ЛП(а)] представляет собой гетерогенную частицу, подобную липопротеину низкой плотности (ЛПН), содержащую липидную сердцевину и аполипопротеин В (apoB-100) с уникальной составляющей, аполипопротеином (а) (apo(a)), которая соединена с apoB-100 дисульфидной связью.

Генаро(а) (LPA) экспрессируется главным образом в печени, а его экспрессия ограничена человеком и не относящимися к человеку приматами. Уровни ЛП(а) у людей определены генетически и существенно не меняются в зависимости от питания, физических нагрузок или других изменений в образе жизни. Длина LPA варьируется в зависимости от числа присутствующих "Kringle"-доменов KIV2, а его экспрессия обратно коррелирует с числом присутствующих доменов. Нормальные уровни ЛП(а) соответствуют диапазону 0,1-25 мг/дл, причем около 25% популяции в Соединенных Штатах Америки имеют уровни ЛП(а) 30 мг/дл или выше.

Анализ уровней ЛП(а) в многочисленных исследованиях позволил сделать заключение, что высокие уровни ЛП(а) являются независимым фактором риска возникновения сердечнососудистых заболеваний, инсульта и других родственных нарушений, включая атеросклеротический стеноз. Кроме того, полногеномный анализ ассоциаций также позволил сделать заключение, что ЛПА является генетическим фактором риска в отношении таких заболеваний, как атеросклеротический стеноз.

Когда для снижения уровней как ЛП(а), так и ЛНП применяли терапевтический аферез липопротеинов, наблюдали существенное снижение количества сердечно-сосудистых явлений. Следовательно, существует потребность в терапевтических средствах и вариантах лечения, связанных с этими и другими связанными с ЛПА заболеваниями.

Краткое описание сущности изобретения

В данном документе описаны агенты РНК-интерференции (РНКи) (также называемые РНКи-триггером или триггером) ЛПА (также называемого apo(a)) и композиции, содержащие агенты РНКи ЛПА для избирательного и эффективного ингибирования экспрессии гена LPA. LPA - это название гена, который кодирует аполипопротеин (а) (apo(a)), ключевой компонент частицы липопротеина (а) (ЛП(а)). Описанные в данном документе агенты РНКи ЛПА можно применять для предотвращения или лечения, или приготовления медикамента для предотвращения или лечения заболеваний, включая, но не ограничиваясь этим: болезнь Бергера, заболевание периферических артерий, ишемическую болезнь сердца, метаболический синдром, острый коронарный синдром, стеноз аортального клапана, регургитацию аортального клапана, расслоение аорты, окклюзию артерии сетчатки, цереброваскулярные заболевания, мезентериальный тромбоз, окклюзию верхней брыжечной артерии, стеноз почечной артерии, стабильную/нестабильную стенокардию, острый коронарный синдром, гетерозиготную или гомозиготную семейную гиперхолестеринемию, гиперapoB-липопротеинемию, цереброваскулярный атеросклероз, цереброваскулярные заболевания и тромбоз вен.

Каждый агент РНКи ЛПА содержит по меньшей мере смысловую цепь и антисмысловую цепь. Смысловая цепь и антисмысловая цепь могут быть частично, значительно или полностью комплементарными друг другу. Длина описанных в данном документе смысловых и антисмысловых цепей агентов РНКи может составлять от 17 до 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения длины смысловой и антисмысловой цепей независимо составляют от 17 до 26 нуклеотидов. Смысловая и антисмысловая цепи могут иметь одинаковую длину или разную длину. После доставки в клетку, экспрессирующую ген ЛПА, описанные в данном документе агенты РНКи ингибируют экспрессию гена ЛПА *in vitro* или *in vivo*.

Смысловая цепь агента РНКи ЛПА содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности на протяжении внутреннего участка из по меньшей мере 17 последовательных нуклеотидов с последовательностью в мРНК LPA. В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность смысловой цепи, имеющая по меньшей мере 90% идентичности с последовательностью в мРНК LPA, имеет длину, составляющую 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 нуклеотида. Антисмысловая цепь агента РНКи ЛПА содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% комплементарности на протяжении внутреннего участка из по меньшей мере 16 последовательных нуклеотидов с последовательностью в мРНК LPA и соответствующей смысловой цепи. В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная последовательность антисмысловой цепи, имеющая по меньшей мере 90% комплементарности с последовательностью в мРНК LPA или соответствующей смысловой цепи, имеет длину, составляющую 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 нуклеотида.

В некоторых вариантах реализации изобретения один или более агентов РНКи ЛПА доставляют в целевые клетки или ткани, используя любую известную в данной области техники технологию доставки олигонуклеотидов. Способы доставки нуклеиновых кислот включают, но не ограничиваются этим, инкапсуляцию в липосомах, ионтофорез или включение в другие носители, такие как гидрогели, циклодекстрины, биоразлагаемые микрокапсулы и биоадгезивные микросферы, белковые векторы или Динамические Поликонъюгат™ (Dynamic Polyconjugates™) (ДПК (смотрите, например, WO 2000/053722, WO 2008/0022309, WO 2011/104169 и WO 2012/083185, каждая из которых включены в данный документ посредством ссылки). В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА конъюгирован с нацеливающей группой. В некоторых вариантах реализации изобретения нацеливающая группа может включать лиганд клеточного рецептора, такой как кластер галактозы, включая кластер галактозы, содер-

жащий тример N-ацетигалактозамина.

В некоторых вариантах реализации изобретения описаны фармацевтические композиции, содержащие один или более агентов РНКи ЛПА. В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА необязательно, комбинируют с одним или более дополнительными (т.е. вторым, третьим и т.д.) терапевтическими препаратами. Дополнительный терапевтический препарат может представлять собой другой агент РНКи ЛПА (например, агент РНКи ЛПА, нацеленный на другую последовательность в пределах ЛПА-мишени). Дополнительный терапевтический препарат также может представлять собой низкомолекулярный лекарственный препарат, антитело, фрагмент антитела и/или вакцину. Агенты РНКи ЛПА, находящиеся или не находящиеся в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими препаратами, можно комбинировать с одним или более вспомогательными веществами для образования фармацевтических композиций.

В некоторых вариантах реализации изобретения описаны композиции для *in vivo* доставки агента РНКи ЛПА в клетку печени, в частности, гепатоциты, содержащие агент РНКи ЛПА, конъюгированный с нацеливающей группой. В некоторых вариантах реализации изобретения нацеливающая группа представляет собой асиалогликопротеиновый лиганд.

Также описаны способы лечения субъекта-человека, имеющего патологическое состояние или риск развития патологического состояния, опосредованного, по меньшей мере частично, экспрессией ЛПА, включающие этап (-ы) введения субъекту терапевтически эффективного количества агента РНКи ЛПА или содержащей агент РНКи ЛПА композиции. Способ лечения субъекта агентом РНКи ЛПА или содержащей агент РНКи ЛПА композицией можно, необязательно, комбинировать с одним или более этапами применения одного или более дополнительных (т.е. второго) терапевтических препаратов или вариантов лечения. Агент РНКи ЛПА и дополнительные терапевтические препараты можно вводить в одной композиции или их можно вводить раздельно. Примеры дополнительных терапевтических препаратов включают, но не ограничиваются этим, ингибиторы HMG Co-A редуктазы (статины), эзетимиб, ингибиторы PCSK-9, ингибиторы СТЕР, варианты терапии, нацеленные на ANGPTL3, варианты терапии, нацеленные на АРСЗ, и ниацин.

Описанные агенты РНКи ЛПА можно применять в способах терапевтического предотвращения или лечения заболеваний, включая, но не ограничиваясь этим: болезнь Бергера, заболевание периферических артерий, ишемическую болезнь сердца, метаболический синдром, острый коронарный синдром, стеноз аортального клапана, регургитацию аортального клапана, расслоение аорты, окклюзию артерии сетчатки, цереброваскулярные заболевания, мезентериальный тромбоз, окклюзию верхней брыжеечной артерии, стеноз почечной артерии, стабильную/нестабильную стенокардию, острый коронарный синдром, гетерозиготную или гомозиготную семейную гиперхолестеринемию, гиперapoбеталипопротеинемию, цереброваскулярный атеросклероз, цереброваскулярные заболевания и тромбоз вен. Такие способы включают введение описанного в данном документе агента РНКи ЛПА субъекту, например, человеку или животному.

Фармацевтические композиции можно вводить различными способами в зависимости от того, какое лечение необходимо - местное или системное, и от предназначенного для лечения участка. Введение можно осуществлять любым известным в данной области техники путем, таким как, без ограничений, местный (например, с помощью трансдермального пластыря), пульмонарный (например, с помощью ингаляции или вдывания порошков или аэрозолей, включая применение небулайзера, а также эндотрахеальное, интраназальное применение), эпидермальный, трансдермальный, пероральный или парентеральный. Парентеральное введение включает, но не ограничивается этим, внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутривентральную или внутримышечную инъекцию или инфузию; субдермальное (например, посредством имплантированного устройства), внутричерепное, интрапаренхиматозное, интратекальное и интравентрикулярное введение. В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе фармацевтические композиции вводят путем подкожной инъекции.

Описанные агенты и/или композиции РНКи ЛПА можно применять в способах терапевтического лечения заболеваний, включая, но не ограничиваясь этим: болезнь Бергера, заболевание периферических артерий, ишемическую болезнь сердца, метаболический синдром, острый коронарный синдром, стеноз аортального клапана, регургитацию аортального клапана, расслоение аорты, окклюзию артерии сетчатки, цереброваскулярные заболевания, мезентериальный тромбоз, окклюзию верхней брыжеечной артерии, стеноз почечной артерии, стабильную/нестабильную стенокардию, острый коронарный синдром, гетерозиготную или гомозиготную семейную гиперхолестеринемию, гиперapoбеталипопротеинемию, цереброваскулярный атеросклероз, цереброваскулярные заболевания и тромбоз вен. Такие способы включают введение описанного в данном документе агента РНКи ЛПА субъекту, например, человеку или животному.

Если не указано иное, все используемые в данном документе технические и научные термины имеют такие же значения, которые традиционно подразумеваются специалистом в области техники, к которой относится это изобретение. Хотя при практической реализации или испытании данного изобретения можно использовать способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в данном документе, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, патентные заявки и другие

упоминаемые в данном документе ссылки в полном объеме включены посредством ссылки. В случае возникновения противоречий приоритет имеет данное описание, включая определения. Кроме того, материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не подразумевают ограничения.

Другие признаки и преимущества изобретения станут очевидны из нижеприведенного подробного описания и из формулы изобретения.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1. График, иллюстрирующий сывороточные уровни белка ЛП(а) у ЛП(а)-трансгенных (Тg) мышей после одного подкожного введения 0,5 мг/кг (пунктирная линия) или 2 мг/кг (сплошная линия) указанного агента РНКи ЛПА. Уровни ЛП(а) были нормализованы относительно 1 суток и контрольного физраствора.

Фиг. 2. График, иллюстрирующий сывороточные уровни белка ЛП(а) у ЛП(а)-Тg мышей после введения трех подкожных доз по 1 мг/кг (пунктирная линия) или 3 мг/кг (сплошная линия) указанного агента РНКи ЛПА, вводимого один раз в неделю в течение трех недель (дозы на 1, 8 и 15 сутки). Уровни ЛП(а) были нормализованы относительно 1 суток и контрольного физраствора.

Фиг. 3. График, иллюстрирующий уровни частиц ЛП(а) в сыворотке яванского макака после введения одной дозы 2 мг/кг агента РНКи ЛПА AD01196, дозируемого в соотношении 1:1 (мас./мас.) с полимером для доставки на 1 сутки. Уровни ЛП(а) были нормализованы относительно двух значений до дозирования (показано как 0 сутки).

Фиг. 4. График, иллюстрирующий уровни частиц ЛП(а) в сыворотке яванского макака после введения одной дозы 4 мг/кг или 6 мг/кг агента РНКи ЛПА, дозируемого в соотношении 1:1 (мас./мас.) с полимером для доставки на 1 сутки и 71 сутки. Уровни ЛП(а) были нормализованы относительно двух значений до дозирования (показано как 0 сутки), доза 4 мг/кг = черные круги; доза 6 мг/кг = серые квадраты.

Фиг. 5. График, иллюстрирующий уровни частиц ЛП(а) в сыворотке яванского макака после введения трех еженедельных подкожных доз по 3 мг/кг агента РНКи ЛПА AD02819 на 1, 8 и 15 сутки. Уровни ЛП(а) были нормализованы относительно трех значений до дозирования (показано как 0 сутки).

Фиг. 6. График, иллюстрирующий уровни частиц ЛП(а) в сыворотке яванского макака после одного подкожного введения 3 мг/кг агента РНКи ЛПА на 1 сутки. Группы AD03460 и AD03536 получали дополнительную дозу 1 мг/кг агента РНКи ЛПА на 48 сутки. Уровни ЛП(а) были нормализованы относительно трех значений до дозирования (показано как 0 сутки).

Подробное описание сущности изобретения

В данном документе описаны агенты РНКи для ингибирования экспрессии гена ЛПА (называемые в данном документе агентами РНКи ЛПА). После доставки в клетку, экспрессирующую ген LPA, описанные в данном документе агенты РНКи ингибируют или прекращают экспрессию ЛПА *in vitro* и/или *in vivo* посредством биологического процесса РНК-интерференции (РНКи). В контексте данного документа, если специально не указано иное, ЛПА может относиться к гену LPA, мРНК LPA или белку ЛП(а) в зависимости от ситуации.

Агент РНКи ЛПА содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь. Каждая из смысловой цепи и антисмысловой цепи содержит внутреннюю последовательность длиной 17-23 нуклеотидных основания. Внутренняя последовательность антисмысловой цепи является на 100% (полностью) комплементарной или по меньшей мере на 90% (значительно) комплементарной нуклеотидной последовательности (иногда называемой, например, целевой последовательностью), присутствующей в мРНК LPA. Внутренняя последовательность смысловой цепи является на 100% (полностью) комплементарной или по меньшей мере на 90% (значительно) комплементарной последовательности в антисмысловой цепи и, следовательно, внутренняя последовательность смысловой цепи является полностью идентичной или по меньшей мере на 90% идентичной нуклеотидной последовательности (целевой последовательности), присутствующей в мРНК ЛПА. Внутренняя последовательность смысловой цепи может иметь такую же длину, как и соответствующая антисмысловая внутренняя последовательность, или может иметь отличную длину. В некоторых вариантах реализации изобретения длина внутренней последовательности антисмысловой цепи составляет 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 нуклеотида. В некоторых вариантах реализации изобретения длина внутренней последовательности смысловой цепи составляет 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 нуклеотида.

Смысловая и антисмысловая цепи агента РНКи ЛПА гибридизируются с образованием дуплекса (двойной спирали). Смысловая цепь и антисмысловая цепь агента РНКи ЛПА являются частично, значительно или полностью комплементарными друг другу. В пределах комплементарной области дуплекса внутренняя последовательность смысловой цепи является по меньшей мере на 90% комплементарной или на 100% комплементарной антисмысловой внутренней последовательности. В некоторых вариантах реализации изобретения внутренняя последовательность смысловой цепи содержит последовательность из по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 21 нуклеотида, которая является по меньшей мере на 90 или 100% комплементарной соответствующей последовательности из 17, 18, 19, 20 или 21 нуклеотида внутренней последовательности антисмысловой цепи (т. е. внутренние последовательности смысловой и антисмысловой цепи агента РНКи ЛПА имеют область по меньшей мере из 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере

20 или по меньшей мере 21 нуклеотида, которая имеет по меньшей мере 90% спаренных оснований или 100% спаренных оснований).

В контексте данного документа и если не указано иное, термин "комплементарная", используемый для описания первой нуклеотидной последовательности (например, смысловой цепи агента РНКи или мРНК ЛПА) по отношению ко второй нуклеотидной последовательности (например, антисмысловой цепи агента РНКи), относится к способности олигонуклеотида или полинуклеотида, содержащего первую нуклеотидную последовательность, гибридизироваться (образовывать спаривающие основания водородные связи) и образовывать дуплекс или двойную спиральную структуру в определенных условиях с олигонуклеотидом или полинуклеотидом, содержащим вторую нуклеотидную последовательность. Комплементарные последовательности включают Уотсон-Криковские пары или не-Уотсон-Криковские пары и включают природные или модифицированные нуклеотиды или миметики нуклеотидов при условии выполнения вышеуказанных требований в отношении их способности к гибридизации. "Полностью комплементарная" или "идеально комплементарная" означает, что все (100%) основания в непрерывной последовательности первого полинуклеотида будут гибридизироваться с таким же числом оснований в непрерывной последовательности второго полинуклеотида. Непрерывная последовательность может содержать всю или часть первой или второй нуклеотидной последовательности. В контексте данного документа "частично комплементарная" означает, что в гибридизированной паре последовательностей нуклеотидных оснований по меньшей мере 70% оснований в непрерывной последовательности первого полинуклеотида будут гибридизироваться с таким же числом оснований в непрерывной последовательности второго полинуклеотида. В контексте данного документа "значительно комплементарная" означает, что в гибридизированной паре последовательностей нуклеотидных оснований по меньшей мере 85% оснований в непрерывной последовательности первого полинуклеотида будут гибридизироваться с таким же числом оснований в непрерывной последовательности второго полинуклеотида. В контексте данного документа термины "комплементарная", "полностью комплементарная" и "значительно комплементарная" можно использовать в отношении совпадения оснований между смысловой цепью и антисмысловой цепью агента РНКи или между антисмысловой цепью агента РНКи и последовательностью мРНК ЛПА. Идентичность или комплементарность последовательности не зависит от модификации. В целях определения идентичности или комплементарности, например, а и Аf комплементарны U (или T) и идентичны А.

Длина описанных в данном документе смысловой и антисмысловой цепей агента РНКи независимо составляет от 17 до 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения длины смысловой и антисмысловой цепей независимо составляют от 17 до 26 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения длина смысловой и антисмысловой цепей составляет 19-26 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения длины описанных смысловой и антисмысловой цепей агента РНКи независимо составляют 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или 26 нуклеотидов. Смысловая и антисмысловая цепи могут иметь одинаковую длину или они могут иметь разную длину. В некоторых вариантах реализации изобретения длина каждой из смысловой и антисмысловой цепи составляет 26 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения длина смысловой цепи составляет 23 нуклеотида, а длина антисмысловой цепи составляет 21 нуклеотид. В некоторых вариантах реализации изобретения длина смысловой цепи составляет 22 нуклеотида, а длина антисмысловой цепи составляет 21 нуклеотид. В некоторых вариантах реализации изобретения длина смысловой цепи составляет 21 нуклеотид, а длина антисмысловой цепи составляет 21 нуклеотид. В некоторых вариантах реализации изобретения длина смысловой цепи составляет 19 нуклеотидов, а длина антисмысловой цепи составляет 21 нуклеотид.

Смысловая цепь и/или антисмысловая цепь могут необязательно и независимо содержать дополнительные 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов (продление) на 3' конце, 5' конце или как на 3', так и на 5' концах внутренних последовательностей. Дополнительные нуклеотиды антисмысловой цепи, в случае наличия, могут быть или не быть комплементарными соответствующей последовательности в мРНК ЛПА. Дополнительные нуклеотиды смысловой цепи, в случае наличия, могут быть или не быть идентичными соответствующей последовательности в мРНК ЛПА. Дополнительные нуклеотиды антисмысловой цепи, в случае наличия, могут быть или не быть комплементарными соответствующим дополнительным нуклеотидам смысловой цепи в случае их наличия.

В контексте данного документа продление содержит 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов в 5' и/или 3' конце внутренней последовательности смысловой цепи и/или внутренней последовательности антисмысловой цепи. Нуклеотиды продления в смысловой цепи могут быть или не быть комплементарными нуклеотидам, как нуклеотидам внутренней последовательности, так и нуклеотидам продления, в соответствующей антисмысловой цепи. И наоборот, нуклеотиды продления в антисмысловой цепи могут быть или не быть комплементарными нуклеотидам, как нуклеотидам внутренней последовательности, так и нуклеотидам продления, в соответствующей смысловой цепи. В некоторых вариантах реализации изобретения как смысловая цепь, так и антисмысловая цепь агента РНКи содержат 3' и 5' продления. В некоторых вариантах реализации изобретения происходит спаривание оснований между одним или более нуклеотидами 3' продления одной цепи и одним или более нуклеотидами 5' продления другой цепи. В некоторых вариантах реализации изобретения не происходит спаривание оснований между одним или более нук-

леотидами 3' продления одной цепи и одним или более нуклеотидами 5' продления другой цепи. В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА имеет антисмысловую цепь, имеющую 3' продление, и смысловую цепь, имеющую 5' продление.

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит антисмысловую цепь, имеющую 3' продление длиной в 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит антисмысловую цепь, имеющую 3' продление длиной в 1, 2 или 3 нуклеотида. В некоторых вариантах реализации изобретения один или более из нуклеотидов продления антисмысловой цепи включают нуклеотиды урацила или тимидина или нуклеотиды, комплементарные соответствующей последовательности мРНК ЛПА. В некоторых вариантах реализации изобретения 3' продление антисмысловой цепи содержит или состоит из, но не ограничивается этим: Ab, AbAb, AUA, UGCUU, CUG, UG, UGCC, CUGCC, CGU, CUU, UGCCUA, CUGCCU, UGCCU, UGAUU, GCCUAU, T, TT (каждый элемент приведен от 5' к 3').

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит антисмысловую цепь, имеющую 5' продление длиной в 1, 2, 3, 4 или 5 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит антисмысловую цепь, имеющую 5' продление длиной в 1 или 2 нуклеотида. В некоторых вариантах реализации изобретения один или более из нуклеотидов продления антисмысловой цепи включают нуклеотиды урацила или тимидина или нуклеотиды, комплементарные соответствующей последовательности мРНК ЛПА. В некоторых вариантах реализации изобретения 5' продление антисмысловой цепи содержит или состоит из, но не ограничивается этим, UA, TU, U, T, CUC (каждый элемент приведен от 5' к 3'). Антисмысловая цепь может иметь любое из вышеописанных 3' продлений в комбинации с любым из описанных 5' продлений антисмысловой цепи, в случае их наличия.

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит смысловую цепь, имеющую 3' продление длиной в 1, 2, 3, 4 или 5 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения один или более из нуклеотидов продления смысловой цепи включают нуклеотиды аденозина, урацила или тимидина, динуклеотид AT или нуклеотиды, соответствующие нуклеотидам в последовательности мРНК ЛПА. В некоторых вариантах реализации изобретения 3' продление смысловой цепи содержит или состоит из, но не ограничивается этим: T, UUAAb, UAb, Ab, UT, TT, UUT, TTT или TTTT (каждый элемент приведен от 5' к 3').

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит смысловую цепь, имеющую 5' продление длиной в 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения один или более из нуклеотидов продления смысловой цепи включают нуклеотиды урацила или аденозина или нуклеотиды, соответствующие нуклеотидам в последовательности мРНК ЛПА. В некоторых вариантах реализации изобретения 5' продление смысловой цепи может представлять собой, но не ограничивается этим: CA, AUAGGC, AUAGG, AUAG, AUA, A, AA, AC, GCA, GGCA, GGC, UAUCA, UAUC, Ab, UCA, UAU (каждый элемент приведен от 5' к 3'). Смысловая цепь может иметь 3' продление и/или 5' продление.

Примеры нуклеотидных последовательностей, применяемых при образовании агентов РНКи ЛПА, приведены в табл. 1, 2А, 2В, 3А и 3В. В контексте данного документа термин "последовательность" или "нуклеотидная последовательность" относится к очередности или порядку нуклеотидных оснований, нуклеотидов и/или нуклеозидов, модифицированной или немодифицированной, описанной с помощью буквенной последовательности с применением стандартной нуклеотидной номенклатуры и ключа для модифицированных нуклеотидов, описанных в данном документе.

Агенты РНКи включают, но не ограничиваются этим: короткие interfering РНК (киРНК), двухцепочечные РНК (дцРНК), микро РНК (миРНК), короткие шпилечные РНК (кшРНК) и субстраты дайсера (например, патенты США № 8084599, 8349809 и 8513207).

Немодифицированные последовательности смысловой цепи и антисмысловой цепи агента РНКи ЛПА приведены в табл. 1. При образовании агентов РНКи ЛПА каждый из нуклеотидов в каждой из последовательностей, перечисленных в табл. 1, может быть модифицированным нуклеотидом.

Таблица 1. Немодифицированные последовательности антисмысловой цепи и смысловой цепи агента РНКи ЛПА

Последовательность оснований антисмысловой цепи 5' → 3'	SEQ ID NO.	Последовательность оснований смысловой цепи 5' → 3'	SEQ ID NO.
TCGGCAGUCCCUUCUGCGUTT	1	ACGCAGAAGGGACUGCCGAT	190
TGUAGCACUCCUGCACCCCTT	2	GGGGUGCAGGAGUGCUACAT	191
TAAUAAGGGGCGCCACAGTT	3	CUGUGGCAGCCCUUAUUAT	192
TUAACAUAAGGGGCGCCTT	4	GGCAGCCCUUAUUUGUUAAT	193
TGUUAUACAUAAGGGGCUTT	5	AGCCCUUAUUUGUUAUACAT	194
TCGUUAACAUAAGGGGCTT	6	GCCCUUAUUUGUUAUACGAT	195
TCGUCUGAGCAUUGUGUCATT	7	UGACACAAUGCUCAGACGAT	196
TGCGUCUGAGCAUUGUGUCTT	8	GACACAAUGCUCAGACGCAT	197
TUGCGUCUGAGCAUUGUGUTT	9	ACACAAUGCUCAGACGCAAT	198
TUCUGCGUCUGAGCAUUGUTT	10	ACAAUGCUCAGACGCAGAAT	199
TGGAUCUGGAUUUCGGCAGTT	11	CUGCCGAAAUCCAGAUCCAT	200
TCAGGAUCUGGAUUUCGGCTT	12	GCCGAAAUCCAGAUCCUGAT	201
TCAUCUGAGCAUCGUGUCATT	13	UGACACGAUGCUCAGAUGAT	202
TGCAUCUGAGCAUCGUGUCTT	14	GACACGAUGCUCAGAUGCAT	203
TUGCAUCUGAGCAUCGUGUTT	15	ACACGAUGCUCAGAUGCAAT	204
TUCUGCAUCUGAGCAUCGUTT	16	ACGAUGCUCAGAUGCAGAAT	205
TAAAGCCUCUAGGCUUGGATT	17	UCCAAGCCUAGAGGCUUUAT	206
TGUACCCCGGGGGUUUCUTT	18	AGGAAACCCCGGGGUACAT	207
TUGUACCCCGGGGGUUUCCTT	19	GGAACCCCGGGGUACAAT	208
TCUGUACCCCGGGGGUUUCTT	20	GAAACCCCGGGGUACAGAT	209
TUCCAUAUUGGUAGUAGCATT	21	UGCUACUACCAUUAUGGAAT	210
TGUCCAUAUUGGUAGUAGCTT	22	GCUACUACCAUUAUGGACAT	211
TCUCUGUCCAUAUUGGUAGTT	23	CUACCAUUAUGGACAGAGAT	212
TCGACUAUGCUGGUGUGGUTT	24	ACCACACCAGCAUAGUCGAT	213
TCCGACUAUGCUGGUGUGGTT	25	CCACACCAGCAUAGUCGGAT	214
TUCCGACUAUGCUGGUGUGTT	26	CACACCAGCAUAGUCGGAAT	215
TGGUCCGACUAUGCUGGUGTT	27	CACCAGCAUAGUCGGACCAT	216

TUUUCUGGGGUCCGACUAUTT	28	AUAGUCGGACCCCAGAAAAT	217
TUUUUCUGGGGUCCGACUATT	29	UAGUCGGACCCCAGAAAAT	218
TGCGAAUCUCAGCAUCUGGTT	30	CCAGAUGCUGAGAUUCGCAT	219
TCCAAGGGCGAAUCUCAGCTT	31	GCUGAGAUUCGCCCUUGGAT	220
TACCAAGGGCGAAUCUCAGTT	32	CUGAGAUUCGCCCUUGGUAT	221
TCACCAAGGGCGAAUCUCATT	33	UGAGAUUCGCCCUUGGUGAT	222
TACACCAAGGGCGAAUCUCTT	34	GAGAUUCGCCCUUGGUGUAT	223
TCCUGACACUGGGAUCCAUTT	35	AUGGAUCCCAGUGUCAGGAT	224
TUGCAAGGACACUUGAUUCTT	36	GAAUCAAGUGUCCUUGCAAT	225
TUUGCAAGGACACUUGAUUTT	37	AAUCAAGUGUCCUUGCAAAT	226
TUUGCUCCGUUGGUGCUUCTT	38	GAAGCACCAACGGAGCAAAT	227
TAAUGAGCCUCGAUAACUCTT	39	GAGUUAUCGAGGCUCAUUAT	228
TGAAUGAGCCUCGAUAACUTT	40	AGUUAUCGAGGCUCAUUCAT	229
TGGAAUAUAUUCUGUUGUCTT	41	GACAACAGAAUAUUAUCCAT	230
TCCAUGGUUAUACACCAAGTT	42	CUUGGUGUUAUACCAUGGAT	231
TGAUCCAUGGUUAUACACCTT	43	GGUGUUAUACCAUGGAUCAT	232
TAUUGGGAUCCAUGGUUAUATT	44	UAUACCAUGGAUCCCAAUAT	233
TCAUUGGGAUCCAUGGUUAUTT	45	AUACCAUGGAUCCCAAUGAT	234
TACAUUGGGAUCCAUGGUUAATT	46	UACCAUGGAUCCCAAUGUAT	235
TGACAUUGGGAUCCAUGGUTT	47	ACCAUGGAUCCCAAUGUCAT	236
TGACAUUGUGUCAGGUUGCTT	48	GCAACUGACACAAUGUCAT	237
TCACUGGACAUUGUGUCAGTT	49	CUGACACAAUGUCCAGUGAT	238
TACUUGAUUCUGUCACUGGTT	50	CCAGUGACAGAAUCAAGUAT	239
TGAGAAUGAGCCUCGAUAATT	51	UUAUCGAGGCUCAUUCUCAT	240
TCCAUUUGGGUAGUAUUCUTT	52	AGAAUACUACCCAAAUGGAT	241
TCACCAUUUGGGUAGUAUUTT	53	AAUACUACCCAAAUGGUGAT	242
TCCACCAUUUGGGUAGUAUTT	54	AUACUACCCAAAUGGUGGAT	243
TAUAACACCAAGGGCGAAUTT	55	AUUCGCCCUUGGUGUUAUAT	244
TACUGGGAUCCAUGGUUAUATT	56	UAUACCAUGGAUCCCAUAT	245
TCACUGGGAUCCAUGGUUAUTT	57	AUACCAUGGAUCCCAUGAT	246
TACCACCGUGGGAGUUGGTT	58	CACAACUCCACGGUGGUAT	247
TCAAGACUGACAUGUUCUUTT	59	AAGAACAUGUCAGUCUUGAT	248

TGGGAGUUGUGAGGACACUTT	60	AGUGUCCUCACAACUCCAT	249
TUCUCAGGUGGUGCUUGUUTT	61	AACAAGCACCACCUGAGAAT	250
TCACAGGGCUUUUCUCAGGTT	62	CCUGAGAAAAGCCUGUGAT	251
TGAUGCCAGUGUGGUAUCATT	63	UGAUACCACACUGGCAUCAT	252
TUGAUGCCAGUGUGGUAUCTT	64	GAUACCACACUGGCAUCAAT	253
TGACACCUGAUUCUGUUUCTT	65	GAAACAGAAUCAGGUGUCAT	254
TGGACACCUGAUUCUGUUUTT	66	AAACAGAAUCAGGUGUCCAT	255
TCUAGGACACCUGAUUCUGTT	67	CAGAAUCAGGUGUCCUAGAT	256
TAUAAGGGGCGGCCACAGGTT	68	CCUGUGGCAGCCCUUAUAT	257
TAACAAUAAGGGGCGGCCATT	69	UGGCAGCCCUUAUUGUUAT	258
TGUCCGACUAUGCUGGUGUTT	70	ACACCAGCAUAGUCGGACAT	259
TUCUCAGCAUCUGGAUUCCTT	71	GGAAUCCAGAUGCUGAGAAT	260
TCGAAUCUCAGCAUCUGGATT	72	UCCAGAUGCUGAGAUUCGAT	261
TAAGGGCGAAUCUCAGCAUTT	73	AUGCUGAGAUUCGCCUAT	262
TUGACACUGGGAUCCAUGGTT	74	CCAUGGAUCCAGUGUCAAT	263
TCCGUUGGUGCUUCUUCAGTT	75	CUGAAGAAGCACCAACGGAT	264
TCUUGAUUCUGUCACUGGATT	76	UCCAGUGACAGAAUCAAGAT	265
TCACCGUGGGAGUUGUGAGTT	77	CUCACAACUCCACGGUGAT	266
TUCUAGGACACCUGAUUCUTT	78	AGAAUCAGGUGUCCUAGAAT	267
TAGUCUCUAGGACACCUGATT	79	UCAGGUGUCCUAGAGACUAT	268
TCAAUAAGGGGCGGCCACATT	80	UAUAGCCCUUAUUGUUUAUCAT	269
TCUGCGUCUGAGCAUUGUGTT	81	UAUGCCCUUAUUGUUUAUCGAT	270
TACAGGAUCUGGAUUUCGGTT	82	UAUGACACAAUGCUCAGACGCAT	271
TCCGGGGUUUCCUCAGUCTT	83	UAUACACAAUGCUCAGACGCAAT	272
TUGUCCAUAUUGGUAGUAGTT	84	UAUUUAUCGAGGCUCAUUCUCAT	273
TUCUGUCCAUAUUGGUAGUTT	85	UAUGAAACAGAAUCAGGUGUCAT	274
TACUCUGUCCAUAUUGGUATT	86	UAUACACCAGCAUAGUCGGACAT	275
TAACUCUGUCCAUAUUGGUTT	87	UAUUCAGAUUGCUGAGAUUCGAT	276
TGGGCGAAUCUCAGCAUCUTT	88	UAUAUGCUGAGAUUCGCCUAT	277
TAGGGCGAAUCUCAGCAUCTT	89	UAUCCAUGGAUCCAGUGUCAAT	278
TAACACCAAGGGCGAAUCUTT	90	UGUGGCAGCCCUUAUUGAT	279
TAGGACACUUGAUUCUGUCTT	91	CACAAUGCUCAGACGCAGAT	280

TGGACCAAGACUGACAUGUTT	92	CCGAAAUCCAGAUCCUGUAT	281
TGGUCAGGCCACCAUUUGGTT	93	GACUGAGGAAACCCCGGAT	282
TAUCCAUGGUUAUACACCATT	94	CUACUACCAUUAUGGACAAT	283
TGGGAUCCAUGGUUAACATT	95	ACUACCAUUAUGGACAGAAT	284
TUGGACAUUGUGUCAGGUUTT	96	UACCAUUAUGGACAGAGUAT	285
TAUUCUGUCACUGGACAUUTT	97	ACCAUUAUGGACAGAGUUAT	286
TGGUGCUUGUUCAGAAACATT	98	AGAUGCUGAGAUUCGCCAT	287
TGGAGAAUGAGCCUCGAUATT	99	GAUGCUGAGAUUCGCCUAT	288
TGUGGAGAAUGAGCCUCGATT	100	AGAUUCGCCUUGGUGUUAT	289
TCCGUGGGAGUUGUGAGGATT	101	GACAGAAUCAAGUGUCCUAT	290
TGGACCACCGUGGGAGUUGTT	102	ACAUGCAGUCUUGGUCCAT	291
TUGCUUGUUCAGAAGGAGCTT	103	CCAAAUGGUGGCCUGACCAT	292
TCUGAUGCCAGUGUGGUAUTT	104	UGGUGUUUAUACCAUGGAUAT	293
TUAGGACACCGAUUCUGUTT	105	UGUUUAUACCAUGGAUCCAT	294
TCUCUAGGACACCGAUUCTT	106	AACCUGACACAAUGUCCAAT	295
TUCUCUAGGACACCGAUUTT	107	AAUGUCCAGUGACAGAAUAT	296
TGUCUCUAGGACACCGAUUTT	108	UGUUUCUGAACAAGCACCAT	297
TGAGAAUGAGCCUCGAUAACUCUUAU	109	UAUCGAGGCUCAUUCUCCAT	298
TGACACCUGAUUCUGUUUCUGAGUUAU	110	UCGAGGCUCAUUCUCCACAT	299
TCGUUAACAUAAGGGGCUGCCUAU	111	UCCUCACAACUCCCACGGAT	300
TGCGUCUGAGCAUUGUGUCAGGUUAU	112	CAACUCCCACGGUGGUCCAT	301
TUGCGUCUGAGCAUUGUGUCAGGUUAU	113	GCUCCUUCUGAACAAGCAAT	302
TAAGGGCGAAUCUCAGCAUCUGGUUAU	114	AUACCACACUGGCAUCAGAT	303
UUAACAAUAAGGGGCUGCAb	115	ACAGAAUCAGGUGUCCUAAT	304
UGUAUAACAUAAGGGGCAb	116	GAAUCAGGUGUCCUAGAGAT	305
UCGUUAACAUAAGGGGAb	117	AAUCAGGUGUCCUAGAGAAT	306
UGCGUCUGAGCAUUGUGUAb	118	AUCAGGUGUCCUAGAGACAT	307
UUGCGUCUGAGCAUUGUGAb	119	UAUAUAGUUUAUCGAGGCUCAUUC UCA	308
UCAGGAUCUGGAUUUCGGAb	120	UAUAUCAGAAACAGAAUCAGGUG UCA	309

UUGCAUCUGAGCAUCGUGAb	121	UAUAUCAGCCCCUUAUUGUUAUA CGA	310
UCGACUAUGCUGGUGUGGAb	122	UAUAUCUGACACAAUGCUCAGAC GCA	311
UUUUCUGGGGUCCGACUAAb	123	UAUAUUGACACAAUGCUCAGACG CAA	312
UGCGAAUCUCAGCAUCUGAb	124	UAUAUAGAUGCUGAGAUUCGCCC UUA	313
UUGCAAGGACACUUGAUUAb	125	GCAGCCCCUUAUUGUUA	314
UAAUGAGCCUCGAUAACUAb	126	GCCCCUUAUUGUUAUACA	315
UGAAUGAGCCUCGAUAACAb	127	CCCCUUAUUGUUAUACGA	316
UGACAUUGUGUCAGGUUGAb	128	ACACAAUGCUCAGACGCA	317
UGAGAAUGAGCCUCGAUAAb	129	CACAAUGCUCAGACGCAA	318
UCCAUUUGGGUAGUAUUCAb	130	CCGAAAUCCAGAUCCUGA	319
UCACCAUUUGGGUAGUAUAb	131	CACGAUGCUCAGAUGCAA	320
UGACACCUGAUUCUGUUAb	132	CCACACCAGCAUAGUCGA	321
UGGACACCUGAUUCUGUUAb	133	UAGUCGGACCCAGAAAA	322
UUAACAUAAGGGGCUGAbAb	134	CAGAUUGCUGAGAUUCGCA	323
UGUAUAACAUAAGGGGAbAb	135	AAUCAAGUGUCCUUGCAA	324
UCGUUAACAUAAGGGAbAb	136	AGUUAUCGAGGCUCAUUA	325
UGCGUCUGAGCAUUGUGAbAb	137	GUUAUCGAGGCUCAUUA	326
UUGCGUCUGAGCAUUGUAbAb	138	CAACCUGACACAAUGUCA	327
UCAGGAUCUGGAUUUCGAbAb	139	UAUCGAGGCUCAUUCUCA	328
UUGCAUCUGAGCAUCGUAbAb	140	GAAUACUACCCAAAUGGA	329
UCGACUAUGCUGGUGUGAbAb	141	AUACUACCCAAAUGGUGA	330
UUUUCUGGGGUCCGACUAbAb	142	AAACAGAAUCAGGUGUCA	331
UGCGAAUCUCAGCAUCUAbAb	143	AACAGAAUCAGGUGUCCA	332
UUGCAAGGACACUUGAUAbAb	144	CAGCCCCUUAUUGUUA	333
UAAUGAGCCUCGAUAACAbAb	145	CCCCUUAUUGUUAUACA	334
UGAAUGAGCCUCGAUAAAbAb	146	CCCUUAUUGUUAUACGA	335
UGACAUUGUGUCAGGUUAbAb	147	CACAAUGCUCAGACGCA	336
UGAGAAUGAGCCUCGAUAbAb	148	ACAAUGCUCAGACGCAA	337

UCCAUUUGGGUAGUAUAbAb	149	CGAAUCCAGAUCCUGA	338
UCACCAUUUGGGUAGUAAbAb	150	ACGAUGCUCAGAUGCAA	339
UGACACCUAGAUUCUGUAbAb	151	CACACCAGCAUAGUCGA	340
UGGACACCUAGAUUCUGUAbAb	152	AGUCGGACCCAGAAAA	341
UGAGAAUGAGCCUCGAUAACUCUUAU	153	AGAUGCUGAGAUUCGCA	342
UGACACCUAGAUUCUGUUCUGAGUAU	154	AUCAAGUGUCCUUGCAA	343
UGAGAAUGAGCCUCGAUAACUCTUAU	155	GUUAUCGAGGCUCAUUA	344
UCGUUAACAUAAGGGGCUGCCUAU	156	UUAUCGAGGCUCAUUCA	345
UGAGAAUGAGCCUCGAUAATT	157	AACUGACACAAUGUCA	346
UCGUUAACAUAAGGGGCUGCCUAU	158	AUCGAGGCUCAUUCUCA	347
UGAGAAUGAGCCUCGATAbAb	159	AAUACUACCCAAAUGGA	348
UGACACCUAGAUUCUGTTAbAb	160	UACUACCCAAAUGGUGA	349
UCGUUAACAUAAGGGGCUGAUU	161	AACAGAAUCAGGUGUCA	350
UCGUUAACAUAAGGGGCUGCUU	162	ACAGAAUCAGGUGUCCA	351
UGAGAAUGAGCCUCGAUAACUCUU	163	UAUAUCAGCGCCUUAUUGUUAUA CGA	352
UCGUUAACAUAAGGGGCUU	164	ATCGAGGCUCAUUCUCA	353
UGUAUAACAUAAGGGG	165	UCAGCCCCUUAUUGUUAUACGAU UAb	354
UCGUUAACAUAAGGG	166	UCAGCCCCUUAUUGUUAUACGAA b	355
UGAGAAUGAGCCUCGAT	167	UAGUUAUCGAGGCUCAUUCUCAU UAb	356
UGACACCUAGAUUCUGTT	168	AbGCCCCUUAUUGUUAUACGAUU Ab	357
TUCGUUAACAUAAGGGGCUGCCUA	169	AUAUCAGCCCCUUAUUGUUAUAC GAT	358
UAUCGUUAACAUAAGGGGCUGCCU	170	UAUCAGCCCCUUAUUGUUAUACG AUT	359
TCCGUUAACAUAAGGGGCUGCCUA	171	AUAUAGUUAUCGAGGCUCAUUCU CAT	360

CUCCGUUAACAAUAAGGGGCUGCCU	172	UAUAGUUUUCGAGGCUCAUUCUC AUT	361
TUGAGAAUGAGCCUCGAUAACUCUUA	173	AbUUUUCGAGGCUCAUUCUCAUU Ab	362
UAUGAGAAUGAGCCUCGAUAACUCUU	174	UAUAUAAUUUUCGAGGCUCAUUC UCAAb	363
TGGAGAAUGAGCCUCGAUAACUCUUA	175	GGCAGCCCCUUAUUGUUUAUACGA TT	364
GUGGAGAAUGAGCCUCGAUAACUCUU	176	GGCAGCCCCUUAUUGUUUAUACGA UUT	365
UGAGAAUGAGCCUCGAUAAUU	177	CAGCCCCUUAUUGUUUAUACGATTT T	366
TCGUUAACAAUAAGGGGCUU	178	GCGAUAGUUUUCGAGGCUCAUUC UCA	367
UGAGAAUGAGCCUCGAUAAUUUAUA	179	UGAAUAGUUUUCGAGGCUCAUUC UCA	368
UCGUUAACAAUAAGGGGCUGCC	180	AUCGUAGUUUUCGAGGCUCAUUC UCA	369
TUCGUUAACAAUAAGGGGCUGCC	181	UAUAAAGUUUUCGAGGCUCAUUC UCA	370
TUCGUUAACAAUAAGGGGCUG	182	AGCCCCUUAUUGUUUAUACGAAb	371
UGAGAAUGAGCCUCGAUAACUAUCGC	183	AAGCCCCUUAUUGUUUAUACGAAb	372
UGAGAAUGAGCCUCGAUAACUAUUCA	184	GCAGCCCCUUAUUGUUUAUACGAA b	373
UGAGAAUGAGCCUCGAUAACUACGAU	185	UAUAUAGUUUUCGAGGCUCAUUC UCAAb	374
UCGUUAACAAUAAGGGGCGU	186	ACGCCCCUUAUUGUUUAUACGAAb	375
UCGUUAACAAUAAGGGGCUGCCU	187	GCCCCUUAUUGUUUAUACGAUUAAb	376
UCGUUAACAAUAAGGGGCUG	188	AGCCCCUUAUUGUUUAUACGAUUA b	377
TCGUUAACAAUAAGGGGCUGCUU	189	AAGCCCCUUAUUGUUUAUACGAUU Ab	378

TCGUUAUACAAUAAGGGGC	1242	UAUCAGCCCCUUAUUGUUAUACG A	379
UCGUUAUACAAUAAGGGG	1244	UAGCAGCCCCUUAUUGUUAUACG A	380
UCGUUAUACAAUAAGGG	1246	GCAGCCCCUUAUUGUUAUACGA	381
TGAGAAUGAGCCUCGAUAA	1248	AUAAGAGUUAUCGAGGCUCAUUC UCA	382
UGAGAAUGAGCCUCGAUA	1250	AUAGGCAGCCCCUUAUUGUUAUA CGA	383
UGAGAAUGAGCCUCGAU	1252	CAGCCCCUUAUUGUUAUACGA	384
UGUAUAACAAUAAGGGG	1254	UAUAUCAGCCCCTUAUUGUUAUA CGA	385
CGUAUAACAAUAAGGGGC	1280	AbGCCCTUAUUGUUAUACGAUU Ab	1241
GAGAAUGAGCCUCGAUAA	1281	GCCCCUUAUUGUUAUACGA	1243
UCGUUAUACAAUAAGGGGC	1282	CCCCUUAUUGUUAUACGA	1245
UGAGAAUGAGCCUCGAUAA	1283	CCCUUAUUGUUAUACGA	1247
		UUAUCGAGGCUCAUUCUCA	1249
		UAUCGAGGCUCAUUCUCA	1251
		AUCGAGGCUCAUUCUCA	1253
		CCCCUUAUUGUUAUACA	1255
		UUAUCGAGGCUCAUUCUCA	1258
		GCCCCUUAUUGUUAUACGA	1259
		ACAGCCCCUUAUUGUUAUACGA	1260
		AAAGCCCCUUAUUGUUAUACGA	1261
		GCCCCUUAUUGUUAUACG	1284
		UUAUCGAGGCUCAUUCUC	1285

Ab = нуклеотид с удаленным азотистым основанием.

Описанные в данном документе агенты РНКи ЛПА образуются путем гибридизации антисмысловой цепи со смысловой цепью. Смысловую цепь, содержащую последовательность, приведенную в табл. 1 или табл.2В, можно гибридизировать с любой антисмысловой последовательностью, содержащей последовательность, приведенную в табл. 1 или табл.2А, при условии, что две последовательности имеют область по меньшей мере 90% комплементарности на протяжении непрерывной последовательности из 16, 17, 18, 19, 20 или 21 нуклеотида.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловая цепь агента РНКи ЛПА содержит нуклеотидную последовательность любой из последовательностей в табл. 1. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловая цепь агента РНКи ЛПА содержит последовательность из нуклеотидов 1-17, 2-17, 1-18, 2-18, 1-19, 2-19, 1-20, 2-20, 1-21, 2-21, 1-22, 2-22, 1-23, 2-23, 1-24, 2-24, 1-25, 2-25, 1-26 или 2-26 любой из последовательностей в табл. 1. В некоторых вариантах реализации изобретения смысловая цепь агента РНКи ЛПА содержит нуклеотидную последовательность любой из последовательностей в табл. 1. В некоторых вариантах реализации изобретения смысловая цепь агента РНКи ЛПА содержит последовательность из нуклеотидов 1-17, 2-17, 1-18, 2-18, 1-19, 2-19, 1-20, 2-20, 1-21, 2-21, 1-22, 2-22, 1-23, 2-23, 1-24, 2-24, 1-25, 2-25, 1-26 или 2-26 любой из последовательностей в табл. 1.

В некоторых вариантах реализации изобретения смысловая и антисмысловая цепи описанных в

данном документе агентов РНКи содержат одинаковое число нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения смысловая и антисмысловая цепи описанных в данном документе агентов РНКи содержат разное число нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения 5' конец смысловой цепи и 3' конец антисмысловой цепи агента РНКи образуют тупой конец. В некоторых вариантах реализации изобретения 3' конец смысловой цепи и 5' конец антисмысловой цепи агента РНКи образуют тупой конец. В некоторых вариантах реализации изобретения оба конца агента РНКи образуют тупые концы. В некоторых вариантах реализации изобретения ни один конец агента РНКи не имеет тупой конец. В контексте данного документа тупой конец относится к концу двухцепочечного агента РНКи, в котором концевые нуклеотиды двух гибридизированных цепей являются комплементарными (образуют комплементарную пару оснований). В некоторых вариантах реализации изобретения 5' конец смысловой цепи и 3' конец антисмысловой цепи агента РНКи образуют расщепленный конец. В некоторых вариантах реализации изобретения 3' конец смысловой цепи и 5' конец антисмысловой цепи агента РНКи образуют расщепленный конец. В некоторых вариантах реализации изобретения оба конца агента РНКи образуют расщепленные концы. В некоторых вариантах реализации изобретения ни один конец агента РНКи не имеет расщепленный конец. В контексте данного документа расщепленный конец относится к концу двухцепочечного агента РНКи, в котором концевые нуклеотиды двух гибридизированных цепей образуют пару (т. е. не образуют выступ ("липкий" конец)), но не являются комплементарными (т. е. образуют некомплементарную пару). В контексте данного документа выступ ("липкий" конец) представляет собой участок из одного или более неспаренных нуклеотидов в конце одной цепи двухцепочечного агента РНКи. Неспаренные нуклеотиды могут находиться в смысловой цепи или в антисмысловой цепи, создавая 3' или 5' выступы ("липкие" концы). В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи содержит: тупой конец и расщепленный конец, тупой конец и 5' выступающий ("липкий") конец, тупой конец и 3' выступающий ("липкий") конец, расщепленный конец и 5' выступающий ("липкий") конец, расщепленный конец и 3' выступающий ("липкий") конец, два 5' выступающих ("липких") конца, два 3' выступающих ("липких") конца, 5' выступающий ("липкий") конец и 3' выступающий ("липкий") конец, два расщепленных конца или два тупых конца.

Нуклеотидное основание (или нуклеосоединение) представляет собой гетероциклическое пиримидиновое или пуриновое соединение, которое является составляющим элементом всех нуклеиновых кислот и включает аденин (А), гуанин (G), цитозин (С), тимин (Т) и урацил (U). В контексте данного документа термин "нуклеотид" может включать модифицированный нуклеотид или миметик нуклеотида, участок с удаленным основанием (Ab или X) или суррогатный заместительный компонент.

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА готовят или предоставляют в виде соли, смешанной соли или свободной кислоты.

Модифицированные нуклеотиды

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит один или более модифицированных нуклеотидов. В контексте данного документа "модифицированный нуклеотид" представляет собой нуклеотид, отличный от рибонуклеотида (2'-гидроксил нуклеотид). В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% нуклеотидов модифицированы. Модифицированные нуклеотиды включают, но не ограничиваются этим, дезоксинуклеотиды, нуклеотидные миметики, нуклеотиды с удаленным основанием (представленные в данном документе как X, Ab), 2'-модифицированные нуклеотиды, нуклеотиды, содержащие 3'-3' связи (инвертированные) (представленные в данном документе как invdN, invN, invn, invX, invAb), нуклеотиды, содержащие неприродные основания, мостиковые нуклеотиды, пептидные нуклеиновые кислоты (ПНК), 2',3'-секо нуклеотидные миметики (открытые аналоги нуклеосоединений, представленные в данном документе как NUNA или NUNA), закрытые нуклеотиды (представленные в данном документе как NLNA или NLNA), 3'-O-метокси (с 2' межнуклеозидной связью) нуклеотиды (представленные в данном документе как 3'-OMe), 2'-F-арабино нуклеотиды (представленные в данном документе как NfANA или Nf_{ANA}), 5'-Me,2'-фтор нуклеотиды (представленные в данном документе как 5Me-Nf), морфолино-нуклеотиды, винилфосфонатные дезоксирибонуклеотиды (представленные в данном документе как vpdN), винилфосфонат-содержащие нуклеотиды и циклопропилфосфонат-содержащие нуклеотиды (сPrpN). 2'-модифицированные нуклеотиды (т. е. нуклеотид с группой, отличной от гидроксильной группы в 2' позиции пятичленного сахарного кольца) включают, но не ограничиваются этим, 2'-O-метил нуклеотиды (представленные в данном документе нижним индексом "n" в нуклеотидной последовательности), 2'-дезоксидефтор нуклеотиды (представленные в данном документе как Nf, также представленные в данном документе как 2'-фтор нуклеотиды), 2'-дезоксидефтор нуклеотиды (представленные в данном документе как dN), 2'-метоксиэтил (2'-O-2-метоксилэтил) нуклеотиды (представленные в данном документе как NM или 2'-MOE), 2'-амино нуклеотиды и 2'-алкил нуклеотиды. Не обязательно, чтобы все позиции в заданном соединении были однородно модифицированы. И наоборот, в один агент РНКи ЛПА или даже в один его нуклеотид может быть внесено более одной модификации. Смысловые цепи и антисмысловые цепи агента РНКи ЛПА можно синтезировать и/или модифицировать известными в данной области техники способами. Модификация в одном нуклеотиде не зависит от модификации в другом нуклеотиде.

Модифицированные нуклеотиды также включают нуклеотиды, имеющие модифицированные нуклеосахары. Модифицированные нуклеосахары включают, но не ограничиваются этим, синтетические и природные нуклеосахары, 5-замещенные пиримидины, 6-азапиримидины и N-2, N-6 и O-6 замещенные пурины, включая 2-аминопропиладенин, 5-пропинилурацил и 5-пропинилцитозин, 5-метилцитозин (5-me-C), 5-гидроксиметил цитозин, ксантин, гипоксантин, 2-аминоаденин, 6-метильные и другие алкильные производные аденина и гуанина, 2-пропильные и другие алкильные производные аденина и гуанина, 2-тиоурацил, 2-тиотимин и 2-тиоцитозин, 5-галоурацил и цитозин, 5-пропинил урацил и цитозин, 6-азоурацил, -цитозин и -тимин, 5-урацил (псевдоурацил), 4-тиоурацил, 8-гало, 8-амино, 8-тиол, 8-тиоалкил, 8- гидроксил и другие 8-замещенные аденины и гуанины, 5-гало, 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.

Модифицированные межнуклеозидные связи

В некоторых вариантах реализации изобретения один или более нуклеотидов агента РНКи ЛПА связаны нестандартными связями или остовами (т. е. модифицированными межнуклеозидными связями или модифицированными остовами). В некоторых вариантах реализации изобретения модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой не содержащую фосфат ковалентную межнуклеозидную связь. Модифицированные межнуклеозидные связи или остовы включают, но не ограничиваются этим, 5'-тиофосфатную группу (представленную в данном документе нижним индексом "s" перед нуклеотидом, как в sN, sn, sNf или sdN), хиральные тиофосфаты, тиофосфат, дитиофосфаты, фосфотриэфиры, аминоалкил-фосфотриэфиры, металльные и другие алкильные фосфонаты, включая 3'-алкиленфосфонаты и хиральные фосфонаты, фосфинаты, фосфорамидаты, включая 3'-аминофосфорамидаты и аминоалкил-фосфорамидаты, тиофосфорамидаты, тиоалкилфосфонаты, тиоалкилфосфотриэфиры, морфолиновые связи и боранофосфаты, имеющие нормальные 3'-5' связи, их 2'-5' связанные аналоги и соединения, имеющие инвертированную полярность, когда смежные пары нуклеозидных единиц связаны 3'-5' с 5'-3' или 2'-5' с 5'-2'. В других вариантах реализации изобретения в модифицированной межнуклеозидной связи или остове отсутствует атом фосфора. Модифицированные межнуклеозидные связи, в которых отсутствует атом фосфора, включают, но не ограничиваются этим, короткоцепочечные алкильные или циклоалкильные связи между сахарами, смешанные гетероатомные и алкильные или циклоалкильные связи между сахарами или одну или более короткоцепочечных гетероатомных или гетероциклических связей между сахарами. В некоторых вариантах реализации изобретения модифицированные межнуклеозидные остовы включают, но не ограничиваются этим, силоксановые остовы, сульфидные, сульфоксидные и сульфоновые остовы; формацетильные и тиоформацетильные остовы, метиленформацетильные и тиоформацетильные остовы, алкеноносущие остовы, сульфаматные остовы, метиленимино- и метиленингидразино-остовы, сульфонатные и сульфонамидные остовы, амидные остовы; и другие, имеющие смешанные N, O, S и CH₂ составляющие части.

В некоторых вариантах реализации изобретения смысловая цепь агента РНКи ЛПА может содержать 1, 2, 3, 4 тиофосфатные связи, антисмысловая цепь агента РНКи ЛПА может содержать 1, 2, 3 или 4 тиофосфатные связи или как смысловая цепь, так и антисмысловая цепь могут независимо содержать 1, 2, 3 или 4 тиофосфатные связи.

В некоторых вариантах реализации изобретения смысловая цепь агента РНКи ЛПА содержит две тиофосфатные межнуклеозидные связи. В некоторых вариантах реализации изобретения две тиофосфатные межнуклеозидные связи находятся между нуклеотидами в позициях 1-3 от 3' конца смысловой цепи. В некоторых вариантах реализации изобретения две тиофосфатные межнуклеозидные связи находятся между нуклеотидами в позициях 1-3, 2-4, 3-5, 4-6, 4-5 или 6-8 от 5' конца смысловой цепи. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловая цепь агента РНКи ЛПА содержит четыре тиофосфатные межнуклеозидные связи. В некоторых вариантах реализации изобретения четыре тиофосфатные межнуклеозидные связи находятся между нуклеотидами в позициях 1-3 от 5' конца смысловой цепи и между нуклеотидами в позициях 19-21, 20-22, 21-23, 22-24, 23-25 или 24-26 от 5' конца. В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит две тиофосфатные межнуклеозидные связи в смысловой цепи и четыре тиофосфатные межнуклеозидные связи в антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит один или более модифицированных нуклеотидов и одну или более модифицированных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах реализации изобретения 2'-модифицированный нуклеотид скомбинирован с модифицированной межнуклеозидной связью.

Агенты РНКи ЛПА, имеющие модифицированные нуклеотиды

Примеры антисмысловых цепей, содержащих модифицированные нуклеотиды, приведены в табл. 2А. Примеры смысловых цепей, содержащих модифицированные нуклеотиды, приведены в табл. 2В. В табл. 2А и 2В использованы следующие сокращения для обозначений модифицированных нуклеотидов:

N	= 2'-ОН (немодифицированный) рибонуклеотид (заглавная буква без указания f или d)
n	= 2'-ОМе-модифицированный нуклеотид
Nf	= 2'-фтор-модифицированный нуклеотид
dN	= 2'-дезоксинуклеотиды
N _{UNA}	= 2',3'-секо нуклеотидные миметики (открытые аналоги нуклеоснований)
N _{LNA}	= закрытый нуклеотид
Nf _{ANA}	= 2'-F-арабино-нуклеотид
NM	= 2'-метоксиэтил-нуклеотид
Ab	= рибоза с удаленным азотистым основанием
(invdN)	= инвертированный дезоксирибонуклеотид (3'-3' связанный нуклеотид)
(invAb)	= инвертированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием
(invn)	= инвертированный 2'-ОМе-нуклеотид
s	= нуклеотид с тиофосфатной связью
p	= фосфат
vpdN	= винилфосфонатный дезоксирибонуклеотид
(3'OMen)	= 3'-ОМе-нуклеотид
(5Me-Nf)	= 5'-Me, 2'-фтор-нуклеотид
cPrp	= циклопропилфосфонат
epTcPr	= смотрите Таблицу 4
epTM	= смотрите Таблицу 4

Кроме того, в табл.2А и 2В перечислены следующие нацеливающие группы и связующие группы: (Alk-PEG5-C6), (C11-PEG3-NAG3), (C12), (C6-PEG4-NAG3), (C6-SS-Alk-Me), (Chol-TEG), (Dy540), (NAG13), (NAG18), (NAG24), (NAG25), (NAG26), (NAG27), (NAG28), (NAG29), (NAG30), (NAG31), (NAG32), (NAG33), (NAG34), (NAG35), (NAG36), (NAG37), (NAG4), (PAZ), (Sp18), (Стерил), (Alk-SMPT-C6). Каждая смысловая цепь и/или антисмысловая цепь может содержать любую из вышеуказанных нацеливающих групп или связующих групп, а также другие нацеливающие или связующие группы, конъюгированные с 5' и/или 3' концом последовательности. Химические структуры этих групп приведены в табл.4.

Таблица 2А. Антисмысловые цепи агента РНКи ЛП А, имеющие модифицированные нуклеотиды

ID антисмысловой цепи	Последовательность антисмысловой цепи 5' → 3'	SEQ SEQ	
		ID NO.	ID NO.
AM01240-AS	dTCfgGfcAfgUfcCfcUfuCfuGfcGfudTsdT	386	1
AM01241-AS	dTGfuAfgCfaCfuCfcUfgCfaCfcCfcdTsdT	387	2
AM01242-AS	dTAfaUfaAfgGfgGfcUfgCfcAfcAfgdTsdT	388	3
AM01243-AS	dTUfaAfcAfaUfaAfgGfgGfcUfgCfcdTsdT	389	4
AM01244-AS	dTGfuAfuAfaCfaAfuAfaGfgGfgCfudTsdT	390	5

AM01245-AS	dTCfgUfaUfaAfcAfaUfaAfgGfgGfcdTsdT	391	6
AM01246-AS	dTCfgUfcUfgAfgCfaUfuGfuGfuCfadTsdT	392	7
AM01247-AS	dTGfcGfuCfuGfaGfcAfuUfgUfgUfcdTsdT	393	8
AM01248-AS	dTUfgCfgUfcUfgAfgCfaUfuGfuGfudTsdT	394	9
AM01249-AS	dTUfcUfgCfgUfcUfgAfgCfaUfuGfudTsdT	395	10
AM01250-AS	dTGfgAfuCfuGfgAfuUfuCfgGfcAfgdTsdT	396	11
AM01251-AS	dTCfaGfgAfuCfuGfgAfuUfuCfgGfcdTsdT	397	12
AM01252-AS	dTCfaUfcUfgAfgCfaUfcGfuGfuCfadTsdT	398	13
AM01253-AS	dTGfcAfuCfuGfaGfcAfuCfuUfgUfcdTsdT	399	14
AM01254-AS	dTUfgCfaUfcUfgAfgCfaUfcGfuGfudTsdT	400	15
AM01255-AS	dTUfcUfgCfaUfcUfgAfgCfaUfcGfudTsdT	401	16
AM01256-AS	dTAfaAfgCfcUfcUfaGfgCfuUfgGfadTsdT	402	17
AM01257-AS	dTGfuAfcCfcCfuGfgGfgUfuUfcCfudTsdT	403	18
AM01258-AS	dTUfgUfaCfcCfcGfgGfgGfuUfuCfcdTsdT	404	19
AM01259-AS	dTCfuGfuAfcCfcCfuGfgGfgUfuUfcdTsdT	405	20
AM01260-AS	dTUfcCfaUfaAfuGfgUfaGfuAfgCfadTsdT	406	21
AM01261-AS	dTGfuCfcAfuAfaUfgGfuAfgUfaGfcdTsdT	407	22
AM01262-AS	dTCfuCfuGfuCfcAfuAfaUfgGfuAfgdTsdT	408	23
AM01263-AS	dTCfgAfcUfaUfgCfuGfgUfgUfgGfudTsdT	409	24
AM01264-AS	dTCfcGfaCfuAfuGfcUfgGfuGfuGfgdTsdT	410	25
AM01265-AS	dTUfcCfgAfcUfaUfgCfuGfgUfgUfgdTsdT	411	26
AM01266-AS	dTGfgUfcCfgAfcUfaUfgCfuGfgUfgdTsdT	412	27
AM01267-AS	dTUfuUfcUfgGfgGfuCfcGfaCfuAfudTsdT	413	28
AM01268-AS	dTUfuUfuCfuGfgGfgUfcCfuAfcUfadTsdT	414	29
AM01269-AS	dTGfcGfaAfuCfuCfaGfcAfuCfuGfgdTsdT	415	30
AM01270-AS	dTCfcAfaGfgGfcGfaAfuCfuCfaGfcdTsdT	416	31
AM01271-AS	dTAfcCfaAfgGfgCfuAfuUfcUfcAfgdTsdT	417	32
AM01272-AS	dTCfaCfcAfaGfgGfcGfaAfuCfuCfadTsdT	418	33
AM01273-AS	dTAfcAfcCfaAfgGfgCfuAfuUfcUfcdTsdT	419	34
AM01274-AS	dTCfcUfgAfcAfcUfgGfgAfuCfcAfudTsdT	420	35
AM01275-AS	dTUfgCfaAfgGfaCfaCfuUfgAfuUfcdTsdT	421	36
AM01276-AS	dTUfuGfcAfaGfgAfcAfcUfuGfaUfudTsdT	422	37

AM01277-AS	dTUfuGfcUfcCfgUfuGfgUfgCfuUfcdTsdT	423	38
AM01278-AS	dTAfaUfgAfgCfcUfcGfaUfaAfcUfcdTsdT	424	39
AM01279-AS	dTGfaAfuGfaGfcCfuCfgAfuAfaCfudTsdT	425	40
AM01280-AS	dTGfgAfuAfaUfaUfuCfuGfuUfgUfcdTsdT	426	41
AM01281-AS	dTCfaFuGfgUfaUfaAfcAfcCfaAfgdTsdT	427	42
AM01282-AS	dTGfaUfcCfaUfgGfuAfuAfaCfaCfcdTsdT	428	43
AM01283-AS	dTAfuUfgGfgAfuCfaAfuGfgUfaUfadTsdT	429	44
AM01284-AS	dTCfaUfuGfgGfaUfcCfaUfgGfuAfudTsdT	430	45
AM01285-AS	dTAfcAfuUfgGfgAfuCfaAfuGfgUfadTsdT	431	46
AM01286-AS	dTGfaCfaUfuGfgGfaUfcCfaUfgGfudTsdT	432	47
AM01287-AS	dTGfaCfaUfuGfuGfuCfaGfgUfuGfcdTsdT	433	48
AM01288-AS	dTCfaCfuGfgAfcAfuUfgUfgUfcAfgdTsdT	434	49
AM01289-AS	dTAfcUfuGfaUfuCfuGfuCfaCfuGfgdTsdT	435	50
AM01290-AS	dTGfaGfaAfuGfaGfcCfuCfgAfuAfadTsdT	436	51
AM01291-AS	dTCfaAfuUfuGfgGfuAfgUfaUfuCfudTsdT	437	52
AM01292-AS	dTCfaCfaAfuUfuGfgGfuAfgUfaUfudTsdT	438	53
AM01293-AS	dTCfaAfcCfaUfuUfgGfgUfaGfuAfudTsdT	439	54
AM01294-AS	dTAfuAfaCfaCfaAfaGfgGfgGfaAfudTsdT	440	55
AM01295-AS	dTAfcUfgGfgAfuCfaAfuGfgUfaUfadTsdT	441	56
AM01296-AS	dTCfaCfuGfgGfaUfcCfaUfgGfuAfudTsdT	442	57
AM01297-AS	dTAfcCfaCfcGfuGfgGfaGfuUfgUfgdTsdT	443	58
AM01298-AS	dTCfaAfgAfcUfgAfcAfuGfuUfcUfudTsdT	444	59
AM01299-AS	dTGfgGfaGfuUfgUfgAfgGfaCfaCfudTsdT	445	60
AM01300-AS	dTUfcUfcAfgGfuGfgUfgCfuUfgUfudTsdT	446	61
AM01301-AS	dTCfaCfaGfgGfcUfuUfuCfuCfaGfgdTsdT	447	62
AM01302-AS	dTGfaUfgCfcAfgUfgUfgGfuAfuCfadTsdT	448	63
AM01303-AS	dTUfgAfuGfcCfaGfuGfuGfgUfaUfcdTsdT	449	64
AM01304-AS	dTGfaCfaCfcUfgAfuUfcUfgUfuUfcdTsdT	450	65
AM01305-AS	dTGfgAfcAfcCfuGfaUfuCfuGfuUfudTsdT	451	66
AM01306-AS	dTCfuAfgGfaCfaCfcUfgAfuUfcUfgdTsdT	452	67
AM01796-AS	dTAfuAfaGfgGfgCfuGfcCfaCfaGfgdTsdT	453	68
AM01798-AS	dTAfaCfaAfuAfaGfgGfgCfuGfcCfadTsdT	454	69

AM01800-AS	dTGfuCfcGfaCfuAfuGfcUfgGfuGfudTsdT	455	70
AM01802-AS	dTUfcUfcAfgCfaUfcUfgGfaUfuCfcdTsdT	456	71
AM01804-AS	dTCfgAfaUfcUfcAfgCfaUfcUfgGfadTsdT	457	72
AM01806-AS	dTAfaGfgGfcGfaAfuCfuCfaGfcAfudTsdT	458	73
AM01808-AS	dTUfgAfcAfcUfgGfgAfuCfcAfuGfgdTsdT	459	74
AM01810-AS	dTCfcGfuUfgGfuGfcUfuCfuUfcAfgdTsdT	460	75
AM01812-AS	dTCfuUfgAfuUfcUfgUfcAfcUfgGfadTsdT	461	76
AM01814-AS	dTCfaCfcGfuGfgGfaGfuUfgUfgAfgdTsdT	462	77
AM01816-AS	dTUfcUfaGfgAfcAfcCfuGfaUfuCfudTsdT	463	78
AM01818-AS	dTAfgUfcUfcUfaGfgAfcAfcCfuGfadTsdT	464	79
AM02003-AS	dTGfuAfuAfaCfaAfuuaGfgGfgCfudTsdT	465	5
AM02004-AS	dTGfuAfuA _{UNAA} CfaAfuuaGfgGfgCfudTsdT	466	5
AM02005-AS	dTGfuAfuA _{UNA} CfaAfuuaGfgGfgCfudTsdT	467	5
AM02007-AS	dTCfgUfaUfaAfcAfaUafgGfgGfcdTsdT	468	6
AM02008-AS	dTCfgUfaU _{UNAA} AfcAfaUafgGfgGfcdTsdT	469	6
AM02009-AS	dTCfgUfaU _{UNA} AfcAfaUafgGfgGfcdTsdT	470	6
AM02011-AS	dTGfcGfuCfuGfaGfcUfuUfgUfcdTsdT	471	8
AM02012-AS	dTGfcGfuC _{UNA} GfaGfcUfuUfgUfcdTsdT	472	8
AM02013-AS	dTGfcGfuC _{UNA} GfaGfcUfuUfgUfcdTsdT	473	8
AM02015-AS	dTUfgCfcUfcUfgAfgcaUfuGfuGfudTsdT	474	9
AM02016-AS	dTUfgCfcU _{UNAC} UfgAfgcaUfuGfuGfudTsdT	475	9
AM02017-AS	dTUfgCfcU _{UNA} UfgAfgcaUfuGfuGfudTsdT	476	9
AM02019-AS	dTGfaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfadTsdT	477	51
AM02020-AS	dTGfaGfaA _{UNAA} GfaGfccuCfgAfuAfadTsdT	478	51
AM02021-AS	dTGfaGfaA _{UNA} GfaGfccuCfgAfuAfadTsdT	479	51
AM02023-AS	dTGfaCfaCfcUfgAfuucUfgUfuUfcdTsdT	480	65
AM02024-AS	dTGfaCfaC _{UNAC} UfgAfuucUfgUfuUfcdTsdT	481	65
AM02025-AS	dTGfaCfaC _{UNA} UfgAfuucUfgUfuUfcdTsdT	482	65
AM02027-AS	dTGfuCfcGfaCfuAfuGfcUfgGfuGfudTsdT	483	70
AM02028-AS	dTGfuCfcG _{UNAA} CfuAfuGfcUfgGfuGfudTsdT	484	70
AM02029-AS	dTGfuCfcG _{UNA} CfuAfuGfcUfgGfuGfudTsdT	485	70
AM02031-AS	dTCfgAfaUfcUfcAfgcaUfcUfgGfadTsdT	486	72

AM02032-AS	dTCfgAfaU _{UNAC} UfcAfgcaUfcUfgGfadTsdT	487	72
AM02033-AS	dTCfgAfaUfc _{UNA} UfcAfgcaUfcUfgGfadTsdT	488	72
AM02035-AS	dTAfaGfgGfcGfaAfucuCfaGfcAfudTsdT	489	73
AM02036-AS	dTAfaGfgG _{UNAC} GfaAfucuCfaGfcAfudTsdT	490	73
AM02037-AS	dTAfaGfgGf _{UNA} GfaAfucuCfaGfcAfudTsdT	491	73
AM02039-AS	dTUfgAfcAfcUfgGfgauCfcAfuGfgdTsdT	492	74
AM02040-AS	dTUfgAfcA _{UNAC} UfgGfgauCfcAfuGfgdTsdT	493	74
AM02041-AS	dTUfgAfcAfc _{UNA} UfgGfgauCfcAfuGfgdTsdT	494	74
AM02240-AS	dTCfaAfuAfaGfgGfgcuGfcCfaCfadTsdT	495	80
AM02241-AS	dTCfuGfcGfuCfuGfagcAfuUfgUfgdTsdT	496	81
AM02242-AS	dTAfcAfgGfaUfcUfggaUfuUfcGfgdTsdT	497	82
AM02243-AS	dTCfcGfgGfgGfuUfuccUfcAfgUfcdTsdT	498	83
AM02244-AS	dTUfgUfcCfaUfaAfuggUfaGfuAfgdTsdT	499	84
AM02245-AS	dTUfcUfgUfcCfaUfaauGfgUfaGfudTsdT	500	85
AM02246-AS	dTAfcUfcUfgUfcCfaUfaGfgUfadTsdT	501	86
AM02247-AS	dTAfaCfuCfuGfuCfcaUfaUfgGfudTsdT	502	87
AM02248-AS	dTGfgGfcGfaAfuCfucaGfcAfuCfudTsdT	503	88
AM02249-AS	dTAfgGfgCfgAfaUfcucAfgCfaUfcdTsdT	504	89
AM02250-AS	dTAfaCfaCfcAfaGfggcGfaAfuCfudTsdT	505	90
AM02251-AS	dTAfgGfaCfaCfuUfgauUfcUfgUfcdTsdT	506	91
AM02252-AS	dTGfgAfcCfaAfgAfcugAfcAfuGfudTsdT	507	92
AM02253-AS	dTGfgUfcAfgGfcCfaccAfuUfuGfgdTsdT	508	93
AM02254-AS	dTAfuCfcAfuGfgUfaUfaAfcAfcCfadTsdT	509	94
AM02255-AS	dTGfgGfaUfcCfaUfgguAfuAfaCfadTsdT	510	95
AM02256-AS	dTUfgGfaCfaUfuGfuguCfaGfgUfudTsdT	511	96
AM02257-AS	dTAfuUfcUfgUfcAfcugGfaCfaUfudTsdT	512	97
AM02258-AS	dTGfgUfgCfuUfgUfucaGfaAfaCfadTsdT	513	98
AM02259-AS	dTGfgAfgAfaUfgAfgccUfcGfaUfadTsdT	514	99
AM02260-AS	dTGfuGfgAfgAfaUfgagCfcUfcGfadTsdT	515	100
AM02261-AS	dTCfcGfuGfgGfaGfuugUfgAfgGfadTsdT	516	101
AM02262-AS	dTGfgAfcCfaCfcGfuggGfaGfuUfgdTsdT	517	102
AM02263-AS	dTUfgCfuUfgUfuCfagaAfgGfaGfcdTsdT	518	103

AM02264-AS	dTCfuGfaUfgCfcAfgugUfgGfuAfudTsdT	519	104
AM02265-AS	dTUfaGfgAfcAfcCfugaUfuCfuGfudTsdT	520	105
AM02266-AS	dTCfuCfuAfgGfaCfaccUfgAfuUfcdTsdT	521	106
AM02267-AS	dTUfcUfcUfaGfgAfcacCfuGfaUfudTsdT	522	107
AM02268-AS	dTGfuCfuCfuAfgGfacaCfcUfgAfudTsdT	523	108
AM02404-AS	dTsGfsaGfaAfuGfaGfcCfuCfgAfuAfaCfuCfsusuAu	524	109
AM02406-AS	dTsGfsaGfaAfuGfaGfccUfCfgAfuAfaCfuCfsusuAu	525	109
AM02408-AS	dTsGfsaGfaAfuGfaGfccUfCgAfuAfaCfuCfsusuAu	526	109
AM02410-AS	dTsGfsaGfaAfuGfaGfcCfuCfuGfaUfaAfcUfcsUfsuAu	527	109
AM02412-AS	dTsGfsaCfaCfcUfgAfuUfcUfgUfuUfcUfgAfsusuAu	528	110
AM02414-AS	dTsGfsaCfaCfcUfgAfuUfcUfgUfuUfcUfgAfsusuAu	529	110
AM02416-AS	dTsGfsaCfaCfcUfgAfuUfcUfgUfuUfcUfgAfsusuAu	530	110
AM02418-AS	dTsGfsaCfaCfcUfgAfuUfcUfuGfuUfuCfuGfasGfsuAu	531	110
AM02531-AS	dTsCfsgUfaUfaAfcAfaUfaAfgGfgGfcUfgCfscsuAu	532	111
AM02532-AS	dTsGfscGfuCfuGfaGfcUfgUfgUfcAfgGfsusuAu	533	112
AM02533-AS	dTsUfsgCfuUfcUfgAfgcaUfuGfuGfuCfaGfsgsuAu	534	113
AM02534-AS	dTsGfsaGfaAfuGfaGfccUfgAfuAfaCfuCfsusuAu	535	109
1532-AS00			
AM02535-AS	dTsGfsaCfaCfcUfgAfuUfcUfgUfuUfcUfgAfsusuAu	536	110
1533-AS00			
AM02536-AS	dTsAfsaGfgGfcGfaAfuCfuCfaGfcAfuCfuGfsgsuAu	537	114
AM02755-AS	usUfsaAfcAfaUfaAfgGfgGfcUfgCfAbs(PAZ)	538	115
AM02756-AS	usGfsuAfuAfaCfaAfuAfaGfgGfgCfAbs(PAZ)	539	116
AM02757-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfaUfaAfgGfgGfAbs(PAZ)	540	117
AM02758-AS	usGfscGfuCfuGfaGfcAfuUfgUfgUfAbs(PAZ)	541	118
AM02759-AS	usUfsgCfuUfcUfgAfgCfaUfuGfuGfAbs(PAZ)	542	119
AM02760-AS	usCfsaGfgAfuCfuGfgAfuUfuCfuGfAbs(PAZ)	543	120
AM02761-AS	usUfsgCfaUfcUfgAfgCfaUfcGfuGfAbs(PAZ)	544	121
AM02762-AS	usCfsgAfcUfaUfgCfuGfgUfgUfgGfAbs(PAZ)	545	122
AM02763-AS	usUfsuUfcUfgGfgGfuCfcGfaCfuAfaAbs(PAZ)	546	123
AM02764-AS	usGfscGfaAfuCfuCfaGfcAfuCfuGfAbs(PAZ)	547	124
AM02765-AS	usUfsgCfaAfgGfaCfaCfuUfgAfuUfAbs(PAZ)	548	125

AM02766-AS	usAfsaUfgAfgCfcUfcGfaUfaAfcUfAbs(PAZ)	549	126
AM02767-AS	usGfsaAfuGfaGfcCfuCfGafuAfaCfAbs(PAZ)	550	127
AM02768-AS	usGfsaCfaUfuGfuGfuCfaGfgUfuGfAbs(PAZ)	551	128
AM02769-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfcCfuCfGafuAfAbs(PAZ)	552	129
AM02770-AS	usCfscAfuUfuGfgGfuAfgUfaUfuCfAbs(PAZ)	553	130
AM02771-AS	usCfsaCfcAfuUfuGfgGfuAfgUfaUfAbs(PAZ)	554	131
AM02772-AS	usGfsaCfaCfcUfgAfuUfcUfgUfuUfAbs(PAZ)	555	132
AM02773-AS	usGfsgAfcAfcCfuGfaUfuCfuGfuUfAbs(PAZ)	556	133
AM02774-AS	usUfsaAfcAfaUfaAfgGfgGfcUfgAbAbs(PAZ)	557	134
AM02775-AS	usGfsuAfuAfaCfaAfuAfaGfgGfgAbAbs(PAZ)	558	135
AM02776-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfaUfaAfgGfgAbAbs(PAZ)	559	136
AM02777-AS	usGfscGfuCfuGfaGfcAfuUfgUfgAbAbs(PAZ)	560	137
AM02778-AS	usUfsgCfgUfcUfgAfgCfaUfuGfuAbAbs(PAZ)	561	138
AM02779-AS	usCfsaGfgAfuCfuGfgAfuUfuCfGafuAbAbs(PAZ)	562	139
AM02780-AS	usUfsgCfaUfcUfgAfgCfaUfcGfuAbAbs(PAZ)	563	140
AM02781-AS	usCfsgAfcUfaUfgCfuGfgUfgUfgAbAbs(PAZ)	564	141
AM02782-AS	usUfsuUfcUfgGfgGfuCfcGfaCfuAbAbs(PAZ)	565	142
AM02783-AS	usGfscGfaAfuCfuCfaGfcAfuCfuAbAbs(PAZ)	566	143
AM02784-AS	usUfsgCfaAfgGfaCfaCfuUfgAfuAbAbs(PAZ)	567	144
AM02785-AS	usAfsaUfgAfgCfcUfcGfaUfaAfcAbAbs(PAZ)	568	145
AM02786-AS	usGfsaAfuGfaGfcCfuCfGafuAfaAbAbs(PAZ)	569	146
AM02787-AS	usGfsaCfaUfuGfuGfuCfaGfgUfuAbAbs(PAZ)	570	147
AM02788-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfcCfuCfGafuAbAbs(PAZ)	571	148
AM02789-AS	usCfscAfuUfuGfgGfuAfgUfaUfuAbAbs(PAZ)	572	149
AM02790-AS	usCfsaCfcAfuUfuGfgGfuAfgUfaAbAbs(PAZ)	573	150
AM02791-AS	usGfsaCfaCfcUfgAfuUfcUfgUfuAbAbs(PAZ)	574	151
AM02792-AS	usGfsgAfcAfcCfuGfaUfuCfuGfuAbAbs(PAZ)	575	152
AM02857-AS 1532-AS14	usGfsaGfaAfuGfaGfccuCfGafuAfaCfuCfsusuAu	576	153
AM02858-AS	usgsaGfaAfuGfaGfccuCfGafuAfaCfuCfsusuAu	577	153
AM02859-AS	usgsaGfaAfuGfaGfccuCfGafuAfaCfucsusuAu	578	153
AM02860-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfccuCfGafuAfaCfucsusuAu	579	153

AM02863-AS 1533-AS15	usGfsaCfaCfcUfgAfuucUfgUfuUfcUfgAfsgsuAu	580	154
AM02864-AS	usgsaCfaCfcUfgAfuucUfgUfuUfcUfgAfsgsuAu	581	154
AM02865-AS	usgsaCfaCfcUfgAfuucUfgUfuUfcUfgasgsuAu	582	154
AM02866-AS	usGfsaCfaCfcUfgAfuucUfgUfuUfcUfgasgsuAu	583	154
AM02943-AS	usgsagaAfugaGfccuCfgAfuaaCfuCfsusuAu	584	153
AM02944-AS	usgsagaauGfagccuCfgauAfaCfuCfsusuAu	585	153
AM02945-AS	usgsagaauGfagccuCfgauAfacucsusuAu	586	153
AM02950-AS	usgsaCfaCfcUfgAfuucUfgUfuucUfgasgsuAu	587	154
AM02951-AS	usgsaCfaCfcUfgAfuucUfguuUfcugasgsuAu	588	154
AM02952-AS	usgsacaccugAfuucUfgUfuucUfgasgsuAu	589	154
AM03040-AS	usGfsAfcAfcCfUfgAfuucUfgUfuUfcUfgAfsgsuAu	590	154
AM03041-AS	usGfsAfcAfccUfgAfuucUfgUfuUfcUfgAfsgsuAu	591	154
AM03043-AS	usGfsaCfaCfcUfgAfuucUfgUfuUfcUfgAfsgsuAu	592	154
AM03065-AS 1533-AS18	dTsGfsaCfaCfcugauucUfgUfuUfcUfgAfsgsuAu	593	110
AM03066-AS 1533-AS03	usGfsaCfaCfcugauucUfgUfuUfcUfgAfsgsuAu	594	154
AM03067-AS	dTsGfsaCfaCfcugauucUfgUfuucugasgsuAu	595	110
AM03068-AS	usGfsaCfaCfcugauucUfgUfuucugasgsuAu	596	154
AM03069-AS 1533-AS14	dTsGfsaCfaCfcUfgAfuucUfgUfuucugasgsuAu	597	110
AM03070-AS 1533-AS29	usGfsaCfaCfcUfgAfuucUfgUfuucugasgsuAu	598	154
AM03107-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfauaAfgGfgGfcUfgCfscsuAu	599	156
AM03108-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfauaAfgGfgGfcUfgcscsuAu	600	156
AM03119-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfuCMsTMsuAu	601	155
AM03120-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfuCMTMuAu	602	155
AM03121-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfucuuAu	603	153
AM03127-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfauaAfgGfgGfcUfgCfscsuAu	604	156
AM03129-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfauaAfgGfgGfcUfgcscsuAu	605	156
AM03130-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfcfcuCfgAfuAfaCfuCfsusuAu	606	153

AM03131-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfCfCfuCfGafuAfaCfuCfsusuAu	607	153
AM03149-AS	usGfsagaAfugaGfccuCfGafuaaCfuCfsusuAu	608	153
AM03150-AS	usGfsagaauGfagccuCfGauAfaCfuCfsusuAu	609	153
AM03151-AS	usGfsagaauGfagccuCfGauAfacucsusuAu	610	153
AM03255-AS 1532-AS26	usGfsaGfaAfugaGfccuCfGauaaCfuCfsusuAu	611	153
AM03256-AS	usGfsagaauGfagccuCfGauaaCfuCfsusuAu	612	153
AM03257-AS	usGfsagaauGfagccuCfGauaacuCfsusuAu	613	153
AM03258-AS	usGfsagaauGfagccuCfGauaaCfucsusuAu	614	153
AM03259-AS	usGfsagaauGfagccuCfGauaacucsusuAu	615	153
AM03260-AS	usGfsaGfaAfugaGfccUfCfGauaaCfuCfsusuAu	616	153
AM03261-AS	usGfsagaauGfagccUfCfGauaaCfuCfsusuAu	617	153
AM03262-AS	usGfsagaauGfagccUfCfGauaacuCfsusuAu	618	153
AM03263-AS	usGfsagaauGfagccUfCfGauaaCfucsusuAu	619	153
AM03264-AS	usGfsagaauGfagccUfCfGauaacucsusuAu	620	153
AM03265-AS	usGfsaGfaAfugaGfCfCfuCfGauaaCfuCfsusuAu	621	153
AM03266-AS	usGfsagaauGfagcCfuCfGauaaCfuCfsusuAu	622	153
AM03267-AS	usGfsagaauGfagcCfuCfGauaacuCfsusuAu	623	153
AM03268-AS	usGfsagaauGfagcCfuCfGauaaCfucsusuAu	624	153
AM03269-AS	usGfsagaauGfagcCfuCfGauaacucsusuAu	625	153
AM03270-AS	usGfsaGfaAfugaGfCfcuCfGauaaCfuCfsusuAu	626	153
AM03271-AS	usGfsagaauGfagCfcuCfGauaaCfuCfsusuAu	627	153
AM03272-AS	usGfsagaauGfagCfcuCfGauaacuCfsusuAu	628	153
AM03273-AS	usGfsagaauGfagCfcuCfGauaaCfucsusuAu	629	153
AM03274-AS	usGfsagaauGfagCfcuCfGauaacucsusuAu	630	153
AM03279-AS	usCfsgUfaUfaaacaauaAfgGfgGfcUfgCfscsuAu	631	156
AM03280-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfauaAfggggcUfgCfscsuAu	632	156
AM03281-AS	usCfsguauaAfcAfauaAfgGfgGfcUfgCfscsuAu	633	156
AM03282-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfauaAfgGfgGfcugcscsuAu	634	156
AM03283-AS	usCfsgUfaUfaaacaauaAfgGfgGfcugcscsuAu	635	156
AM03284-AS	usCfsguauaAfcAfauaAfggggcUfgCfscsuAu	636	156
AM03300-AS	usCfsgUfaUfaaacaUfaAfgGfgGfcUfgCfscsuAu	637	156

AM03301-AS	usCfsguauaAfcAfaUfaAfggggcUfgCfscsuAu	638	156
AM03331-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfcCfuCfGafuAfasdTsdT	639	157
AM03375-AS	usCfsguauaAfcAfauaAfggggcugcscsuAu	640	156
AM03376-AS	usCfsguauaacaauaAfggggcugcscsuAu	641	156
AM03377-AS	usGfsagaauGfaGfccuCfgauaacucsusuAu	642	153
AM03427-AS	dTsGfaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfuCfuuAu	643	109
AM03486-AS	vpdTGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfucsusuAu	644	109
AM03487-AS	vpdTsGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfucsusuAu	645	109
AM03488-AS	dTsGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfucsusuAu	646	109
AM03490-AS	vpdTCfsgUfaUfaAfcAfauaAfgGfgGfcUfgCfscsuAu	647	111
AM03491-AS	vpdTsCfsgUfaUfaAfcAfauaAfgGfgGfcUfgCfscsuAu	648	111
AM03655-AS	usGfsAfgaaugagccuCfgauaacucsusuAu	649	153
AM03656-AS	usGfsaGfaaugagccuCfgauaacucsusuAu	650	153
AM03657-AS	usGfsagAfaugagccuCfgauaacucsusuAu	651	153
AM03658-AS	usGfsagaAfugagccuCfgauaacucsusuAu	652	153
AM03659-AS	usGfsagaaUfgagccuCfgauaacucsusuAu	653	153
AM03660-AS	usGfsagaauGfagccuCfgauaacucsusuAu	654	153
AM03661-AS	usGfsagaaugaGfccuCfgauaacucsusuAu	655	153
AM03671-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfauaAfgGfcGfcUfgCfscsuAu	656	158
AM03672-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfauaAfggggCfugCfscsuAu	657	156
AM03673-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfauaAfggggcugcscsuAu	658	156
AM03674-AS	usCfsGfuauaAfcAfauaAfggggcugcscsuAu	659	156
AM03675-AS	usCfsgUfaUfaAfcauaAfggggcugcscsuAu	660	156
AM03676-AS	usCfsgUfaUfaaCfaauaAfggggcugcscsuAu	661	156
AM03677-AS	usCfsGfuauAfaCfaauaAfggggcugcscsuAu	662	156
AM03678-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgauaacucsusuAu	663	153
AM03679-AS	usGfsAfgaAfuGfaGfccuCfgauaacucsusuAu	664	153
AM03680-AS	usGfsAfgAfaGfaGfcCfuCfgauaacucsusuAu	665	153
AM03681-AS	usGfsAfgAfaGfagCfCfuCfgauaacucsusuAu	666	153
AM03682-AS	usGfsaGfaAfuGfagccuCfgauaacucsusuAu	667	153
AM03744-AS	usGfsuauaaCfaAfuaaGfgggAbAbs(PAZ)	668	135
AM03745-AS	usGfsuAfuAfaCfaAfuAfaGfgGMGMABAbs(PAZ)	669	135

AM03749-AS	usCfsguauaAfcAfauaAfgggAbAbs(PAZ)	670	136
AM03750-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfaUfaAfgGMGMABAbs(PAZ)	671	136
AM03754-AS	usGfsagaauGfaGfccuCfgauAbAbs(PAZ)	672	148
AM03755-AS	usGfsagaaugagcCfuCfgauAbAbs(PAZ)	673	148
AM03756-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfcCfuCfgAMTMABAbs(PAZ)	674	159
AM03760-AS	usGfsacaccUfgAfuucUfguuAbAbs(PAZ)	675	151
AM03761-AS	usGfsaCfaCfcugauucUfguuAbAbs(PAZ)	676	151
AM03762-AS	usGfsaCfaCfcUfgAfuUfcUfgTMTMABAbs(PAZ)	677	160
AM03823-AS	usCf _{ANASg} UfaUfaAfcAfauaAfgGfgGfcUfgcscsuAu	678	156
AM03824-AS	usCfsgUf _{ANAA} UfaAfcAfauaAfgGfgGfcUfgcscsuAu	679	156
AM03825-AS	usCfsgUfaUf _{ANAA} AfcAfauaAfgGfgGfcUfgcscsuAu	680	156
AM03826-AS	usCfsgUfaUfaAfc _{ANA} CfAfauaAfgGfgGfcUfgcscsuAu	681	156
AM03827-AS	usGf _{ANAS} sagaauGfaGfccuCfgauaacucsusuAu	682	153
AM03828-AS	usGfsagaauGf _{ANAA} GfccuCfgauaacucsusuAu	683	153
AM03856-AS	TMsGfsagaauGfaGfccuCfgauaacucsusuAu	684	109
AM03857-AS	TMsCfsgUfaUfaAfcAfauaAfgGfgGfcUfgcscsuAu	685	111
AM03862-AS	TMsGfsagaauagaccuCfgauaacucsusuAu	686	109
AM03866-AS	usCfsgUfaUfaacauaAfggggugcscsuAu	687	156
AM03867-AS	usCfsgUfaUfaacauaAfggggugcscsuAu	688	156
AM03868-AS	usCfsgUfaUfaaacAfauaAfggggugcscsuAu	689	156
AM03869-AS	usCfsgUfaUfaaacAfaUfaAfggggugcscsuAu	690	156
AM03870-AS	usCfsguaUfaAfcacuaAfggggugcscsuAu	691	156
AM03871-AS	usCfsguaUfaacAfauaAfggggugcscsuAu	692	156
AM03872-AS	usCfsguaUfaacaaUfaAfggggugcscsuAu	693	156
AM03873-AS	usCfsguauaAfcuaUfaAfggggugcscsuAu	694	156
AM03874-AS	usCfsguauaacAfaUfaAfggggugcscsuAu	695	156
AM03875-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfaUfaAfgggGfcUfgCfscsuAu	696	156
AM03876-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfaUfaAfgGfgGfcUfgCfscsuAu	697	156
AM03877-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfaUfaAfgGfgGfcUfgCfscsuAu	698	156
AM03878-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfaUfaAfgGfgGfcUfgcscsuAu	699	156
AM03883-AS	vpusCfsgsUfaUfaAfcAfauaAfgGfgGfcUfgasusu	700	161
AM03884-AS	vpusCfsgsUfaUfaAfcAfauaAfgGfgGfcUfgcsusu	701	162

AM03885-AS	vpusGfsasgaaUGfaGfccuCfgauaacucsusu	702	163
AM03929-AS	usCfsguaUfaAfcauaAfgGfggcugcscsuAu	703	156
AM03930-AS	usCfsguaUfaAfCfaaAfgGfggcugcscsuAu	704	156
AM03932-AS	usGfsagaAfuGfagccuCfgAfuaacucsusuAu	705	153
AM03933-AS	usGfsagaAfuGfAfgccuCfgAfuaacucsusuAu	706	153
AM03969-AS	vpusCfsgUfaUfaAfCfAfaAfgGfgGfcUfgcscsuAu	707	156
AM03971-AS	vpusCfsgsUfaUfaAfCfAfaAfgGfgGfcusu	708	164
AM03972-AS	usCfsgsUfaUfaAfCfAfaAfgGfgGfcusu	709	164
AM03973-AS	U _{UNAS} CfsgsUfaUfaAfCfAfaAfgGfgGfcusu	710	164
AM04132-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfucsusuau	711	153
AM04133-AS	usGfsagaauGfaGfccuCfgauaacucsusuau	712	153
AM04134-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfucsusuau	713	153
AM04135-AS	usGfsagaauGfaGfccuCfgauaacucsusuau	714	153
AM04136-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfucsusuau	715	153
AM04137-AS	usGfsagaauGfaGfccuCfgauaacucsusuau	716	153
AM04150-AS	usGfsagaauGfaGfccuCfgauaacucsusuau(Dy540)	717	153
AM04215-AS	usCfsgUfaUfaaCfaaUfaAfgGfgGfcUfgCfscsuAu	718	156
AM04216-AS	usCfsguaaAfcaaUfaAfgggcugCfscsuAu	719	156
AM04217-AS	usCfsguaaaCfaaUfaAfgggcugCfscsuAu	720	156
AM04218-AS	usCfsguaaaCfaaUfaAfgggcugCfscsuAu	721	156
AM04219-AS	usCfsguaUfaaCfaaUfaAfgggcugCfscsuAu	722	156
AM04250-AS	usGfsuAfuAfaCfaAfuAfaGfgGMGMsAbsAbs(PAZ)	723	135
AM04251-AS	usGfsuAfuAfaCfaAfuAfaGfgGMGM(Sp18)s(PAZ)	724	165
AM04252-AS	usGfsuAfuAfaCfaAfuAfaGfgGMGM(C12)s(PAZ)	725	165
AM04253-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfaUfaAfgGMGMsAbsAbs(PAZ)	726	136
AM04254-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfaUfaAfgGMGM(Sp18)s(PAZ)	727	166
AM04255-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfaUfaAfgGMGM(C12)s(PAZ)	728	166
AM04256-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfcCfuCfgAMTMsAbsAbs(PAZ)	729	159
AM04257-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfcCfuCfgAMTM(Sp18)s(PAZ)	730	167
AM04258-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfcCfuCfgAMTM(C12)s(PAZ)	731	167
AM04259-AS	usGfsaCfaCfcUfgAfuUfcUfgTMTMsAbsAbs(PAZ)	732	160
AM04260-AS	usGfsaCfaCfcUfgAfuUfcUfgTMTM(Sp18)s(PAZ)	733	168

AM04261-AS	usGfsaCfaCfcUfgAfuUfcUfgTMTM(C12)s(PAZ)	734	168
AM04377-AS	dTusCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfgCfscsua	735	169
AM04378-AS	uAusCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfgCfscsu	736	170
AM04379-AS	dTcsCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfgCfscsua	737	171
AM04380-AS	cUcsCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfgCfscsu	738	172
AM04383-AS	dTusGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfucusua	739	173
AM04384-AS	uAusGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfucusu	740	174
AM04385-AS	dTgsGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfucusua	741	175
AM04386-AS	gUgsGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfucusu	742	176
AM04387-AS	dTusGfsagaauGfaGfccuCfgauaacucusua	743	173
AM04388-AS	uAusGfsagaauGfaGfccuCfgauaacucusu	744	174
AM04389-AS	dTgsGfsagaauGfaGfccuCfgauaacucusua	745	175
AM04390-AS	gUgsGfsagaauGfaGfccuCfgauaacucusu	746	176
AM04413-AS	usCfsgsUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcusu	747	164
AM04415-AS	usGfsasGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfausu	748	177
AM04437-AS	usGfsuAfuAfaCfaAfuAfaGfgGMGMs(C12)s(PAZ)	749	165
AM04438-AS	usCfsgUfaUfaAfcAfaUfaAfgGMGMs(C12)s(PAZ)	750	166
AM04439-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfcCfuCfgAMTMs(C12)s(PAZ)	751	167
AM04440-AS	usGfsaCfaCfcUfgAfuUfcUfgTMTMs(C12)s(PAZ)	752	168
AM04501-AS	cPrpTMsCfsgsUfaUfaAfCfAfaUfaAfgGfgGfcusu	753	178
AM04507-AS	usGfsasGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfausuAUUA	754	179
AM04539-AS	usCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfgsCfscuAu	755	156
AM04540-AS	usCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfgsCfcuAu	756	156
AM04541-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfuscuuAu	757	153
AM04542-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfuscuuAu	758	153
AM04544-AS	usCfsgsUfaUfaAfCfAfaUfaAfgGfgGfcUfgcsusu	759	162
AM04545-AS	usCfsgsUfaUfaAfCfAfaUfaagGfgGfcusu	760	164
AM04546-AS	usCfsgsUfaUfaAfCfAfaUfaagGfgGfcusu	761	164
AM04582-AS	usCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfgsCfsc	762	180
AM04583-AS	dTusCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfgsCfsc	763	181
AM04584-AS	dTusCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfgscsc	764	181
AM04585-AS	dTusCfsgsUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfgscsc	765	181

AM04586-AS	dTusCfsgsUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfgcsc	766	181
AM04587-AS	dTusCfsgsUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcusg	767	182
AM04609-AS	epTcPrsCfsgsUfaUfaAfCfAfaUaAfgGfgGfcusu	768	178
AM04610-AS	epTMsCfsgsUfaUfaAfCfAfaUaAfgGfgGfcusu	769	178
AM04677-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfsuscuuAu	770	153
AM04678-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfasCfsucuuAu	771	153
AM04679-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfuasuscGc	772	183
AM04680-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfuasusuCa	773	184
AM04681-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfuascsgAu	774	185
AM04733-AS	us(5Me-Gf)saGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfucsusuAu	775	153
AM04734-AS	usGfsa(5Me-Gf)aAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfucsusuAu	776	153
AM04735-AS	usGfsaGfaAfu(5Me-Gf)aGfccuCfgAfuAfaCfucsusuAu	777	153
AM04736-AS	usGfsaGfaAfuGfa(5Me-Gf)ccuCfgAfuAfaCfucsusuAu	778	153
AM04805-AS	vpusCfsgsUfaUfaAfCfAfaUaAfgGfgGfcgsu	779	186
AM04821-AS	usCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfgCfscsu	780	187
AM04822-AS	usCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfgCfsusu	781	162
AM04823-AS	vpusCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfgCfscsu	782	187
AM04824-AS	vpusCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfgCfsusu	783	162
AM04871-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfusCfsuuAu	784	153
AM04872-AS	cPrpusGfsaGfaAfuGfaGfccuCfgAfuAfaCfucsusuAu	785	153
AM04873-AS	cPrpusCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfgCfscsuAu	786	156
AM04874-AS	usCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcfsusu	787	164
AM04875-AS	cPrpusCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcfsusu	788	164
AM04876-AS	usCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcusg	789	188
AM04877-AS	usCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfsg	790	188
AM04878-AS	cPrpusCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfgCfsusu	791	162
AM04879-AS	usGfsaGfaAfuGfaGfcCfuCfgAfuAfaCfucsusuAu	792	153
AM04880-AS	cPrpusGfsaGfaAfuGfaGfcCfuCfgAfuAfaCfucsusuAu	793	153
AM04969-AS	cPrpTMsGfsaGfaAfuGfaGfcCfuCfgAfuAfaCfucsusuAu	794	109
AM04970-AS	cPrpTMsCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfgCfscsuAu	795	111
AM04971-AS	cPrpTMsCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcfsusu	796	178
AM04972-AS	cPrpTMsCfsgUfaUfaacaaUfaAfgGfgGfcUfgCfsusu	797	189

AM04979-AS	usCfsgsUfaUfaAfcAfaUfaAfgGfgGfcusu	798	164
1532-AS01	usgsagaaugaGfccuCfgAfuAfaCfuCfsusuAu	799	153
1532-AS02	usgsagaauGfagccuCfgAfuAfaCfuCfsusuAu	800	153
1532-AS03	usgsagaAfugagccuCfgAfuAfaCfuCfsusuAu	801	153
1532-AS04	usgsaGfaaugagccuCfgAfuAfaCfuCfsusuAu	802	153
1532-AS05	usGfsagaaugagccuCfgAfuAfaCfuCfsusuAu	803	153
1532-AS06	dTsgsagaaugagccuCfgAfuAfaCfuCfsusuAu	804	109
1532-AS07	dTsGfsaGfaAfugagccuCfgAfuAfaCfuCfsusuAu	805	109
1532-AS08	dTsGfsaGfaAfugaGfccuCfgauAfaCfuCfsusuAu	806	109
1532-AS09	dTsGfsaGfaAfuGfagccuCfgauAfaCfuCfsusuAu	807	109
1532-AS10	dTsGfsaGfaAfugagccuCfgauAfaCfuCfsusuAu	808	109
1532-AS11	dTsGfsaGfaAfugagccuCfgAfuaaCfuCfsusuAu	809	109
1532-AS12	dTsGfsaGfaAfugaGfccuCfgauaaCfuCfsusuAu	810	109
1532-AS13	dTsGfsaGfaAfuGfagccuCfgauaaCfuCfsusuAu	811	109
1532-AS15	dTsgsagaaugaGfccuCfgAfuAfaCfuCfsusuAu	812	109
1532-AS16	dTsgsagaauGfagccuCfgAfuAfaCfuCfsusuAu	813	109
1532-AS17	dTsgsagaAfugagccuCfgAfuAfaCfuCfsusuAu	814	109
1532-AS18	dTsgsaGfaaugagccuCfgAfuAfaCfuCfsusuAu	815	109
1532-AS19	dTsGfsagaaugagccuCfgAfuAfaCfuCfsusuAu	816	109
1532-AS20	usgsagaaugagccuCfgAfuAfaCfuCfsusuAu	817	153
1532-AS21	usGfsaGfaAfugagccuCfgAfuAfaCfuCfsusuAu	818	153
1532-AS22	usGfsaGfaAfugaGfccuCfgauAfaCfuCfsusuAu	819	153
1532-AS23	usGfsaGfaAfuGfagccuCfgauAfaCfuCfsusuAu	820	153
1532-AS24	usGfsaGfaAfugagccuCfgauAfaCfuCfsusuAu	821	153
1532-AS25	usGfsaGfaAfugagccuCfgAfuaaCfuCfsusuAu	822	153
1532-AS27	usGfsaGfaAfuGfagccuCfgauaaCfuCfsusuAu	823	153
1533-AS01	usgsaCfaCfcugAfuucUfgUfuUfcUfgAfsusuAu	824	154
1533-AS02	usgsaCfaCfcUfgauucUfgUfuUfcUfgAfsusuAu	825	154
1533-AS04	dTsgsaCfaCfcugauucUfgUfuUfcUfgAfsusuAu	826	110
1533-AS05	dTsGfsaCfaCfcugAfuucUfguuUfcUfgAfsusuAu	827	110
1533-AS06	dTsGfsaCfaCfcUfgauucUfguuUfcUfgAfsusuAu	828	110
1533-AS07	dTsGfsaCfaCfcUfgauucUfgUfuucUfgAfsusuAu	829	110

1533-AS08	dTsGfsaCfaCfcUfgAfuucUfguuucUfgAfsgsuAu	830	110
1533-AS09	dTsGfsaCfaCfcUfgAfuucUfguuUfcugAfsgsuAu	831	110
1533-AS10	dTsGfsaCfaCfcUfgAfuucUfgUfuucugAfsgsuAu	832	110
1533-AS11	dTsGfsaCfaCfcUfgAfuucUfguuucugAfsgsuAu	833	110
1533-AS12	dTsGfsaCfaCfcUfgAfuucUfguuucUfgasgsuAu	834	110
1533-AS13	dTsGfsaCfaCfcUfgAfuucUfguuUfcugasgsuAu	835	110
1533-AS16	dTsgsaCfaCfcugAfuucUfgUfuUfcUfgAfsgsuAu	836	110
1533-AS17	dTsgsaCfaCfcUfgauucUfgUfuUfcUfgAfsgsuAu	837	110
1533-AS19	usgsaCfaCfcugauucUfgUfuUfcUfgAfsgsuAu	838	154
1533-AS20	usGfsaCfaCfcugAfuucUfguuUfcUfgAfsgsuAu	839	154
1533-AS21	usGfsaCfaCfcUfgauucUfguuUfcUfgAfsgsuAu	840	154
1533-AS22	usGfsaCfaCfcUfgauucUfgUfuucUfgAfsgsuAu	841	154
1533-AS23	usGfsaCfaCfcUfgAfuucUfguuucUfgAfsgsuAu	842	154
1533-AS24	usGfsaCfaCfcUfgAfuucUfguuUfcugAfsgsuAu	843	154
1533-AS25	usGfsaCfaCfcUfgAfuucUfgUfuucugAfsgsuAu	844	154
1533-AS26	usGfsaCfaCfcUfgAfuucUfguuucugAfsgsuAu	845	154
1533-AS27	usGfsaCfaCfcUfgAfuucUfguuucUfgasgsuAu	846	154
1533-AS28	usGfsaCfaCfcUfgAfuucUfguuUfcugasgsuAu	847	154
1533-CfinAS	dTsGfsacaccUfgAfuucUfgUfuUfcUfgAfsgsuAu	848	110
AM05490-AS	usGfsasGfaAfuGfaGfcCfuCfGafuAfausu	1262	177
AM05492-AS	cPrpTMsCfsgsUfaUfaAfcAfaUfaAfgGfgGfcusu	1263	178
AM05493-AS	cPrpTMsCfsgsUfaUfaAfcAfaUfaAfgGfgGfcusu	1264	178
AM05495-AS	usCfsguaaaaCfaaUfaAfgggGfcugCfscsuAu	1265	156
AM05496-AS	usCfsguaUfaaCfaaUfaAfgggGfcugCfscsuAu	1266	156
AM05497-AS	usCfsgUfaUfaaaaUfaAfgGfgGfcsUfsu	1267	164
AM05498-AS	usCfsgsUfaUfaAfcAfaUfaAfgGfgGfcusu	1268	164

Таблица 2В. Смысловые цепи агента РНКи ЛПА, имеющие модифицированные нуклеотиды

ID	смысловой цепи	Последовательность ЦЦ 5' → 3'	SEQ ID NO.	SEQ ID NO.
AM01173-SS	AfcGfcAfgAfaGfgGfaCfuGfcCfgAf(invdt)		849	190
AM01174-SS	GfgGfgUfgCfaGfgAfgUfgCfuAfcAf(invdt)		850	191
AM01175-SS	CfuGfuGfgCfaGfcCfcCfuUfaUfuAf(invdt)		851	192
AM01176-SS	GfgCfaGfcCfcCfuUfaUfuGfuUfaAf(invdt)		852	193
AM01177-SS	AfgCfcCfcUfuAfuUfgUfuAfuAfcAf(invdt)		853	194
AM01178-SS	GfcCfcCfuUfaUfuGfuUfaUfaCfgAf(invdt)		854	195
AM01179-SS	UfgAfcAfcAfaUfgCfuCfaGfaCfgAf(invdt)		855	196
AM01180-SS	GfaCfaCfaAfuGfcUfcAfgAfcGfcAf(invdt)		856	197
AM01181-SS	AfcAfcAfaUfgCfuCfaGfaCfcCfaAf(invdt)		857	198
AM01182-SS	AfcAfaUfgCfuCfaGfaCfcCfaGfaAf(invdt)		858	199
AM01183-SS	CfuGfcCfcAfaAfuCfcAfgAfuCfcAf(invdt)		859	200
AM01184-SS	GfcCfcAfaAfuCfcAfgAfuCfcUfgAf(invdt)		860	201
AM01185-SS	UfgAfcAfcGfaUfgCfuCfaGfaUfgAf(invdt)		861	202
AM01186-SS	GfaCfaCfcAfuGfcUfcAfgAfuGfcAf(invdt)		862	203
AM01187-SS	AfcAfcGfaUfgCfuCfaGfaUfgCfaAf(invdt)		863	204
AM01188-SS	AfcGfaUfgCfuCfaGfaUfgCfaGfaAf(invdt)		864	205
AM01189-SS	UfcCfaAfgCfcUfaGfaGfgCfuUfuAf(invdt)		865	206
AM01190-SS	AfgGfaAfaCfcCfcCfcGfgGfuAfcAf(invdt)		866	207
AM01191-SS	GfgAfaAfcCfcCfcGfgGfuUfaCfaAf(invdt)		867	208
AM01192-SS	GfaAfaCfcCfcCfcGfgGfuAfcAfgAf(invdt)		868	209
AM01193-SS	UfgCfuAfcUfaCfcAfuUfaUfgGfaAf(invdt)		869	210
AM01194-SS	GfcUfaCfuAfcCfaUfuAfuGfgAfcAf(invdt)		870	211
AM01195-SS	CfuAfcCfaUfuAfuGfgAfcAfgAfgAf(invdt)		871	212
AM01196-SS	AfcCfaCfaCfcAfgCfaUfaGfuCfcAf(invdt)		872	213
AM01197-SS	CfcAfcAfcCfaGfcAfuAfgUfcGfgAf(invdt)		873	214
AM01198-SS	CfaCfaCfcAfgCfaUfaGfuCfcGfaAf(invdt)		874	215
AM01199-SS	CfaCfcAfgCfaUfaGfuCfcGfaCfcAf(invdt)		875	216
AM01200-SS	AfuAfgUfcGfgAfcCfcCfaGfaAfaAf(invdt)		876	217
AM01201-SS	UfaGfuCfcGfaCfcCfcAfgAfaAfaAf(invdt)		877	218
AM01202-SS	CfcAfgAfuGfcUfgAfgAfuUfcGfcAf(invdt)		878	219
AM01203-SS	GfcUfgAfgAfuUfcGfcCfcUfuGfgAf(invdt)		879	220
AM01204-SS	CfuGfaGfaUfuCfcCfcCfuUfgGfuAf(invdt)		880	221
AM01205-SS	UfgAfgAfuUfcGfcCfcUfuGfgUfgAf(invdt)		881	222

AM01206-SS	GfaGfaUfuCfgCfcCfuUfgGfuGfuAf(invdt)	882	223
AM01207-SS	AfuGfgAfuCfcCfaGfuGfuCfaGfgAf(invdt)	883	224
AM01208-SS	GfaAfuCfaAfgUfgUfcCfuUfgCfaAf(invdt)	884	225
AM01209-SS	AfaUfcAfaGfuGfuCfcUfuGfcAfaAf(invdt)	885	226
AM01210-SS	GfaAfgCfaCfcAfaCfgGfaGfcAfaAf(invdt)	886	227
AM01211-SS	GfaGfuUfaUfcGfaGfgCfuCfaUfuAf(invdt)	887	228
AM01212-SS	AfgUfuAfuCfgAfgGfcUfcAfuUfcAf(invdt)	888	229
AM01213-SS	GfaCfaAfcAfgAfaUfaUfuAfuCfcAf(invdt)	889	230
AM01214-SS	CfuUfgGfuGfuUfaUfaCfcAfuGfgAf(invdt)	890	231
AM01215-SS	GfgUfgUfuAfuAfcCfaUfgGfaUfcAf(invdt)	891	232
AM01216-SS	UfaUfaCfcAfuGfgAfuCfcCfaAfuAf(invdt)	892	233
AM01217-SS	AfuAfcCfaUfgGfaUfcCfcAfaUfgAf(invdt)	893	234
AM01218-SS	UfaCfcAfuGfgAfuCfcCfaAfuGfuAf(invdt)	894	235
AM01219-SS	AfcCfaUfgGfaUfcCfcAfaUfgUfcAf(invdt)	895	236
AM01220-SS	GfcAfaCfcUfgAfcAfcAfaUfgUfcAf(invdt)	896	237
AM01221-SS	CfuGfaCfaCfaAfuGfuCfcAfgUfgAf(invdt)	897	238
AM01222-SS	CfcAfgUfgAfcAfgAfaUfcAfaGfuAf(invdt)	898	239
AM01223-SS	UfuAfuCfgAfgGfcUfcAfuUfcUfcAf(invdt)	899	240
AM01224-SS	AfgAfaUfaCfuAfcCfcAfaAfuGfgAf(invdt)	900	241
AM01225-SS	AfaUfaCfuAfcCfcAfaAfuGfgUfgAf(invdt)	901	242
AM01226-SS	AfuAfcUfaCfcCfaAfaUfgGfuGfgAf(invdt)	902	243
AM01227-SS	AfuUfcGfcCfcUfuGfgUfgUfuAfuAf(invdt)	903	244
AM01228-SS	UfaUfaCfcAfuGfgAfuCfcCfaGfuAf(invdt)	904	245
AM01229-SS	AfuAfcCfaUfgGfaUfcCfcAfgUfgAf(invdt)	905	246
AM01230-SS	CfaCfaAfcUfcCfcAfcGfgUfgGfuAf(invdt)	906	247
AM01231-SS	AfaGfaAfcAfuGfuCfaGfuCfuUfgAf(invdt)	907	248
AM01232-SS	AfgUfgUfcCfuCfaCfaAfcUfcCfcAf(invdt)	908	249
AM01233-SS	AfaCfaAfgCfaCfcAfcCfuGfaGfaAf(invdt)	909	250
AM01234-SS	CfcUfgAfgAfaAfaGfcCfcUfgUfgAf(invdt)	910	251
AM01235-SS	UfgAfuAfcCfaCfaCfuGfgCfaUfcAf(invdt)	911	252
AM01236-SS	GfaUfaCfcAfcAfcUfgGfcAfuCfaAf(invdt)	912	253
AM01237-SS	GfaAfaCfaGfaAfuCfaGfgUfgUfcAf(invdt)	913	254

AM01238-SS	AfaAfcAfgAfaUfcAfgGfuGfuCfcAf(invdt)	914	255
AM01239-SS	CfaGfaAfuCfaGfgUfgUfcCfuAfgAf(invdt)	915	256
AM01795-SS	CfcUfgUfgGfcAfgCfcCfcUfuAfuAf(invdt)	916	257
AM01797-SS	UfgGfcAfgCfcCfcUfuAfuUfgUfuAf(invdt)	917	258
AM01799-SS	AfcAfcCfaGfcAfuAfgUfcGfgAfcAf(invdt)	918	259
AM01801-SS	GfgAfaUfcCfaGfaUfgCfuGfaGfaAf(invdt)	919	260
AM01803-SS	UfcCfaGfaUfgCfuGfaGfaUfuCfgAf(invdt)	920	261
AM01805-SS	AfuGfcUfgAfgAfuUfcGfcCfcUfuAf(invdt)	921	262
AM01807-SS	CfcAfuGfgAfuCfcCfaGfuGfuCfaAf(invdt)	922	263
AM01809-SS	CfuGfaAfgAfaGfcAfcCfaAfcGfgAf(invdt)	923	264
AM01811-SS	UfcCfaGfuGfaCfaGfaAfuCfaAfgAf(invdt)	924	265
AM01813-SS	CfuCfaCfaAfcUfcCfcAfcGfgUfgAf(invdt)	925	266
AM01815-SS	AfgAfaUfcAfgGfuGfuCfcUfaGfaAf(invdt)	926	267
AM01817-SS	UfcAfgGfuGfuCfcUfaGfaGfaCfuAf(invdt)	927	268
AM02006-SS	(Chol-TEG)uAuAfgCfcCfcUfuAfuUfgUfuAfuAfcAf(invdt)	928	269
AM02010-SS	(Chol-TEG)uAuGfcCfcCfuUfaUfuGfuUfaUfaCfgAf(invdt)	929	270
AM02014-SS	(Chol-TEG)uAuGfaCfaCfaAfUfgCfuCfaAfgAfcGfcAf(invdt)	930	271
AM02018-SS	(Chol-TEG)uAuAfcAfcAfaUfgCfuCfaGfaCfgCfaAf(invdt)	931	272
AM02022-SS	(Chol-TEG)uAuUfuAfuCfgAfgGfcUfcAfuUfcUfcAf(invdt)	932	273
AM02026-SS	(Chol-TEG)uAuGfaAfaCfaGfaAfuCfaGfgUfgUfcAf(invdt)	933	274
AM02030-SS	(Chol-TEG)uAuAfcAfcCfaGfcAfuAfgUfcGfgAfcAf(invdt)	934	275
AM02034-SS	(Chol-TEG)uAuUfcCfaGfaUfgCfuGfaGfaUfuCfgAf(invdt)	935	276
AM02038-SS	(Chol-TEG)uAuAfuGfcUfgAfgAfuUfcGfcCfcUfuAf(invdt)	936	277
AM02042-SS	(Chol-TEG)uAuCfcAfuGfgAfUfcCfaGfuGfuCfaAf(invdt)	937	278
AM02211-SS	UfgUfgGfcAfgCfcCfcUfuAfuUfgAf(invdt)	938	279
AM02212-SS	CfaCfaAfuGfcUfcAfgAfcGfcAfgAf(invdt)	939	280
AM02213-SS	CfcGfaAfaUfcCfaGfaUfcCfuGfuAf(invdt)	940	281
AM02214-SS	GfaCfuGfaGfgAfaAfcCfcCfcGfgAf(invdt)	941	282
AM02215-SS	CfuAfcUfaCfcAfuUfaUfgGfaCfaAf(invdt)	942	283
AM02216-SS	AfcUfaCfcAfUfuUfaUfgGfaCfaGfaAf(invdt)	943	284
AM02217-SS	UfaCfcAfuUfuUfgGfaCfaGfaGfuAf(invdt)	944	285
AM02218-SS	AfcCfaUfuAfuUfgGfaAfcAfgAfgUfuAf(invdt)	945	286

AM02219-SS	AfgAfuGfcUfGfAfgAfuUfcGfcCfcAf(invdt)	946	287
AM02220-SS	GfaUfgCfuGfAfGfaUfcCfcCfcCfuAf(invdt)	947	288
AM02221-SS	AfgAfuUfcGfcCfcCfuGfgUfgUfuAf(invdt)	948	289
AM02222-SS	GfaCfaGfaAfUfcCfaUfgUfcCfuAf(invdt)	949	290
AM02223-SS	AfcAfuGfuCfAfGfuCfuUfgGfuCfcAf(invdt)	950	291
AM02224-SS	CfcAfaAfuGfGfUfgGfcCfuGfaCfcAf(invdt)	951	292
AM02225-SS	UfgGfuGfuUfAfUfaCfcAfuGfgAfuAf(invdt)	952	293
AM02226-SS	UfgUfuAfuAfCfcCfaUfgGfaUfcCfcAf(invdt)	953	294
AM02227-SS	AfaCfcUfgAfCfAfcAfaUfgUfcCfaAf(invdt)	954	295
AM02228-SS	AfaUfgUfcCfAfGfuGfaCfaGfaAfuAf(invdt)	955	296
AM02229-SS	UfgUfuUfcUfGfAfaCfaAfgCfaCfcAf(invdt)	956	297
AM02230-SS	UfaUfcGfaGfGfCfuCfaUfuCfuCfcAf(invdt)	957	298
AM02231-SS	UfcGfaGfgCfUfcCfaUfuCfuCfcAfcAf(invdt)	958	299
AM02232-SS	UfcCfuCfaCfAfcUfcCfcAfcGfgAf(invdt)	959	300
AM02233-SS	CfaAfcUfcCfcAfcGfgUfgGfuCfcAf(invdt)	960	301
AM02234-SS	GfcUfcCfuUfcUfgAfaCfaAfgCfaAf(invdt)	961	302
AM02235-SS	AfuAfcCfaCfAfCfuGfgCfaUfcAfgAf(invdt)	962	303
AM02236-SS	AfcAfgAfaUfcAfgGfuGfuCfcUfaAf(invdt)	963	304
AM02237-SS	GfaAfuCfaGfGfUfgUfcCfuAfgAfgAf(invdt)	964	305
AM02238-SS	AfaUfcAfgGfUfgGfuCfuUfaGfaGfaAf(invdt)	965	306
AM02239-SS	AfuCfaGfgUfgUfcCfuAfgAfgAfcAf(invdt)	966	307
AM02441-SS	uAuAusAfsGufuAfuCfgAfgGfcUfcAfuUfcUfcAf(C6-SS-Alk-Me)	967	308
AM02442-SS	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcUfcAfuUfcUfcAf(C6-SS-Alk-Me)	968	308
AM02443-SS	uAuAusAfsGufuAfuCfGfaGfGfcUfcAfuUfcUfcAf(C6-SS-Alk-Me)	969	308
AM02444-SS	uAuAusasGfuUfaUfcGfaGfGfcUfcAfuUfcUfcAf(C6-SS-Alk-Me)	970	308
AM02445-SS	uAuAusCfsaGfaAfaCfaGfaAfuCfaGfgUfgUfcAf(C6-SS-Alk-Me)	971	309

AM02446-SS	uAuAusCfsaGfaAfaCfagAfafuCfaGfgUfgUfcAf(C6-SS-Alk-Me)	972	309
AM02447-SS	uAuAusCfsaGfaAfaCfagAfafuCfaGfgUfgUfcAf(C6-SS-Alk-Me)	973	309
AM02448-SS	uAuAuscsAfgAfaAfcAfgAfafuCfaGfgUfgUfcAf(C6-SS-Alk-Me)	974	309
AM02537-SS	uAuAusCfsaGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfGaf(C11-PEG3-NAG3)	975	310
AM02538-SS	uAuAusCfsuGfaCfaCfaAfUfGfcUfcAfgAfcGfcAf(C11-PEG3-NAG3)	976	311
AM02539-SS	uAuAusUfsgAfcAfcAfaUfGfcCfuCfaGfaCfGcfaAf(C11-PEG3-NAG3)	977	312
AM02540-SS	uAuAusAfsGufuAfuCfGafGfGfcUfcAfuUfcUfcAf(C11-PEG3-NAG3)	978	308
AM02541-SS	uAuAusCfsaGfaAfaCfaGfAfafuCfaGfgUfgUfcAf(C11-PEG3-NAG3)	979	309
AM02542-SS	uAuAusAfsGafuGfcUfgAfGfAfuUfcGfcCfcUfuAf(C11-PEG3-NAG3)	980	313
AM02793-SS	gsCfsaGfcCfcCfuUfaUfuGfuUfa(invDA)	981	314
AM02794-SS	gsCfscCfcUfuAfuUfgUfuAfuAfc(invDA)	982	315
AM02795-SS	csCfscCfuUfaUfuGfuUfaUfaCfG(invDA)	983	316
AM02796-SS	asCfsaCfaAfuGfcUfcAfgAfcGfc(invDA)	984	317
AM02797-SS	csAfsCfaUfgCfuCfaGfaCfGcfa(invDA)	985	318
AM02798-SS	csCfsgAfaAfuCfcAfgAfuCfcUfg(invDA)	986	319
AM02799-SS	csAfsCgfaUfgCfuCfaGfaUfgCfa(invDA)	987	320
AM02800-SS	csCfsaCfaCfcAfgCfaUfaGfuCfG(invDA)	988	321
AM02801-SS	usAfsGufcGfgAfcCfcCfaGfaAfa(invDA)	989	322
AM02802-SS	csAfsGafuGfcUfgAfgAfuUfcGfc(invDA)	990	323
AM02803-SS	asAfsuCfaAfgUfgUfcCfuUfgCfa(invDA)	991	324
AM02804-SS	asGfsuUfaUfcGfaGfgCfuCfaUfu(invDA)	992	325
AM02805-SS	gsUfsuAfuCfGafGfcUfcAfuUfc(invDA)	993	326
AM02806-SS	csAfsaCfcUfgAfcAfcAfaUfgUfc(invDA)	994	327

AM02807-SS	usAfsuCfgAfgGfcUfcAfuUfcUfc(inv dA)	995	328
AM02808-SS	gsAfsaUfaCfuAfcCfcAfaAfuGfg(inv dA)	996	329
AM02809-SS	asUfsaCfuAfcCfcAfaAfuGfgUfg(inv dA)	997	330
AM02810-SS	asAfsaCfaGfaAfuCfaGfgUfgUfc(inv dA)	998	331
AM02811-SS	asAfscaAfgAfaUfcAfgGfuGfuCfc(inv dA)	999	332
AM02812-SS	CfsasGfcCfcCfuUfaUfuGfuUfa(inv dA)	1000	333
AM02813-SS	CfscsCfcUfuAfuUfgUfuAfuAfc(inv dA)	1001	334
AM02814-SS	CfscsCfuUfaUfuGfuUfaUfaCfc(inv dA)	1002	335
AM02815-SS	CfsasCfaAfuGfcUfcAfgAfcGfc(inv dA)	1003	336
AM02816-SS	AfscsAfaUfgCfuCfaGfaCfcCfa(inv dA)	1004	337
AM02817-SS	CfsgsAfaAfuCfcAfgAfuCfcUfg(inv dA)	1005	338
AM02818-SS	AfscsGfaUfgCfuCfaGfaUfgCfa(inv dA)	1006	339
AM02819-SS	CfsasCfaCfcAfgCfaUfaGfuCfc(inv dA)	1007	340
AM02820-SS	AfsgsUfcGfgAfcCfcCfaGfaAfa(inv dA)	1008	341
AM02821-SS	AfsgsAfuGfcUfgAfgAfuUfcGfc(inv dA)	1009	342
AM02822-SS	AfsusCfaAfgUfgUfcCfuUfgCfa(inv dA)	1010	343
AM02823-SS	GfsusUfaUfcGfaGfgCfuCfaUfu(inv dA)	1011	344
AM02824-SS	UfsusAfuCfcAfgGfcUfcAfuUfc(inv dA)	1012	345
AM02825-SS	AfsasCfcUfgAfcAfcAfaUfgUfc(inv dA)	1013	346
AM02826-SS	AfsusCfcAfgGfcUfcAfuUfcUfc(inv dA)	1014	347
AM02827-SS	AfsasUfaCfuAfcCfcAfaAfuGfg(inv dA)	1015	348
AM02828-SS	UfsasCfuAfcCfcAfaAfuGfgUfg(inv dA)	1016	349
AM02829-SS	AfsasCfaGfaAfuCfaGfgUfgUfc(inv dA)	1017	350
AM02830-SS	AfscsAfgAfaUfcAfgGfuGfuCfc(inv dA)	1018	351
AM02861-SS	uAuAusAfsGufuauCfcAfgGfcUfcAfuUfcUfcAf(C11-PEG3-NAG3)	1019	308
AM02941-SS	uAuAusasguuauCfcAfgGfcuauucuca(C11-PEG3-NAG3)	1020	308
AM02942-SS	uAuAusasguuauCfcGfcuauucuca(C11-PEG3-NAG3)	1021	308
AM02946-SS	uAuAuscsagaaaCfcAfaAfuCfcagguuca(C11-PEG3-NAG3)	1022	309
AM02947-SS	uAuAuscsagaaaCfaGfaAfuCfcagguuca(C11-PEG3-NAG3)	1023	309
AM02948-SS	uAuAuscsagaaaCfaAfuCfcagguuca(C11-PEG3-NAG3)	1024	309
AM02949-SS	uAuAuscsagaaaCagAfaAfuCfcagguuca(C11-PEG3-NAG3)	1025	309

AM03030-SS	(Стеарил)uAuAusCfsaGfaAfaCfaGfAfAfucfaGfgUfgUfcAf(C11-PEG3-NAG3)	1026	309
AM03036-SS	uAuAusCfsagaAfaCfaGfAfAfucfaGfgUfgUfcAf(C11-PEG3-NAG3)	1027	309
AM03037-SS	uAuAusCfsagaaaCfaGfAfAfucfaGfgUfgUfcAf(C11-PEG3-NAG3)	1028	309
AM03038-SS	uAuAusCfsagaaaCfagaAfuCfaggUfgUfcAf(C11-PEG3-NAG3)	1029	309
AM03039-SS	uAuAusCfsaGfaAfaCfaGfAfAfucfagGfuGfucAf(C11-PEG3-NAG3)	1030	309
AM03042-SS	uAuAusCfsaGfaAfaCfaGfAfAfucagguguca(C11-PEG3-NAG3)	1031	309
AM03060-SS	uAuAusCfsaGfaAfaCfaGfAfAfucfaggugUfca(C11-PEG3-NAG3)	1032	309
AM03061-SS	uAuAusCfsaGfaAfaCfaGfAfAfucfagguguca(C11-PEG3-NAG3)	1033	309
AM03062-SS	uAuAusCfsagaaaCfaGfAfAfucfaggugUfca(C11-PEG3-NAG3)	1034	309
AM03064-SS	uAuAusCfsaGfaAfaCfaGfAfAfucfagugucAf(C11-PEG3-NAG3)	1035	309
AM03122-SS	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfGfcUfcAfuUfcUfcMAM(C11-PEG3-NAG3)	1036	308
AM03123-SS	uAuAU _{UNA} AfsGufuAfuCfGfGfGfcUfcAfuUfcUfcAf(C11-PEG3-NAG3)	1037	308
AM03124-SS	uAuAuAfsGufuAfuCfGfGfGfcUfcAfuUfcUfcAf(C11-PEG3-NAG3)	1038	308
AM03125-SS	uAuAusCfsaGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfGa(C11-PEG3-NAG3)	1039	310
AM03126-SS	uAuAuscsaGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfGaf(C11-PEG3-NAG3)	1040	310
AM03128-SS	uAuAuscsaGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfGa(C11-PEG3-NAG3)	1041	310
AM03144-SS	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfGfcUfcAfuUfcUfcAf(C6-PEG4-NAG3)	1042	308
AM03220-SS	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfGfcUfcuucuca	1043	308

1532-SS01			
AM03221-SS	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcuauucuca	1044	308
AM03222-SS	uAuAusAfsGuuauCfGfGfGfcUfcuauucuca	1045	308
AM03223-SS	uAuAusAfsGuuauCfGfGfGfcuauucuca	1046	308
AM03224-SS	uAuAusasGuuauCfGfGfGfcuauucuca	1047	308
AM03225-SS	uAuAusasGuuauCfGfGfGfcuauucuca	1048	308
AM03226-SS	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfdGcUfcuauucuca	1049	308
AM03227-SS	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfdGcuauucuca	1050	308
AM03228-SS	uAuAusAfsGuuauCfGfGfdGcUfcuauucuca	1051	308
AM03229-SS	uAuAusAfsGuuauCfGfGfdGcuauucuca	1052	308
AM03230-SS	uAuAusasGuuauCfGfGfdGcuauucuca	1053	308
AM03231-SS	uAuAusasGuuauCfGfGfdGcuauucuca	1054	308
AM03232-SS	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcUfcuauucuca	1055	308
AM03233-SS	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcuauucuca	1056	308
AM03234-SS	uAuAusAfsGuuauCfGfGfcUfcuauucuca	1057	308
AM03235-SS	uAuAusAfsGuuauCfGfGfcuauucuca	1058	308
AM03236-SS	uAuAusasGuuauCfGfGfcuauucuca	1059	308
AM03237-SS	uAuAusasGuuauCfGfGfcuauucuca	1060	308
AM03238-SS	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcUfcuauucuca(C11-PEG3-NAG3)	1061	308
AM03240-SS	uAuAusAfsGuuauCfGfGfcUfcuauucuca(C11-PEG3-NAG3)	1062	308
AM03330-SS	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcUfcUfcUfcAf	1063	308
1532-SS00			
AM03291-SS	uAuAusCfsaGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfGfG	1064	310
AM03292-SS	uAuAusCfsagcCfcCfuUfaUfuguUfaUfaCfGfG	1065	310
AM03293-SS	uAuAusCfsagcCfcCfuUfaUfuguuauaCfGfG	1066	310
AM03294-SS	uAuAuscsagcccuUfaUfuguuauacga	1067	310
AM03295-SS	uAuAuscsagcccuUfaUfuguuauacga	1068	310
AM03296-SS	uAuAusCfsagcCfcCfuUfaUfuguUfaUfaCfGfG	1069	310
AM03297-SS	uAuAusCfsagcCfcCfuUfaUfuguuauaCfGfG	1070	310
AM03298-SS	uAuAuscsagcccuUfaUfuguuauacga	1071	310
AM03299-SS	uAuAusCfsagcCfcCfuUfaUfuguuauaCfGfG	1072	310

AM03277-SS	uAuAuscsagcccuUfaUfuguuauacga(C11-PEG3-NAG3)	1073	310
AM03275-SS	uAuAusCfsagcCfcCfuUfaUfuguUfaUfaCfga(C11-PEG3-NAG3)	1074	310
AM03276-SS	uAuAusCfsagcCfcCfuUfaUfuguuauaCfga(C11-PEG3-NAG3)	1075	310
AM03278-SS	uAuAuscsagcccuuAfUfuguuauacga(C11-PEG3-NAG3)	1076	310
AM03287-SS	uAuAusCfsagcCfcCfuUfaUfuguUfaUfaCfga(C11-PEG3-NAG3)	1077	310
AM03288-SS	uAuAusCfsagcCfcCfuUfaUfuguuauaCfga(C11-PEG3-NAG3)	1078	310
AM03289-SS	uAuAuscsagcccuUfaUfuguuauacga(C11-PEG3-NAG3)	1079	310
AM03290-SS	uAuAusCfsagcCfcCfuUfaUfuguuauaCfga(C11-PEG3-NAG3)	1080	310
AM03243-SS	uAuAusasguuacgAfGfGfcuauucu(C11-PEG3-NAG3)	1081	308
AM03424-SS	(Chol-TEG)uAuAusasguuacgAfGfGfcuauucuc(invda)	1082	308
AM03425-SS	(Chol-TEG)uAuAusasguuacgAfGfGfcuauucu	1083	308
AM03426-SS	(Chol-TEG)uAuAusAfgUfuAfuCfGfGfcUfcAfuUfcUfc(invda)	1084	308
AM03457-SS	CfscsCfcUfuAfuUfgUfuAfuAfca(NAG13)	1085	334
AM03458-SS	CfscsCfuUfaUfuGfuUfaUfaCfga(NAG13)	1086	335
AM03459-SS	AfsgsAfuGfcUfgAfgAfuUfcGfca(NAG13)	1087	342
AM03460-SS	GfsusUfaUfcGfaGfgCfuCfaUfua(NAG13)	1088	344
AM03461-SS	AfsusCfGfGfcUfcAfuUfcUfca(NAG13)	1089	347
AM03462-SS	AfsasCfaGfaAfuCfaGfgUfgUfca(NAG13)	1090	350
AM03489-SS	uAuAusasguuacgAfGfGfcuauucu(NAG13)	1091	308
AM03492-SS	uAuAusCfsaGfcCfcCfuUfaUfuguUfaUfaCfga(NAG13)	1092	310
AM03544-SS	uAuAuscsagcccCfuUfaUfuguuauacga(NAG13)	1093	310
AM03545-SS	uAuAuscsagcccuuAfUfuGfuauacga(NAG13)	1094	310
AM03546-SS	uAuAuscsagcccuUfaUfuguuauacga(NAG13)	1095	310
AM03547-SS	uAuAusAfgUfuAfuCfGfGfcUfcAfuUfcUfcAf(NAG13)	1096	308
AM03650-SS	uAuAusasguuacgAfGfGfcuauucu(NAG13)	1097	308
AM03651-SS	uAuAuscsaGfcCfcCfuUfaUfuguUfaUfaCfga(NAG13)	1098	310
AM03670-SS	uAuAuscsagcgcCuUfaUfuguuauacga(NAG13)	1099	352
AM03683-SS	uAuAuscsaGfcCfcCfuUfaUfuguUfaUfaCfga	1100	310
AM03741-SS	cscscUfUfaUfuuguuauaca(NAG13)	1101	334

AM03742-SS	cscscUfUfAfuuguuauaCMAM(NAG13)	1102	334
AM03743-SS	CMsCMscUfUfAfuuguuauaCMAM(NAG13)	1103	334
AM03746-SS	cscscUfAfUfuguuauacga(NAG13)	1104	335
AM03747-SS	cscscUfAfUfuguuauacGMAM(NAG13)	1105	335
AM03748-SS	CMsCMscUfAfUfuguuauacGMAM(NAG13)	1106	335
AM03751-SS	asuscgAfGfGfcuauucuca(NAG13)	1107	347
AM03752-SS	asuscgAfGfGfcuauucuCMAM(NAG13)	1108	347
AM03753-SS	AMsTMscgAfGfGfcuauucuCMAM(NAG13)	1109	353
AM03757-SS	asascaGfAfAfucagguguca(NAG13)	1110	350
AM03758-SS	asascaGfAfAfucagguguCMAM(NAG13)	1111	350
AM03759-SS	AMsAMscaGfAfAfucagguguCMAM(NAG13)	1112	350
AM03859-SS	(NAG18)uauausasguuaucgAfGfGfcuauucuc(invDA)	1113	308
AM03861-SS	(NAG18)uauauscsaGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfg(invDA)	1114	310
AM03879-SS	(NAG4)uscaGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfgausu(invAb)	1115	354
AM03880-SS	(NAG4)uscaGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfgsa(invAb)	1116	355
AM03881-SS	(NAG24)uscaGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfgausu(invAb)	1117	354
AM03882-SS	(NAG4)usaguauucgAfGfGfcuauucucausu(invAb)	1118	356
AM03928-SS	uAuAuscsagcccCfuUfAfUfuguuauacga(NAG13)	1119	310
AM03931-SS	uAuAusasguuauCfGfGfcuauucuca(NAG13)	1120	308
AM03968-SS	(NAG4)uauauscaGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfgs(invDA)	1121	310
AM03970-SS	(NAG4)(invAb)GfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfgausu(invAb)	1122	357
AM04138-SS	(NAG25)uauausasguuaucgAfGfGfcuauucuc(invDA)	1123	308
AM04152-SS	(Alk-PEG5-C6)uauausasguuaucgAfGfGfcuauucuCM(invDA)	1124	308
AM04214-SS	(Alk-SMPT-C6)uauausasguuaucgAfGfGfcuauucuCM(invDA)	1125	308
AM04233-SS	(NAG26)uauausasguuaucgAfGfGfcuauucuCM(invDA)	1126	308
AM04372-SS	(NAG27)uauausasguuaucgAfGfGfcuauucuCM(invDA)	1127	308
AM04381-SS	(NAG25)auauscsagcccuUfAfUfuguuauacga(invDT)	1128	358
AM04382-SS	(NAG25)uauscsagcccuUfAfUfuguuauacgau(invDT)	1129	359
AM04391-SS	(NAG25)auausasguuaucgAfGfGfcuauucuca(invDT)	1130	360
AM04392-SS	(NAG25)uausasguuaucgAfGfGfcuauucucu(invDT)	1131	361
AM04412-SS	(NAG25)uauauscsagcccuUfAfUfuguuauacg(invDA)	1132	310

AM04414-SS	(NAG25)(invAb)gccccuUfAfUfuguuauacgauus(invAb)	1133	357
AM04416-SS	(NAG25)(invAb)uuaucgAfGfGfcucauucucasu(invAb)	1134	362
AM04496-SS	(NAG25)(invAb)GfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfгаusu(invAb))	1135	357
AM04497-SS	(NAG29)uauausasguuaucgAfGfGfcucauucuc(invA)	1136	308
AM04499-SS	(NAG28)(invAb)GfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfгаusu(invAb))	1137	357
AM04498-SS	(NAG29)uauuaasuuaucgAfGfGfcucauucucsa(invAb)	1138	363
AM04500-SS	(NAG30)(invAb)GfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfгаusu(invAb))	1139	357
AM04502-SS	(NAG25)uauuaasuuaucgAfGfGfcucauucucsa(invAb)	1140	363
AM04535-SS	(NAG25)uauaucsasgccccuUfAfUfuguuauacg(invA)	1141	310
AM04536-SS	(NAG25)uauaucsasgccccuUfAfUfuguuauacg(invA)	1142	310
AM04537-SS	(NAG25)uauuasgsuuaucgAfGfGfcucauucuc(invA)	1143	308
AM04538-SS	(NAG25)uauauagsuuaucgAfGfGfcucauucuc(invA)	1144	308
AM04543-SS	(NAG30)uscaGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfгsa(invAb)	1145	355
AM04578-SS	(NAG25)ggcsagccccuUfAfUfuguuauacgAMs(invdT)dT	1146	364
AM04588-SS	(NAG25)ggcsagccccuUfAfUfuguuauacgAMs(invdT)	1147	365
AM04579-SS	(NAG25)G _{UNAG} csagccccuUfAfUfuguuauacgAMs(invdT)dT	1148	364
AM04580-SS	(NAG25)ggcs(invA)gccccuUfAfUfuguuauacgAMs(invdT)dT	1149	364
AM04581-SS	(NAG25)csagccccuUfAfUfuguuauacgAMs(invdT)dTdTdT	1150	366
AM04611-SS	(NAG31)(invAb)GfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfгаusu(invAb))	1151	357
AM04612-SS	(NAG32)(invAb)GfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfгаusu(invAb))	1152	357
AM04669-SS	(NAG25)uauauagsusuuaucgAfGfGfcucauucuc(invA)	1153	308
AM04670-SS	(NAG25)uauauagusuuaucgAfGfGfcucauucuc(invA)	1154	308
AM04671-SS	(NAG25)gcгаusagasuuaucgAfGfGfcucauucuc(invA)	1155	367
AM04672-SS	(NAG25)ugaausasguuaucgAfGfGfcucauucuc(invA)	1156	368
AM04673-SS	(NAG25)aucгusagasuuaucgAfGfGfcucauucuc(invA)	1157	369
AM04674-SS	(NAG25)u(invA)uasasguuaucgAfGfGfcucauucuc(invA)	1158	308
AM04675-SS	(NAG25)uaua(invA)sasguuaucgAfGfGfcucauucuc(invA)	1159	370

AM04676-SS	(NAG25)uauaus(inv dA)sguuaucgAfGfGfcucauucuc(inv dA)	1160	308
AM04726-SS	(NAG30)aGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfgsa(invAb)	1161	371
AM04727-SS	(NAG30)aaGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfgsa(invAb)	1162	372
AM04728-SS	(NAG30)sasGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfgas(invAb)	1163	371
AM04729-SS	(NAG30)gscaGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfgsa(invAb)	1164	373
AM04737-SS	(NAG25)uauauagsuuaucgaGfGfcucauucucsa(invAb)	1165	374
AM04741-SS	(NAG30)sgscaGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfgsa(invAb)	1166	373
AM04742-SS	(NAG33)(invAb)GfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfгаusu(invAb))	1167	357
AM04743-SS	(NAG34)(invAb)GfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfгаusu(invAb))	1168	357
AM04744-SS	(NAG35)(invAb)GfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfгаusu(invAb))	1169	357
AM04803-SS	(NAG30)acGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfgsa(invAb)	1170	375
AM04804-SS	(NAG30)sasaGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfgas(invAb)	1171	372
AM04807-SS	(NAG30)sascGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfgas(invAb)	1172	375
AM04806-SS	(NAG30)sgscaGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfgas(invAb)	1173	373
AM04808-SS	(NAG31)sGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfгаusu(invAb)	1174	376
AM04809-SS	(NAG31)saGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfгаusu(invAb)	1175	377
AM04810-SS	(NAG31)sasaGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfgas(invAb)	1176	372
AM04811-SS	(NAG31)sasaGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfгаusu(invAb)	1177	378
AM04812-SS	(NAG31)sasaGfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfг(inv dA)usu(in vAb)	1178	378
AM04813-SS	(NAG31)uauausasguuaucgAfGfGfcucauucuc(inv dA)	1179	308
AM04816-SS	(NAG31)uauuscsagcccccUfAfUfuguuauacgs(inv dA)	1180	379
AM04817-SS	(NAG31)uagscsagcccccUfAfUfuguuauacgs(inv dA)	1181	380
AM04835-SS	(NAG31)uauacagcccccUfAfUfuguuauacgs(inv dA)	1182	379
AM04819-SS	(NAG31)sgscagcccccUfAfUfuguuauacgs(inv dA)	1183	381
AM04820-SS	(NAG31)sgscagcccccUfAfUfuguuauacgsa(invAb)	1184	373
AM04862-SS	(NAG25)auaagasguuaucgAfGfGfcucauucuc(inv dA)	1185	382
AM04863-SS	(NAG25)auaagsasguuaucgAfGfGfcucauucuc(inv dA)	1186	382
AM04864-SS	(NAG25)auaggcsagcccccUfAfUfuguuauacg(inv dA)	1187	383

AM04865-SS	(NAG25)auaggscsagcccccUfAfUfuguuauacg(inv dA)	1188	383
AM04866-SS	(NAG25)scsagcccccUfAfUfuguuauacgs(inv dA)	1189	384
AM04867-SS	(NAG31)scsagcccccUfAfUfuguuauacgs(inv dA)	1190	384
AM04868-SS	(NAG25)sgscccccUfAfUfuguuauacgauus(invAb)	1191	376
AM04869-SS	(NAG31)sgscccccUfAfUfuguuauacgauus(invAb)	1192	376
AM04870-SS	(NAG25)sGfsccccccUfAfUfuguuauacgauus(invAb)	1193	376
AM04978-SS	(NAG31)sGfscCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfggauus(invAb)	1194	376
AM05070-SS	(NAG25)uauauscsagcccc(NOTA-dT)UfAfUfuguuauacg(inv dA)	1195	385
AM05072-SS	(NAG25)(invAb)GfcCfcCf(NOTA-dT)UfAfUfuGfuUfaUfaCfgausu(invAb)	1196	1241
1532-SS02	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcucAfuucuca	1197	308
1532-SS03	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcucauUfcuca	1198	308
1532-SS04	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcucauucUfca	1199	308
1532-SS05	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcucauucucAf	1200	308
1532-SS06	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcUfcuucucAf	1201	308
1532-SS07	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcucAfuucucAf	1202	308
1532-SS08	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcucauUfcucAf	1203	308
1532-SS09	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcucauucUfcAf	1204	308
1532-SS10	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcucauucucAf	1205	308
1532-SS11	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcucauucucAf	1206	308
1532-SS12	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcucauucucAf	1207	308
1532-SS13	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcucAfuucucAf	1208	308
1532-SS14	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcucauUfcucAf	1209	308
1532-SS15	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcucauucUfcAf	1210	308
1532-SS16	uAuAusAfsGufuAfuCfGfGfcucauUfcUfcAf	1211	308
1532-SS17	uAuAusAfsGufuauCfGfGfcucauUfcUfcAf	1212	308
1532-SS18	uAuAusAfsGufuauCfGfGfcucauUfcUfcAf	1213	308
1532-SS19	uAuAusAfsGufuauCfGfGfcUfcuUfcUfcAf	1214	308
1532-SS20	uAuAusAfsGufuauCfGfGfcucAfuUfcUfcAf	1215	308
1532-SS21	uAuAusAfsGufuauCfGfGfcUfcAfuUfcUfcAf	1216	308
1532-SS22	uAuAusAfsGuuAfuCfGfGfcUfcAfuUfcUfcAf	1217	308

1532-SS23	uAuAusAfsguuauCfGfGfcUfcAfuUfcUfcAf	1218	308
1532-SS24	uAuAusAfsguuauCfGfGfcUfcAfuUfcUfcAf	1219	308
1533-CfinSS	uAuAuscsaGfaAfaCfaGfAfAfucGfgUfgUfcAf	1220	309
1533-SS00	uAuAusCfsaGfaAfaCfaGfAfAfucGfgUfgUfcAf	1221	309
1533-SS01	uAuAusCfsaGfaAfaCfaGfAfAfucGfguguca	1222	309
1533-SS02	uAuAusCfsaGfaAfaCfaGfAfAfucfaggugUfca	1223	309
1533-SS03	uAuAusCfsaGfaAfaCfaGfAfAfucfaggugucAf	1224	309
1533-SS04	uAuAusCfsaGfaAfaCfaGfAfAfucfaggUfguca	1225	309
1533-SS05	uAuAusCfsaGfaAfaCfaGfaAfuCfaGfgugucAf	1226	309
1533-SS06	uAuAusCfsaGfaAfaCfaGfaAfuCfaggugUfcAf	1227	309
1533-SS07	uAuAusCfsaGfaAfaCfaGfaAfuCfaggUfgucAf	1228	309
1533-SS08	uAuAusCfsaGfaAfaCfagAfAfucfaggugUfcAf	1229	309
1533-SS09	uAuAusCfsaGfaAfaCfagaAfuCfaggUfgUfcAf	1230	309
1533-SS10	uAuAusCfsaGfaAfaCfagaAfuCfaGfgugUfcAf	1231	309
1533-SS11	uAuAusCfsaGfaaaCfagAfAfucGfgUfgUfcAf	1232	309
1533-SS20			
1533-SS12	uAuAusCfsaGfaaaCfaGfaAfuCfaGfgUfgUfcAf	1233	309
1533-SS13	uAuAusCfsaGfaAfaCfagaAfuCfaGfgUfgUfcAf	1234	309
1533-SS14	uAuAusCfsaGfaaaCfagaAfuCfaGfgUfgUfcAf	1235	309
1533-SS15	uAuAusCfsagaAfaCfagaAfuCfaGfgUfgUfcAf	1236	309
1533-SS16	uAuAusCfsagaaaCfagAfAfucGfgUfgUfcAf	1237	309
1533-SS17	uAuAusCfsagaaaCfaGfaAfuCfaGfgUfgUfcAf	1238	309
1533-SS18	uAuAusCfsagaaaCfaGfAfAfucGfgUfgUfcAf	1239	309
1533-SS19	uAuAusCfsagaAfaCfagAfAfucGfgUfgUfcAf	1240	309
AM05341-SS	(NAG37)(invAb)GfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfгаusu(invAb)	1256	357
AM05342-SS	(NAG37)scsagcccuUfAfUfuguuauacgs(inv dA)	1257	381
AM05489-SS	(NAG25)uauausasguuauucGfGfGfcuauucucas(invAb)	1269	308
AM05491-SS	(NAG25)(invAb)uauucGfGfGfcuauucucas(invAb)	1270	1258
AM05494-SS	(NAG25)(invAb)GfcCfcCfuUfAfUfuGfuUfaUfaCfгаs(invAb)	1271	1259
AM05499-SS	(NAG25)(invAb)gccccuUfAfUfuguuauacгаusu(invAb)	1272	357
AM05500-SS	(NAG25)uauauscsagcccuUfAfUfuguuauacгаs(invAb)	1273	310
AM05501-SS	(NAG25)(invAb)gccccuUfAfUfuguuauacгаs(invAb)	1274	1259
AM05502-SS	(NAG25)sasagcccuUfAfUfuguuauacgs(inv dA)	1275	1261
AM05503-SS	(NAG25)scsagcccuUfAfUfuguuauacгаs(invAb)	1276	1260
AM05504-SS	(NAG25)sgscccuUfAfUfuguuauacгаs(invAb)	1277	371
AM05505-SS	(NAG25)sgscccuUfAfUfuguuauacgs(inv dA)	1278	371
AM05506-SS	(NAG25)sasagcccuUfAfUfuguuauacгаs(invAb)	1279	1261

Смысловую цепь, содержащую последовательность, приведенную в табл. 2В, можно гибридизировать с любой антисмысловой цепью, содержащей последовательность, приведенную в табл. 2А, при условии, что две последовательности имеют область по меньшей мере 90% комплементарности на протяжении непрерывной последовательности из 16, 17, 18, 19, 20 или 21 нуклеотида. Типовые агенты РНКи ЛПА представлены как "ID дуплекса №", приведенные в табл. 3А и 3В.

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит любую из "ID дуплекса №", представленных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА состоит из любой из "ID дуплекса №", представленных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит нуклеотидные последовательности смысловой цепи и антисмысловой цепи любой из "ID дуплекса №", представленных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит нуклеотидные последовательности смысловой цепи и антисмысловой цепи любой из "ID дуплекса №", представленных в данном документе, и нацеливающую группу и/или связующую группу, причем нацеливающая группа и/или связующая группа ковалентно связана (т.е. конъюгирована) со смысловой цепью или антисмысловой цепью. В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит модифицированные нуклеотидные последовательности смысловой цепи и антисмысловой цепи любой из "ID дуплекса №", представленных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит модифицированные нуклеотидные последовательности смысловой цепи и антисмысловой цепи любой из "ID дуплекса №", представленных в данном документе, и нацеливающую группу и/или связующую группу, причем нацеливающая группа и/или связующая группа ковалентно связана (т.е. конъюгирована) со смысловой цепью или антисмысловой цепью.

Таблица 3А. Дуплексы агентов РНКи ЛПА с номерами ID дуплексов

ID дуплекса	ID антисмысловой цепи	ID смысловой цепи	ID дуплекса	ID антисмысловой цепи	ID смысловой цепи	ID дуплекса	ID антисмысловой цепи	ID смысловой цепи
AD00571	AM01240-AS	AM01173-SS	AD02120	AM03257-AS	AM03229-SS	AD02500	AM03107-AS	AM03295-SS
AD00572	AM01241-AS	AM01174-SS	AD02121	AM03257-AS	AM03230-SS	AD02501	AM03279-AS	AM03295-SS
AD00573	AM01242-AS	AM01175-SS	AD02122	AM03257-AS	AM03231-SS	AD02502	AM03280-AS	AM03295-SS
AD00574	AM01243-AS	AM01176-SS	AD02123	AM03257-AS	AM03232-SS	AD02503	AM03281-AS	AM03295-SS
AD00575	AM01244-AS	AM01177-SS	AD02124	AM03257-AS	AM03233-SS	AD02504	AM03282-AS	AM03295-SS
AD00576	AM01245-AS	AM01178-SS	AD02125	AM03257-AS	AM03234-SS	AD02505	AM03283-AS	AM03295-SS
AD00577	AM01246-AS	AM01179-SS	AD02126	AM03257-AS	AM03235-SS	AD02506	AM03284-AS	AM03295-SS
AD00578	AM01247-AS	AM01180-SS	AD02127	AM03257-AS	AM03236-SS	AD02507	AM03300-AS	AM03295-SS
AD00579	AM01248-AS	AM01181-SS	AD02128	AM03257-AS	AM03237-SS	AD02508	AM03301-AS	AM03295-SS
AD00580	AM01249-AS	AM01182-SS	AD02129	AM03258-AS	AM03220-SS	AD02509	AM03107-AS	AM03296-SS
AD00581	AM01250-AS	AM01183-SS	AD02130	AM03258-AS	AM03221-SS	AD02510	AM03279-AS	AM03296-SS
AD00582	AM01251-AS	AM01184-SS	AD02131	AM03258-AS	AM03222-SS	AD02511	AM03280-AS	AM03296-SS
AD00583	AM01252-AS	AM01185-SS	AD02132	AM03258-AS	AM03223-SS	AD02512	AM03281-AS	AM03296-SS
AD00584	AM01253-AS	AM01186-SS	AD02133	AM03258-AS	AM03224-SS	AD02513	AM03282-AS	AM03296-SS
AD00585	AM01254-AS	AM01187-SS	AD02134	AM03258-AS	AM03225-SS	AD02514	AM03283-AS	AM03296-SS
AD00586	AM01255-AS	AM01188-SS	AD02135	AM03258-AS	AM03226-SS	AD02515	AM03284-AS	AM03296-SS
AD00587	AM01256-AS	AM01189-SS	AD02136	AM03258-AS	AM03227-SS	AD02516	AM03300-AS	AM03296-SS

038478

AD00588	AM01257-AS	AM01190-SS	AD02137	AM03258-AS	AM03228-SS	AD02517	AM03301-AS	AM03296-SS
AD00589	AM01258-AS	AM01191-SS	AD02138	AM03258-AS	AM03229-SS	AD02518	AM03107-AS	AM03297-SS
AD00590	AM01259-AS	AM01192-SS	AD02139	AM03258-AS	AM03230-SS	AD02519	AM03279-AS	AM03297-SS
AD00591	AM01260-AS	AM01193-SS	AD02140	AM03258-AS	AM03231-SS	AD02520	AM03280-AS	AM03297-SS
AD00592	AM01261-AS	AM01194-SS	AD02141	AM03258-AS	AM03232-SS	AD02521	AM03281-AS	AM03297-SS
AD00593	AM01262-AS	AM01195-SS	AD02142	AM03258-AS	AM03233-SS	AD02522	AM03282-AS	AM03297-SS
AD00594	AM01263-AS	AM01196-SS	AD02143	AM03258-AS	AM03234-SS	AD02523	AM03283-AS	AM03297-SS
AD00595	AM01264-AS	AM01197-SS	AD02144	AM03258-AS	AM03235-SS	AD02524	AM03284-AS	AM03297-SS
AD00596	AM01265-AS	AM01198-SS	AD02145	AM03258-AS	AM03236-SS	AD02525	AM03300-AS	AM03297-SS
AD00597	AM01266-AS	AM01199-SS	AD02146	AM03258-AS	AM03237-SS	AD02526	AM03301-AS	AM03297-SS
AD00598	AM01267-AS	AM01200-SS	AD02147	AM03259-AS	AM03220-SS	AD02527	AM03107-AS	AM03298-SS
AD00599	AM01268-AS	AM01201-SS	AD02148	AM03259-AS	AM03221-SS	AD02528	AM03279-AS	AM03298-SS
AD00600	AM01269-AS	AM01202-SS	AD02149	AM03259-AS	AM03222-SS	AD02529	AM03280-AS	AM03298-SS
AD00601	AM01270-AS	AM01203-SS	AD02150	AM03259-AS	AM03223-SS	AD02530	AM03281-AS	AM03298-SS
AD00602	AM01271-AS	AM01204-SS	AD02151	AM03259-AS	AM03224-SS	AD02531	AM03282-AS	AM03298-SS
AD00603	AM01272-AS	AM01205-SS	AD02152	AM03259-AS	AM03225-SS	AD02532	AM03283-AS	AM03298-SS
AD00604	AM01273-AS	AM01206-SS	AD02153	AM03259-AS	AM03226-SS	AD02533	AM03284-AS	AM03298-SS
AD00605	AM01274-AS	AM01207-SS	AD02154	AM03259-AS	AM03227-SS	AD02534	AM03300-AS	AM03298-SS
AD00606	AM01275-AS	AM01208-SS	AD02155	AM03259-AS	AM03228-SS	AD02535	AM03301-AS	AM03298-SS
AD00607	AM01276-AS	AM01209-SS	AD02156	AM03259-AS	AM03229-SS	AD02536	AM03107-AS	AM03299-SS
AD00608	AM01277-AS	AM01210-SS	AD02157	AM03259-AS	AM03230-SS	AD02537	AM03279-AS	AM03299-SS
AD00609	AM01278-AS	AM01211-SS	AD02158	AM03259-AS	AM03231-SS	AD02538	AM03280-AS	AM03299-SS
AD00610	AM01279-AS	AM01212-SS	AD02159	AM03259-AS	AM03232-SS	AD02539	AM03281-AS	AM03299-SS
AD00611	AM01280-AS	AM01213-SS	AD02160	AM03259-AS	AM03233-SS	AD02540	AM03282-AS	AM03299-SS
AD00612	AM01281-AS	AM01214-SS	AD02161	AM03259-AS	AM03234-SS	AD02541	AM03283-AS	AM03299-SS
AD00613	AM01282-AS	AM01215-SS	AD02162	AM03259-AS	AM03235-SS	AD02542	AM03284-AS	AM03299-SS
AD00614	AM01283-AS	AM01216-SS	AD02163	AM03259-AS	AM03236-SS	AD02543	AM03300-AS	AM03299-SS
AD00615	AM01284-AS	AM01217-SS	AD02164	AM03259-AS	AM03237-SS	AD02544	AM03301-AS	AM03299-SS
AD00616	AM01285-AS	AM01218-SS	AD02165	AM03260-AS	AM03220-SS	AD02545	AM03301-AS	AM03277-SS
AD00617	AM01286-AS	AM01219-SS	AD02166	AM03260-AS	AM03221-SS	AD02546	AM03107-AS	AM03275-SS
AD00618	AM01287-AS	AM01220-SS	AD02167	AM03260-AS	AM03222-SS	AD02547	AM03107-AS	AM03276-SS
AD00619	AM01288-AS	AM01221-SS	AD02168	AM03260-AS	AM03223-SS	AD02548	AM03107-AS	AM03277-SS
AD00620	AM01289-AS	AM01222-SS	AD02169	AM03260-AS	AM03224-SS	AD02549	AM03107-AS	AM03278-SS
AD00621	AM01290-AS	AM01223-SS	AD02170	AM03260-AS	AM03225-SS	AD02550	AM03107-AS	AM03287-SS
AD00622	AM01291-AS	AM01224-SS	AD02171	AM03260-AS	AM03226-SS	AD02551	AM03107-AS	AM03288-SS
AD00623	AM01292-AS	AM01225-SS	AD02172	AM03260-AS	AM03227-SS	AD02552	AM03107-AS	AM03289-SS
AD00624	AM01293-AS	AM01226-SS	AD02173	AM03260-AS	AM03228-SS	AD02553	AM03107-AS	AM03290-SS
AD00625	AM01294-AS	AM01227-SS	AD02174	AM03260-AS	AM03229-SS	AD02554	AM03279-AS	AM02537-SS
AD00626	AM01295-AS	AM01228-SS	AD02175	AM03260-AS	AM03230-SS	AD02555	AM03280-AS	AM02537-SS
AD00627	AM01296-AS	AM01229-SS	AD02176	AM03260-AS	AM03231-SS	AD02556	AM03281-AS	AM02537-SS
AD00628	AM01297-AS	AM01230-SS	AD02177	AM03260-AS	AM03232-SS	AD02557	AM03282-AS	AM02537-SS
AD00629	AM01298-AS	AM01231-SS	AD02178	AM03260-AS	AM03233-SS	AD02558	AM03283-AS	AM02537-SS

038478

AD00630	AM01299-AS	AM01232-SS	AD02179	AM03260-AS	AM03234-SS	AD02559	AM03284-AS	AM02537-SS
AD00631	AM01300-AS	AM01233-SS	AD02180	AM03260-AS	AM03235-SS	AD02560	AM03300-AS	AM02537-SS
AD00632	AM01301-AS	AM01234-SS	AD02181	AM03260-AS	AM03236-SS	AD02561	AM03301-AS	AM02537-SS
AD00633	AM01302-AS	AM01235-SS	AD02182	AM03260-AS	AM03237-SS	AD02609	AM03375-AS	AM03277-SS
AD00634	AM01303-AS	AM01236-SS	AD02183	AM03261-AS	AM03220-SS	AD02610	AM03376-AS	AM03277-SS
AD00635	AM01304-AS	AM01237-SS	AD02184	AM03261-AS	AM03221-SS	AD02611	AM03375-AS	AM03278-SS
AD00636	AM01305-AS	AM01238-SS	AD02185	AM03261-AS	AM03222-SS	AD02612	AM03376-AS	AM03278-SS
AD00637	AM01306-AS	AM01239-SS	AD02186	AM03261-AS	AM03223-SS	AD02613	AM03375-AS	AM03289-SS
AD01068	AM01796-AS	AM01795-SS	AD02187	AM03261-AS	AM03224-SS	AD02614	AM03376-AS	AM03289-SS
AD01069	AM01798-AS	AM01797-SS	AD02188	AM03261-AS	AM03225-SS	AD02615	AM03377-AS	AM02941-SS
AD01070	AM01800-AS	AM01799-SS	AD02189	AM03261-AS	AM03226-SS	AD02616	AM03259-AS	AM02941-SS
AD01071	AM01802-AS	AM01801-SS	AD02190	AM03261-AS	AM03227-SS	AD02617	AM03377-AS	AM02942-SS
AD01072	AM01804-AS	AM01803-SS	AD02191	AM03261-AS	AM03228-SS	AD02618	AM03259-AS	AM02942-SS
AD01073	AM01806-AS	AM01805-SS	AD02192	AM03261-AS	AM03229-SS	AD02619	AM03377-AS	AM03243-SS
AD01074	AM01808-AS	AM01807-SS	AD02193	AM03261-AS	AM03230-SS	AD02620	AM03259-AS	AM03243-SS
AD01075	AM01810-AS	AM01809-SS	AD02194	AM03261-AS	AM03231-SS	AD02662	AM02860-AS	AM03424-SS
AD01076	AM01812-AS	AM01811-SS	AD02195	AM03261-AS	AM03232-SS	AD02663	AM02860-AS	AM03425-SS
AD01077	AM01814-AS	AM01813-SS	AD02196	AM03261-AS	AM03233-SS	AD02664	AM03427-AS	AM03426-SS
AD01078	AM01816-AS	AM01815-SS	AD02197	AM03261-AS	AM03234-SS	AD02682	AM02775-AS	AM03457-SS
AD01079	AM01818-AS	AM01817-SS	AD02198	AM03261-AS	AM03235-SS	AD02683	AM02776-AS	AM03458-SS
AD01184	AM02003-AS	AM02006-SS	AD02199	AM03261-AS	AM03236-SS	AD02684	AM02783-AS	AM03459-SS
AD01185	AM02004-AS	AM02006-SS	AD02200	AM03261-AS	AM03237-SS	AD02685	AM02785-AS	AM03460-SS
AD01186	AM02005-AS	AM02006-SS	AD02201	AM03262-AS	AM03220-SS	AD02686	AM02788-AS	AM03461-SS
AD01187	AM02007-AS	AM02010-SS	AD02202	AM03262-AS	AM03221-SS	AD02687	AM02791-AS	AM03462-SS
AD01188	AM02008-AS	AM02010-SS	AD02203	AM03262-AS	AM03222-SS	AD02696	AM02860-AS	AM03243-SS
AD01189	AM02009-AS	AM02010-SS	AD02204	AM03262-AS	AM03223-SS	AD02697	AM03107-AS	AM03277-SS
AD01190	AM02011-AS	AM02014-SS	AD02205	AM03262-AS	AM03224-SS	AD02698	AM03107-AS	AM03278-SS
AD01191	AM02012-AS	AM02014-SS	AD02206	AM03262-AS	AM03225-SS	AD02699	AM03107-AS	AM03289-SS
AD01192	AM02013-AS	AM02014-SS	AD02207	AM03262-AS	AM03226-SS	AD02710	AM03486-AS	AM03489-SS
AD01193	AM02015-AS	AM02018-SS	AD02208	AM03262-AS	AM03227-SS	AD02711	AM03487-AS	AM03489-SS
AD01194	AM02016-AS	AM02018-SS	AD02209	AM03262-AS	AM03228-SS	AD02712	AM03488-AS	AM03489-SS
AD01195	AM02017-AS	AM02018-SS	AD02210	AM03262-AS	AM03229-SS	AD02713	AM02860-AS	AM03489-SS
AD01196	AM02019-AS	AM02022-SS	AD02211	AM03262-AS	AM03230-SS	AD02714	AM03490-AS	AM03492-SS
AD01197	AM02020-AS	AM02022-SS	AD02212	AM03262-AS	AM03231-SS	AD02715	AM03491-AS	AM03492-SS
AD01198	AM02021-AS	AM02022-SS	AD02213	AM03262-AS	AM03232-SS	AD02716	AM02531-AS	AM03492-SS
AD01199	AM02023-AS	AM02026-SS	AD02214	AM03262-AS	AM03233-SS	AD02717	AM03107-AS	AM03492-SS
AD01200	AM02024-AS	AM02026-SS	AD02215	AM03262-AS	AM03234-SS	AD02745	AM03107-AS	AM03544-SS
AD01201	AM02025-AS	AM02026-SS	AD02216	AM03262-AS	AM03235-SS	AD02746	AM03283-AS	AM03544-SS
AD01202	AM02027-AS	AM02030-SS	AD02217	AM03262-AS	AM03236-SS	AD02747	AM03300-AS	AM03544-SS
AD01203	AM02028-AS	AM02030-SS	AD02218	AM03262-AS	AM03237-SS	AD02748	AM03107-AS	AM03545-SS
AD01204	AM02029-AS	AM02030-SS	AD02219	AM03263-AS	AM03220-SS	AD02749	AM03283-AS	AM03545-SS
AD01205	AM02031-AS	AM02034-SS	AD02220	AM03263-AS	AM03221-SS	AD02750	AM03300-AS	AM03545-SS

038478

AD01206	AM02032-AS	AM02034-SS	AD02221	AM03263-AS	AM03222-SS	AD02751	AM03107-AS	AM03546-SS
AD01207	AM02033-AS	AM02034-SS	AD02222	AM03263-AS	AM03223-SS	AD02752	AM03283-AS	AM03546-SS
AD01208	AM02035-AS	AM02038-SS	AD02223	AM03263-AS	AM03224-SS	AD02753	AM03300-AS	AM03546-SS
AD01209	AM02036-AS	AM02038-SS	AD02224	AM03263-AS	AM03225-SS	AD02754	AM02534-AS	AM03547-SS
AD01210	AM02037-AS	AM02038-SS	AD02225	AM03263-AS	AM03226-SS	AD02755	AM02857-AS	AM03547-SS
AD01211	AM02039-AS	AM02042-SS	AD02226	AM03263-AS	AM03227-SS	AD02819	AM03377-AS	AM03650-SS
AD01212	AM02040-AS	AM02042-SS	AD02227	AM03263-AS	AM03228-SS	AD02820	AM03259-AS	AM03650-SS
AD01213	AM02041-AS	AM02042-SS	AD02228	AM03263-AS	AM03229-SS	AD02821	AM03129-AS	AM03651-SS
AD01328	AM02240-AS	AM02211-SS	AD02229	AM03263-AS	AM03230-SS	AD02825	AM03655-AS	AM03650-SS
AD01329	AM02241-AS	AM02212-SS	AD02230	AM03263-AS	AM03231-SS	AD02826	AM03656-AS	AM03650-SS
AD01330	AM02242-AS	AM02213-SS	AD02231	AM03263-AS	AM03232-SS	AD02827	AM03657-AS	AM03650-SS
AD01331	AM02243-AS	AM02214-SS	AD02232	AM03263-AS	AM03233-SS	AD02828	AM03658-AS	AM03650-SS
AD01332	AM02244-AS	AM02215-SS	AD02233	AM03263-AS	AM03234-SS	AD02829	AM03659-AS	AM03650-SS
AD01333	AM02245-AS	AM02216-SS	AD02234	AM03263-AS	AM03235-SS	AD02830	AM03660-AS	AM03650-SS
AD01334	AM02246-AS	AM02217-SS	AD02235	AM03263-AS	AM03236-SS	AD02831	AM03661-AS	AM03650-SS
AD01335	AM02247-AS	AM02218-SS	AD02236	AM03263-AS	AM03237-SS	AD02832	AM03269-AS	AM03650-SS
AD01336	AM02248-AS	AM02219-SS	AD02237	AM03264-AS	AM03220-SS	AD02841	AM03671-AS	AM03670-SS
AD01337	AM02249-AS	AM02220-SS	AD02238	AM03264-AS	AM03221-SS	AD02842	AM03672-AS	AM03546-SS
AD01338	AM02250-AS	AM02221-SS	AD02239	AM03264-AS	AM03222-SS	AD02843	AM03673-AS	AM03546-SS
AD01339	AM02251-AS	AM02222-SS	AD02240	AM03264-AS	AM03223-SS	AD02844	AM03674-AS	AM03546-SS
AD01340	AM02252-AS	AM02223-SS	AD02241	AM03264-AS	AM03224-SS	AD02845	AM03675-AS	AM03546-SS
AD01341	AM02253-AS	AM02224-SS	AD02242	AM03264-AS	AM03225-SS	AD02846	AM03676-AS	AM03546-SS
AD01342	AM02254-AS	AM02225-SS	AD02243	AM03264-AS	AM03226-SS	AD02847	AM03677-AS	AM03546-SS
AD01343	AM02255-AS	AM02226-SS	AD02244	AM03264-AS	AM03227-SS	AD02848	AM03678-AS	AM03650-SS
AD01344	AM02256-AS	AM02227-SS	AD02245	AM03264-AS	AM03228-SS	AD02849	AM03679-AS	AM03650-SS
AD01345	AM02257-AS	AM02228-SS	AD02246	AM03264-AS	AM03229-SS	AD02850	AM03680-AS	AM03650-SS
AD01346	AM02258-AS	AM02229-SS	AD02247	AM03264-AS	AM03230-SS	AD02851	AM03681-AS	AM03650-SS
AD01347	AM02259-AS	AM02230-SS	AD02248	AM03264-AS	AM03231-SS	AD02852	AM03682-AS	AM03650-SS
AD01348	AM02260-AS	AM02231-SS	AD02249	AM03264-AS	AM03232-SS	AD02853	AM02860-AS	AM03237-SS
AD01349	AM02261-AS	AM02232-SS	AD02250	AM03264-AS	AM03233-SS	AD02854	AM03377-AS	AM03225-SS
AD01350	AM02262-AS	AM02233-SS	AD02251	AM03264-AS	AM03234-SS	AD02855	AM03129-AS	AM03683-SS
AD01351	AM02263-AS	AM02234-SS	AD02252	AM03264-AS	AM03235-SS	AD02907	AM02775-AS	AM03741-SS
AD01352	AM02264-AS	AM02235-SS	AD02253	AM03264-AS	AM03236-SS	AD02908	AM02775-AS	AM03742-SS
AD01353	AM02265-AS	AM02236-SS	AD02254	AM03264-AS	AM03237-SS	AD02909	AM02775-AS	AM03743-SS
AD01354	AM02266-AS	AM02237-SS	AD02255	AM03265-AS	AM03220-SS	AD02910	AM03744-AS	AM03457-SS
AD01355	AM02267-AS	AM02238-SS	AD02256	AM03265-AS	AM03221-SS	AD02911	AM03745-AS	AM03457-SS
AD01356	AM02268-AS	AM02239-SS	AD02257	AM03265-AS	AM03222-SS	AD02912	AM03745-AS	AM03742-SS
AD01462	AM02404-AS	AM02441-SS	AD02258	AM03265-AS	AM03223-SS	AD02913	AM02776-AS	AM03746-SS
AD01463	AM02406-AS	AM02442-SS	AD02259	AM03265-AS	AM03224-SS	AD02914	AM02776-AS	AM03747-SS
AD01464	AM02408-AS	AM02443-SS	AD02260	AM03265-AS	AM03225-SS	AD02915	AM02776-AS	AM03748-SS
AD01465	AM02410-AS	AM02444-SS	AD02261	AM03265-AS	AM03226-SS	AD02916	AM03749-AS	AM03458-SS
AD01466	AM02412-AS	AM02445-SS	AD02262	AM03265-AS	AM03227-SS	AD02917	AM03750-AS	AM03458-SS

038478

AD01467	AM02414-AS	AM02446-SS	AD02263	AM03265-AS	AM03228-SS	AD02918	AM03750-AS	AM03747-SS
AD01468	AM02416-AS	AM02447-SS	AD02264	AM03265-AS	AM03229-SS	AD02919	AM02788-AS	AM03751-SS
AD01469	AM02418-AS	AM02448-SS	AD02265	AM03265-AS	AM03230-SS	AD02920	AM02788-AS	AM03752-SS
AD01529	AM02531-AS	AM02537-SS	AD02266	AM03265-AS	AM03231-SS	AD02921	AM02788-AS	AM03753-SS
AD01530	AM02532-AS	AM02538-SS	AD02267	AM03265-AS	AM03232-SS	AD02922	AM03754-AS	AM03461-SS
AD01531	AM02533-AS	AM02539-SS	AD02268	AM03265-AS	AM03233-SS	AD02923	AM03755-AS	AM03461-SS
AD01532	AM02534-AS	AM02540-SS	AD02269	AM03265-AS	AM03234-SS	AD02924	AM03756-AS	AM03461-SS
AD01533	AM02535-AS	AM02541-SS	AD02270	AM03265-AS	AM03235-SS	AD02925	AM03756-AS	AM03752-SS
AD01534	AM02536-AS	AM02542-SS	AD02271	AM03265-AS	AM03236-SS	AD02926	AM02791-AS	AM03757-SS
AD01708	AM02755-AS	AM02793-SS	AD02272	AM03265-AS	AM03237-SS	AD02927	AM02791-AS	AM03758-SS
AD01709	AM02756-AS	AM02794-SS	AD02273	AM03266-AS	AM03220-SS	AD02928	AM02791-AS	AM03759-SS
AD01710	AM02757-AS	AM02795-SS	AD02274	AM03266-AS	AM03221-SS	AD02929	AM03760-AS	AM03462-SS
AD01711	AM02758-AS	AM02796-SS	AD02275	AM03266-AS	AM03222-SS	AD02930	AM03761-AS	AM03462-SS
AD01712	AM02759-AS	AM02797-SS	AD02276	AM03266-AS	AM03223-SS	AD02931	AM03762-AS	AM03462-SS
AD01713	AM02760-AS	AM02798-SS	AD02277	AM03266-AS	AM03224-SS	AD02932	AM03762-AS	AM03758-SS
AD01714	AM02761-AS	AM02799-SS	AD02278	AM03266-AS	AM03225-SS	AD03049	AM03856-AS	AM03650-SS
AD01715	AM02762-AS	AM02800-SS	AD02279	AM03266-AS	AM03226-SS	AD03050	AM03857-AS	AM03651-SS
AD01716	AM02763-AS	AM02801-SS	AD02280	AM03266-AS	AM03227-SS	AD03051	AM03377-AS	AM03859-SS
AD01717	AM02764-AS	AM02802-SS	AD02281	AM03266-AS	AM03228-SS	AD03052	AM03129-AS	AM03861-SS
AD01718	AM02765-AS	AM02803-SS	AD02282	AM03266-AS	AM03229-SS	AD03053	AM03862-AS	AM03650-SS
AD01719	AM02766-AS	AM02804-SS	AD02283	AM03266-AS	AM03230-SS	AD03054	AM03259-AS	AM03859-SS
AD01720	AM02767-AS	AM02805-SS	AD02284	AM03266-AS	AM03231-SS	AD03058	AM03866-AS	AM03546-SS
AD01721	AM02768-AS	AM02806-SS	AD02285	AM03266-AS	AM03232-SS	AD03059	AM03867-AS	AM03546-SS
AD01722	AM02769-AS	AM02807-SS	AD02286	AM03266-AS	AM03233-SS	AD03060	AM03868-AS	AM03546-SS
AD01723	AM02770-AS	AM02808-SS	AD02287	AM03266-AS	AM03234-SS	AD03061	AM03869-AS	AM03546-SS
AD01724	AM02771-AS	AM02809-SS	AD02288	AM03266-AS	AM03235-SS	AD03062	AM03870-AS	AM03546-SS
AD01725	AM02772-AS	AM02810-SS	AD02289	AM03266-AS	AM03236-SS	AD03063	AM03871-AS	AM03546-SS
AD01726	AM02773-AS	AM02811-SS	AD02290	AM03266-AS	AM03237-SS	AD03064	AM03872-AS	AM03546-SS
AD01727	AM02774-AS	AM02793-SS	AD02291	AM03267-AS	AM03220-SS	AD03065	AM03873-AS	AM03546-SS
AD01728	AM02775-AS	AM02794-SS	AD02292	AM03267-AS	AM03221-SS	AD03066	AM03874-AS	AM03546-SS
AD01729	AM02776-AS	AM02795-SS	AD02293	AM03267-AS	AM03222-SS	AD03067	AM03875-AS	AM03546-SS
AD01730	AM02777-AS	AM02796-SS	AD02294	AM03267-AS	AM03223-SS	AD03068	AM03876-AS	AM03546-SS
AD01731	AM02778-AS	AM02797-SS	AD02295	AM03267-AS	AM03224-SS	AD03069	AM03877-AS	AM03546-SS
AD01732	AM02779-AS	AM02798-SS	AD02296	AM03267-AS	AM03225-SS	AD03070	AM03878-AS	AM03546-SS
AD01733	AM02780-AS	AM02799-SS	AD02297	AM03267-AS	AM03226-SS	AD03071	AM03883-AS	AM03879-SS
AD01734	AM02781-AS	AM02800-SS	AD02298	AM03267-AS	AM03227-SS	AD03072	AM03884-AS	AM03880-SS
AD01735	AM02782-AS	AM02801-SS	AD02299	AM03267-AS	AM03228-SS	AD03073	AM03883-AS	AM03881-SS
AD01736	AM02783-AS	AM02802-SS	AD02300	AM03267-AS	AM03229-SS	AD03074	AM03885-AS	AM03882-SS
AD01737	AM02784-AS	AM02803-SS	AD02301	AM03267-AS	AM03230-SS	AD03075	AM03129-AS	AM03546-SS
AD01738	AM02785-AS	AM02804-SS	AD02302	AM03267-AS	AM03231-SS	AD03114	AM03929-AS	AM03651-SS
AD01739	AM02786-AS	AM02805-SS	AD02303	AM03267-AS	AM03232-SS	AD03115	AM03930-AS	AM03651-SS
AD01740	AM02787-AS	AM02806-SS	AD02304	AM03267-AS	AM03233-SS	AD03116	AM03129-AS	AM03928-SS

038478

AD01741	AM02788-AS	AM02807-SS	AD02305	AM03267-AS	AM03234-SS	AD03117	AM03929-AS	AM03928-SS
AD01742	AM02789-AS	AM02808-SS	AD02306	AM03267-AS	AM03235-SS	AD03118	AM03930-AS	AM03928-SS
AD01743	AM02790-AS	AM02809-SS	AD02307	AM03267-AS	AM03236-SS	AD03119	AM03932-AS	AM03650-SS
AD01744	AM02791-AS	AM02810-SS	AD02308	AM03267-AS	AM03237-SS	AD03120	AM03933-AS	AM03650-SS
AD01745	AM02792-AS	AM02811-SS	AD02309	AM03268-AS	AM03220-SS	AD03121	AM03377-AS	AM03931-SS
AD01746	AM02774-AS	AM02812-SS	AD02310	AM03268-AS	AM03221-SS	AD03122	AM03932-AS	AM03931-SS
AD01747	AM02775-AS	AM02813-SS	AD02311	AM03268-AS	AM03222-SS	AD03123	AM03933-AS	AM03931-SS
AD01748	AM02776-AS	AM02814-SS	AD02312	AM03268-AS	AM03223-SS	AD03156	AM03969-AS	AM03968-SS
AD01749	AM02777-AS	AM02815-SS	AD02313	AM03268-AS	AM03224-SS	AD03157	AM03971-AS	AM03970-SS
AD01750	AM02778-AS	AM02816-SS	AD02314	AM03268-AS	AM03225-SS	AD03158	AM03972-AS	AM03970-SS
AD01751	AM02779-AS	AM02817-SS	AD02315	AM03268-AS	AM03226-SS	AD03159	AM03973-AS	AM03970-SS
AD01752	AM02780-AS	AM02818-SS	AD02316	AM03268-AS	AM03227-SS	AD03170	AM03823-AS	AM03651-SS
AD01753	AM02781-AS	AM02819-SS	AD02317	AM03268-AS	AM03228-SS	AD03171	AM03824-AS	AM03651-SS
AD01754	AM02782-AS	AM02820-SS	AD02318	AM03268-AS	AM03229-SS	AD03172	AM03825-AS	AM03651-SS
AD01755	AM02783-AS	AM02821-SS	AD02319	AM03268-AS	AM03230-SS	AD03173	AM03826-AS	AM03651-SS
AD01756	AM02784-AS	AM02822-SS	AD02320	AM03268-AS	AM03231-SS	AD03174	AM03827-AS	AM03650-SS
AD01757	AM02785-AS	AM02823-SS	AD02321	AM03268-AS	AM03232-SS	AD03175	AM03828-AS	AM03650-SS
AD01758	AM02786-AS	AM02824-SS	AD02322	AM03268-AS	AM03233-SS	AD03272	AM02860-AS	AM04138-SS
AD01759	AM02787-AS	AM02825-SS	AD02323	AM03268-AS	AM03234-SS	AD03273	AM03377-AS	AM04138-SS
AD01760	AM02788-AS	AM02826-SS	AD02324	AM03268-AS	AM03235-SS	AD03274	AM04132-AS	AM04138-SS
AD01761	AM02789-AS	AM02827-SS	AD02325	AM03268-AS	AM03236-SS	AD03275	AM04133-AS	AM04138-SS
AD01762	AM02790-AS	AM02828-SS	AD02326	AM03268-AS	AM03237-SS	AD03276	AM04134-AS	AM04138-SS
AD01763	AM02791-AS	AM02829-SS	AD02327	AM03269-AS	AM03220-SS	AD03277	AM04135-AS	AM04138-SS
AD01764	AM02792-AS	AM02830-SS	AD02328	AM03269-AS	AM03221-SS	AD03278	AM04136-AS	AM04138-SS
AD01765	AM02857-AS	AM02540-SS	AD02329	AM03269-AS	AM03222-SS	AD03279	AM04137-AS	AM04138-SS
AD01766	AM02858-AS	AM02540-SS	AD02330	AM03269-AS	AM03223-SS	AD03291	AM04150-AS	AM04152-SS
AD01767	AM02859-AS	AM02540-SS	AD02331	AM03269-AS	AM03224-SS	AD03327	AM04150-AS	AM04214-SS
AD01768	AM02860-AS	AM02540-SS	AD02332	AM03269-AS	AM03225-SS	AD03341	AM04133-AS	AM04233-SS
AD01769	AM02859-AS	AM02861-SS	AD02333	AM03269-AS	AM03226-SS	AD03351	AM04250-AS	AM03742-SS
AD01770	AM02860-AS	AM02861-SS	AD02334	AM03269-AS	AM03227-SS	AD03352	AM04251-AS	AM03742-SS
AD01772	AM02863-AS	AM02541-SS	AD02335	AM03269-AS	AM03228-SS	AD03353	AM04252-AS	AM03742-SS
AD01773	AM02864-AS	AM02541-SS	AD02336	AM03269-AS	AM03229-SS	AD03354	AM04253-AS	AM03747-SS
AD01774	AM02865-AS	AM02541-SS	AD02337	AM03269-AS	AM03230-SS	AD03355	AM04254-AS	AM03747-SS
AD01780	AM02866-AS	AM02541-SS	AD02338	AM03269-AS	AM03231-SS	AD03356	AM04255-AS	AM03747-SS
AD01803	AM02534-AS	AM02941-SS	AD02339	AM03269-AS	AM03232-SS	AD03357	AM04256-AS	AM03752-SS
AD01804	AM02534-AS	AM02942-SS	AD02340	AM03269-AS	AM03233-SS	AD03358	AM04257-AS	AM03752-SS
AD01805	AM02943-AS	AM02540-SS	AD02341	AM03269-AS	AM03234-SS	AD03359	AM04258-AS	AM03752-SS
AD01806	AM02943-AS	AM02941-SS	AD02342	AM03269-AS	AM03235-SS	AD03360	AM04259-AS	AM03758-SS
AD01807	AM02943-AS	AM02942-SS	AD02343	AM03269-AS	AM03236-SS	AD03361	AM04260-AS	AM03758-SS
AD01808	AM02944-AS	AM02540-SS	AD02344	AM03269-AS	AM03237-SS	AD03362	AM04261-AS	AM03758-SS
AD01809	AM02944-AS	AM02941-SS	AD02345	AM03270-AS	AM03220-SS	AD03421	AM04133-AS	AM04372-SS
AD01810	AM02944-AS	AM02942-SS	AD02346	AM03270-AS	AM03221-SS	AD03424	AM04215-AS	AM03546-SS

038478

AD01811	AM02945-AS	AM02540-SS	AD02347	AM03270-AS	AM03222-SS	AD03425	AM04216-AS	AM03546-SS
AD01812	AM02945-AS	AM02941-SS	AD02348	AM03270-AS	AM03223-SS	AD03426	AM04217-AS	AM03546-SS
AD01813	AM02945-AS	AM02942-SS	AD02349	AM03270-AS	AM03224-SS	AD03427	AM04218-AS	AM03546-SS
AD01814	AM02535-AS	AM02946-SS	AD02350	AM03270-AS	AM03225-SS	AD03428	AM04219-AS	AM03546-SS
AD01815	AM02535-AS	AM02947-SS	AD02351	AM03270-AS	AM03226-SS	AD03430	AM04377-AS	AM04381-SS
AD01816	AM02535-AS	AM02948-SS	AD02352	AM03270-AS	AM03227-SS	AD03431	AM04378-AS	AM04382-SS
AD01817	AM02535-AS	AM02949-SS	AD02353	AM03270-AS	AM03228-SS	AD03432	AM04379-AS	AM04381-SS
AD01818	AM02950-AS	AM02541-SS	AD02354	AM03270-AS	AM03229-SS	AD03433	AM04380-AS	AM04382-SS
AD01819	AM02950-AS	AM02946-SS	AD02355	AM03270-AS	AM03230-SS	AD03434	AM04383-AS	AM04391-SS
AD01820	AM02950-AS	AM02947-SS	AD02356	AM03270-AS	AM03231-SS	AD03435	AM04384-AS	AM04392-SS
AD01821	AM02950-AS	AM02948-SS	AD02357	AM03270-AS	AM03232-SS	AD03436	AM04385-AS	AM04391-SS
AD01822	AM02950-AS	AM02949-SS	AD02358	AM03270-AS	AM03233-SS	AD03437	AM04386-AS	AM04392-SS
AD01823	AM02951-AS	AM02541-SS	AD02359	AM03270-AS	AM03234-SS	AD03438	AM04387-AS	AM04391-SS
AD01824	AM02951-AS	AM02946-SS	AD02360	AM03270-AS	AM03235-SS	AD03439	AM04388-AS	AM04392-SS
AD01825	AM02951-AS	AM02947-SS	AD02361	AM03270-AS	AM03236-SS	AD03440	AM04389-AS	AM04391-SS
AD01826	AM02951-AS	AM02948-SS	AD02362	AM03270-AS	AM03237-SS	AD03441	AM04390-AS	AM04392-SS
AD01827	AM02951-AS	AM02949-SS	AD02363	AM03271-AS	AM03220-SS	AD03460	AM03300-AS	AM04412-SS
AD01828	AM02952-AS	AM02541-SS	AD02364	AM03271-AS	AM03221-SS	AD03461	AM04413-AS	AM04414-SS
AD01829	AM02952-AS	AM02946-SS	AD02365	AM03271-AS	AM03222-SS	AD03462	AM04415-AS	AM04416-SS
AD01830	AM02952-AS	AM02947-SS	AD02366	AM03271-AS	AM03223-SS	AD03463	AM04417-AS	AM04412-SS
AD01831	AM02952-AS	AM02948-SS	AD02367	AM03271-AS	AM03224-SS	AD03494	AM04437-AS	AM03742-SS
AD01832	AM02952-AS	AM02949-SS	AD02368	AM03271-AS	AM03225-SS	AD03495	AM04438-AS	AM03747-SS
AD01895	AM02863-AS	AM03030-SS	AD02369	AM03271-AS	AM03226-SS	AD03496	AM04439-AS	AM03752-SS
AD01896	AM02865-AS	AM03036-SS	AD02370	AM03271-AS	AM03227-SS	AD03497	AM04440-AS	AM03758-SS
AD01897	AM02865-AS	AM03037-SS	AD02371	AM03271-AS	AM03228-SS	AD03536	AM03972-AS	AM04496-SS
AD01898	AM02865-AS	AM03038-SS	AD02372	AM03271-AS	AM03229-SS	AD03537	AM02860-AS	AM04497-SS
AD01899	AM03040-AS	AM03039-SS	AD02373	AM03271-AS	AM03230-SS	AD03538	AM03972-AS	AM04499-SS
AD01900	AM03041-AS	AM03039-SS	AD02374	AM03271-AS	AM03231-SS	AD03539	AM04415-AS	AM04498-SS
AD01901	AM03041-AS	AM03042-SS	AD02375	AM03271-AS	AM03232-SS	AD03540	AM03972-AS	AM04500-SS
AD01902	AM02863-AS	AM03042-SS	AD02376	AM03271-AS	AM03233-SS	AD03541	AM04501-AS	AM03970-SS
AD01903	AM03043-AS	AM03042-SS	AD02377	AM03271-AS	AM03234-SS	AD03542	AM02860-AS	AM04502-SS
AD01912	AM03065-AS	AM03060-SS	AD02378	AM03271-AS	AM03235-SS	AD03547	AM04507-AS	AM04498-SS
AD01913	AM03066-AS	AM03060-SS	AD02379	AM03271-AS	AM03236-SS	AD03548	AM02860-AS	AM04498-SS
AD01914	AM03067-AS	AM03060-SS	AD02380	AM03271-AS	AM03237-SS	AD03549	AM04507-AS	AM04502-SS
AD01915	AM03068-AS	AM03060-SS	AD02381	AM03272-AS	AM03220-SS	AD03573	AM04539-AS	AM04535-SS
AD01916	AM03069-AS	AM03060-SS	AD02382	AM03272-AS	AM03221-SS	AD03574	AM04540-AS	AM04536-SS
AD01917	AM03070-AS	AM03060-SS	AD02383	AM03272-AS	AM03222-SS	AD03575	AM04541-AS	AM04537-SS
AD01918	AM03065-AS	AM03061-SS	AD02384	AM03272-AS	AM03223-SS	AD03576	AM04542-AS	AM04538-SS
AD01919	AM03066-AS	AM03061-SS	AD02385	AM03272-AS	AM03224-SS	AD03577	AM04544-AS	AM04543-SS
AD01920	AM03067-AS	AM03061-SS	AD02386	AM03272-AS	AM03225-SS	AD03578	AM04545-AS	AM04500-SS
AD01921	AM03068-AS	AM03061-SS	AD02387	AM03272-AS	AM03226-SS	AD03579	AM04546-AS	AM04500-SS
AD01922	AM03069-AS	AM03061-SS	AD02388	AM03272-AS	AM03227-SS	AD03603	AM04582-AS	AM04578-SS

038478

AD01923	AM03070-AS	AM03061-SS	AD02389	AM03272-AS	AM03228-SS	AD03604	AM04583-AS	AM04578-SS
AD01924	AM03065-AS	AM03062-SS	AD02390	AM03272-AS	AM03229-SS	AD03605	AM04584-AS	AM04578-SS
AD01925	AM03066-AS	AM03062-SS	AD02391	AM03272-AS	AM03230-SS	AD03606	AM04585-AS	AM04578-SS
AD01926	AM03067-AS	AM03062-SS	AD02392	AM03272-AS	AM03231-SS	AD03607	AM04586-AS	AM04578-SS
AD01927	AM03068-AS	AM03062-SS	AD02393	AM03272-AS	AM03232-SS	AD03608	AM04587-AS	AM04578-SS
AD01928	AM03069-AS	AM03062-SS	AD02394	AM03272-AS	AM03233-SS	AD03609	AM04584-AS	AM04588-SS
AD01929	AM03070-AS	AM03062-SS	AD02395	AM03272-AS	AM03234-SS	AD03610	AM04584-AS	AM04579-SS
AD01930	AM03065-AS	AM03037-SS	AD02396	AM03272-AS	AM03235-SS	AD03611	AM04584-AS	AM04580-SS
AD01931	AM03066-AS	AM03037-SS	AD02397	AM03272-AS	AM03236-SS	AD03612	AM04584-AS	AM04581-SS
AD01932	AM03067-AS	AM03037-SS	AD02398	AM03272-AS	AM03237-SS	AD03627	AM04609-AS	AM03970-SS
AD01933	AM03068-AS	AM03037-SS	AD02399	AM03273-AS	AM03220-SS	AD03628	AM04610-AS	AM03970-SS
AD01934	AM03069-AS	AM03037-SS	AD02400	AM03273-AS	AM03221-SS	AD03629	AM03972-AS	AM04611-SS
AD01935	AM03070-AS	AM03037-SS	AD02401	AM03273-AS	AM03222-SS	AD03630	AM03972-AS	AM04612-SS
AD01936	AM03065-AS	AM03064-SS	AD02402	AM03273-AS	AM03223-SS	AD03668	AM04501-AS	AM04500-SS
AD01937	AM03066-AS	AM03064-SS	AD02403	AM03273-AS	AM03224-SS	AD03671	AM04677-AS	AM04669-SS
AD01938	AM03067-AS	AM03064-SS	AD02404	AM03273-AS	AM03225-SS	AD03672	AM04678-AS	AM04670-SS
AD01939	AM03068-AS	AM03064-SS	AD02405	AM03273-AS	AM03226-SS	AD03673	AM04679-AS	AM04671-SS
AD01940	AM03069-AS	AM03064-SS	AD02406	AM03273-AS	AM03227-SS	AD03674	AM04680-AS	AM04672-SS
AD01941	AM03070-AS	AM03064-SS	AD02407	AM03273-AS	AM03228-SS	AD03675	AM04681-AS	AM04673-SS
AD01976	AM03119-AS	AM02540-SS	AD02408	AM03273-AS	AM03229-SS	AD03676	AM02860-AS	AM04674-SS
AD01977	AM03120-AS	AM02540-SS	AD02409	AM03273-AS	AM03230-SS	AD03677	AM02860-AS	AM04675-SS
AD01978	AM03121-AS	AM02540-SS	AD02410	AM03273-AS	AM03231-SS	AD03678	AM02860-AS	AM04676-SS
AD01979	AM02857-AS	AM03122-SS	AD02411	AM03273-AS	AM03232-SS	AD03705	AM04501-AS	AM04726-SS
AD01980	AM02857-AS	AM03123-SS	AD02412	AM03273-AS	AM03233-SS	AD03706	AM04501-AS	AM04727-SS
AD01981	AM03119-AS	AM03122-SS	AD02413	AM03273-AS	AM03234-SS	AD03707	AM04501-AS	AM04728-SS
AD01982	AM02857-AS	AM03124-SS	AD02414	AM03273-AS	AM03235-SS	AD03708	AM04544-AS	AM04729-SS
AD01983	AM03107-AS	AM02537-SS	AD02415	AM03273-AS	AM03236-SS	AD03713	AM04733-AS	AM04138-SS
AD01984	AM03108-AS	AM02537-SS	AD02416	AM03273-AS	AM03237-SS	AD03714	AM04734-AS	AM04138-SS
AD01985	AM03107-AS	AM03125-SS	AD02417	AM03274-AS	AM03220-SS	AD03715	AM04735-AS	AM04138-SS
AD01986	AM03107-AS	AM03126-SS	AD02418	AM03274-AS	AM03221-SS	AD03716	AM04736-AS	AM04138-SS
AD01987	AM03127-AS	AM02537-SS	AD02419	AM03274-AS	AM03222-SS	AD03717	AM02860-AS	AM04737-SS
AD01988	AM03129-AS	AM03128-SS	AD02420	AM03274-AS	AM03223-SS	AD03720	AM03884-AS	AM04741-SS
AD01989	AM03130-AS	AM02540-SS	AD02421	AM03274-AS	AM03224-SS	AD03721	AM03972-AS	AM04742-SS
AD01990	AM03131-AS	AM02540-SS	AD02422	AM03274-AS	AM03225-SS	AD03722	AM03972-AS	AM04743-SS
AD02001	AM02860-AS	AM02942-SS	AD02423	AM03274-AS	AM03226-SS	AD03723	AM03972-AS	AM04744-SS
AD02002	AM02857-AS	AM03144-SS	AD02424	AM03274-AS	AM03227-SS	AD03760	AM04805-AS	AM04803-SS
AD02003	AM03149-AS	AM02540-SS	AD02425	AM03274-AS	AM03228-SS	AD03761	AM04501-AS	AM04804-SS
AD02004	AM03149-AS	AM02941-SS	AD02426	AM03274-AS	AM03229-SS	AD03762	AM04805-AS	AM04807-SS
AD02005	AM03149-AS	AM02942-SS	AD02427	AM03274-AS	AM03230-SS	AD03763	AM03884-AS	AM04729-SS
AD02006	AM03150-AS	AM02540-SS	AD02428	AM03274-AS	AM03231-SS	AD03764	AM03884-AS	AM04806-SS
AD02007	AM03150-AS	AM02941-SS	AD02429	AM03274-AS	AM03232-SS	AD03765	AM04501-AS	AM04611-SS
AD02008	AM03150-AS	AM02942-SS	AD02430	AM03274-AS	AM03233-SS	AD03766	AM04501-AS	AM04808-SS

038478

AD02009	AM03151-AS	AM02540-SS	AD02431	AM03274-AS	AM03234-SS	AD03767	AM04501-AS	AM04809-SS
AD02010	AM03151-AS	AM02941-SS	AD02432	AM03274-AS	AM03235-SS	AD03768	AM04501-AS	AM04810-SS
AD02011	AM03151-AS	AM02942-SS	AD02433	AM03274-AS	AM03236-SS	AD03769	AM04501-AS	AM04811-SS
AD02075	AM03255-AS	AM03220-SS	AD02434	AM03274-AS	AM03237-SS	AD03770	AM04501-AS	AM04812-SS
AD02076	AM03255-AS	AM03221-SS	AD02435	AM03255-AS	AM03238-SS	AD03771	AM02860-AS	AM04813-SS
AD02077	AM03255-AS	AM03222-SS	AD02436	AM03256-AS	AM03238-SS	AD03801	AM04821-AS	AM04816-SS
AD02078	AM03255-AS	AM03223-SS	AD02437	AM03255-AS	AM03240-SS	AD03802	AM04822-AS	AM04817-SS
AD02079	AM03255-AS	AM03224-SS	AD02438	AM03256-AS	AM03240-SS	AD03803	AM04823-AS	AM04816-SS
AD02080	AM03255-AS	AM03225-SS	AD02439	AM03255-AS	AM02942-SS	AD03804	AM04821-AS	AM04835-SS
AD02081	AM03255-AS	AM03226-SS	AD02440	AM03256-AS	AM02942-SS	AD03805	AM04824-AS	AM04819-SS
AD02082	AM03255-AS	AM03227-SS	AD02462	AM02857-AS	AM03330-SS	AD03806	AM04824-AS	AM04820-SS
AD02083	AM03255-AS	AM03228-SS	AD02463	AM03331-AS	AM01223-SS	AD03841	AM04871-AS	AM04862-SS
AD02084	AM03255-AS	AM03229-SS	AD02464	AM03107-AS	AM03291-SS	AD03842	AM02860-AS	AM04863-SS
AD02085	AM03255-AS	AM03230-SS	AD02465	AM03279-AS	AM03291-SS	AD03843	AM04872-AS	AM04138-SS
AD02086	AM03255-AS	AM03231-SS	AD02466	AM03280-AS	AM03291-SS	AD03844	AM04539-AS	AM04864-SS
AD02087	AM03255-AS	AM03232-SS	AD02467	AM03281-AS	AM03291-SS	AD03845	AM03300-AS	AM04865-SS
AD02088	AM03255-AS	AM03233-SS	AD02468	AM03282-AS	AM03291-SS	AD03846	AM04873-AS	AM04412-SS
AD02089	AM03255-AS	AM03234-SS	AD02469	AM03283-AS	AM03291-SS	AD03847	AM04874-AS	AM04866-SS
AD02090	AM03255-AS	AM03235-SS	AD02470	AM03284-AS	AM03291-SS	AD03848	AM04874-AS	AM04867-SS
AD02091	AM03255-AS	AM03236-SS	AD02471	AM03300-AS	AM03291-SS	AD03849	AM04875-AS	AM04867-SS
AD02092	AM03255-AS	AM03237-SS	AD02472	AM03301-AS	AM03291-SS	AD03850	AM04876-AS	AM04866-SS
AD02093	AM03256-AS	AM03220-SS	AD02473	AM03107-AS	AM03292-SS	AD03851	AM04877-AS	AM04866-SS
AD02094	AM03256-AS	AM03221-SS	AD02474	AM03279-AS	AM03292-SS	AD03852	AM04877-AS	AM04867-SS
AD02095	AM03256-AS	AM03222-SS	AD02475	AM03280-AS	AM03292-SS	AD03853	AM04874-AS	AM04868-SS
AD02096	AM03256-AS	AM03223-SS	AD02476	AM03281-AS	AM03292-SS	AD03854	AM04874-AS	AM04869-SS
AD02097	AM03256-AS	AM03224-SS	AD02477	AM03282-AS	AM03292-SS	AD03855	AM04875-AS	AM04869-SS
AD02098	AM03256-AS	AM03225-SS	AD02478	AM03283-AS	AM03292-SS	AD03856	AM04874-AS	AM04870-SS
AD02099	AM03256-AS	AM03226-SS	AD02479	AM03284-AS	AM03292-SS	AD03857	AM03972-AS	AM04808-SS
AD02100	AM03256-AS	AM03227-SS	AD02480	AM03300-AS	AM03292-SS	AD03858	AM03972-AS	AM04811-SS
AD02101	AM03256-AS	AM03228-SS	AD02481	AM03301-AS	AM03292-SS	AD03859	AM04822-AS	AM04819-SS
AD02102	AM03256-AS	AM03229-SS	AD02482	AM03107-AS	AM03293-SS	AD03860	AM04878-AS	AM04819-SS
AD02103	AM03256-AS	AM03230-SS	AD02483	AM03279-AS	AM03293-SS	AD03861	AM04878-AS	AM04820-SS
AD02104	AM03256-AS	AM03231-SS	AD02484	AM03280-AS	AM03293-SS	AD03862	AM04879-AS	AM04138-SS
AD02105	AM03256-AS	AM03232-SS	AD02485	AM03281-AS	AM03293-SS	AD03863	AM04879-AS	AM04863-SS
AD02106	AM03256-AS	AM03233-SS	AD02486	AM03282-AS	AM03293-SS	AD03864	AM04880-AS	AM04138-SS
AD02107	AM03256-AS	AM03234-SS	AD02487	AM03283-AS	AM03293-SS	AD03920	AM04969-AS	AM04138-SS
AD02108	AM03256-AS	AM03235-SS	AD02488	AM03284-AS	AM03293-SS	AD03921	AM04970-AS	AM04412-SS
AD02109	AM03256-AS	AM03236-SS	AD02489	AM03300-AS	AM03293-SS	AD03922	AM04971-AS	AM04867-SS
AD02110	AM03256-AS	AM03237-SS	AD02490	AM03301-AS	AM03293-SS	AD03923	AM04971-AS	AM04869-SS
AD02111	AM03257-AS	AM03220-SS	AD02491	AM03107-AS	AM03294-SS	AD03924	AM04972-AS	AM04820-SS
AD02112	AM03257-AS	AM03221-SS	AD02492	AM03279-AS	AM03294-SS	AD03925	AM04972-AS	AM04819-SS
AD02113	AM03257-AS	AM03222-SS	AD02493	AM03280-AS	AM03294-SS	AD03931	AM04979-AS	AM04978-SS

AD02114	AM03257-AS	AM03223-SS	AD02494	AM03281-AS	AM03294-SS	AD03932	AM04979-AS	AM04811-SS
AD02115	AM03257-AS	AM03224-SS	AD02495	AM03282-AS	AM03294-SS	AD03933	AM04979-AS	AM04869-SS
AD02116	AM03257-AS	AM03225-SS	AD02496	AM03283-AS	AM03294-SS	AD04017	AM03300-AS	AM05070-SS
AD02117	AM03257-AS	AM03226-SS	AD02497	AM03284-AS	AM03294-SS	AD04018	AM03972-AS	AM05072-SS
AD02118	AM03257-AS	AM03227-SS	AD02498	AM03300-AS	AM03294-SS	AD04017	AM03300-AS	AM05070-SS
AD02119	AM03257-AS	AM03228-SS	AD02499	AM03301-AS	AM03294-SS	AD04018	AM03972-AS	AM05072-SS
AD04170	AM03972-AS	AM05341-SS	AD04171	AM04877-AS	AM05342-SS	AD04110	AM04875-AS	AM04866-SS
AD04263	AM04879-AS	AM05489-SS	AD04272	AM04979-AS	AM05499-SS	AD04281	AM05496-AS	AM04412-SS
AD04264	AM05490-AS	AM04416-SS	AD04273	AM03972-AS	AM05494-SS	AD04282	AM04874-AS	AM05503-SS
AD04265	AM05490-AS	AM05491-SS	AD04274	AM05498-AS	AM05494-SS	AD04283	AM04874-AS	AM05502-SS
AD04266	AM05492-AS	AM04496-SS	AD04275	AM04979-AS	AM05494-SS	AD04284	AM04874-AS	AM05506-SS
AD04267	AM05493-AS	AM04496-SS	AD04276	AM03972-AS	AM05501-SS	AD04285	AM04877-AS	AM05503-SS
AD04268	AM05498-AS	AM04496-SS	AD04277	AM05498-AS	AM05501-SS	AD04286	AM05497-AS	AM05502-SS
AD04269	AM04979-AS	AM04496-SS	AD04278	AM04979-AS	AM05501-SS	AD04287	AM05497-AS	AM05506-SS
AD04270	AM03972-AS	AM05499-SS	AD04279	AM03300-AS	AM05500-SS	AD04288	AM04874-AS	AM05504-SS
AD04271	AM05498-AS	AM05499-SS	AD04280	AM05495-AS	AM04412-SS	AD04289	AM04874-AS	AM05505-SS

Таблица 3В. Дуплексы агентов РНКи ЛПА с номерами III дуплексов

ID дуплекса	ID антисмысловой цепи	ID смысловой цепи	ID дуплекса	ID антисмысловой цепи	ID смысловой цепи	ID дуплекса	ID антисмысловой цепи	ID смысловой цепи
SD0001	1533-AS00	1533-SS00	SD0240	1533-AS08	1533-SS12	SD0479	1532-AS01	1532-SS09
SD0002	1533-AS01	1533-SS00	SD0241	1533-AS09	1533-SS12	SD0480	1532-AS02	1532-SS09
SD0003	1533-AS02	1533-SS00	SD0242	1533-AS10	1533-SS12	SD0481	1532-AS03	1532-SS09
SD0004	1533-AS03	1533-SS00	SD0243	1533-AS11	1533-SS12	SD0482	1532-AS04	1532-SS09
SD0005	1533-AS04	1533-SS00	SD0244	1533-AS12	1533-SS12	SD0483	1532-AS05	1532-SS09
SD0006	1533-AS05	1533-SS00	SD0245	1533-AS13	1533-SS12	SD0484	1532-AS06	1532-SS09
SD0007	1533-AS06	1533-SS00	SD0246	1533-AS14	1533-SS12	SD0485	1532-AS07	1532-SS09
SD0008	1533-AS07	1533-SS00	SD0247	1533-AS00	1533-SS13	SD0486	1532-AS08	1532-SS09
SD0009	1533-AS08	1533-SS00	SD0248	1533-AS01	1533-SS13	SD0487	1532-AS09	1532-SS09
SD0010	1533-AS09	1533-SS00	SD0249	1533-AS02	1533-SS13	SD0488	1532-AS10	1532-SS09
SD0011	1533-AS10	1533-SS00	SD0250	1533-AS03	1533-SS13	SD0489	1532-AS11	1532-SS09
SD0012	1533-AS11	1533-SS00	SD0251	1533-AS04	1533-SS13	SD0490	1532-AS12	1532-SS09
SD0013	1533-AS12	1533-SS00	SD0252	1533-AS05	1533-SS13	SD0491	1532-AS13	1532-SS09
SD0014	1533-AS13	1533-SS00	SD0253	1533-AS06	1533-SS13	SD0492	1532-AS00	1532-SS10
SD0015	1533-AS14	1533-SS00	SD0254	1533-AS07	1533-SS13	SD0493	1532-AS01	1532-SS10
SD0016	1533-AS00	1533-SS01	SD0255	1533-AS08	1533-SS13	SD0494	1532-AS02	1532-SS10

SD0017	1533-AS01	1533-SS01	SD0256	1533-AS09	1533-SS13	SD0495	1532-AS03	1532-SS10
SD0018	1533-AS02	1533-SS01	SD0257	1533-AS10	1533-SS13	SD0496	1532-AS04	1532-SS10
SD0019	1533-AS03	1533-SS01	SD0258	1533-AS11	1533-SS13	SD0497	1532-AS05	1532-SS10
SD0020	1533-AS04	1533-SS01	SD0259	1533-AS12	1533-SS13	SD0498	1532-AS06	1532-SS10
SD0021	1533-AS05	1533-SS01	SD0260	1533-AS13	1533-SS13	SD0499	1532-AS07	1532-SS10
SD0022	1533-AS06	1533-SS01	SD0261	1533-AS14	1533-SS13	SD0500	1532-AS08	1532-SS10
SD0023	1533-AS07	1533-SS01	SD0262	1533-AS00	1533-SS14	SD0501	1532-AS09	1532-SS10
SD0024	1533-AS08	1533-SS01	SD0263	1533-AS01	1533-SS14	SD0502	1532-AS10	1532-SS10
SD0025	1533-AS09	1533-SS01	SD0264	1533-AS02	1533-SS14	SD0503	1532-AS11	1532-SS10
SD0026	1533-AS10	1533-SS01	SD0265	1533-AS03	1533-SS14	SD0504	1532-AS12	1532-SS10
SD0027	1533-AS11	1533-SS01	SD0266	1533-AS04	1533-SS14	SD0505	1532-AS13	1532-SS10
SD0028	1533-AS12	1533-SS01	SD0267	1533-AS05	1533-SS14	SD0506	1532-AS00	1532-SS11
SD0029	1533-AS13	1533-SS01	SD0268	1533-AS06	1533-SS14	SD0507	1532-AS01	1532-SS11
SD0030	1533-AS14	1533-SS01	SD0269	1533-AS07	1533-SS14	SD0508	1532-AS02	1532-SS11
SD0031	1533-AS00	1533-SS02	SD0270	1533-AS08	1533-SS14	SD0509	1532-AS03	1532-SS11
SD0032	1533-AS01	1533-SS02	SD0271	1533-AS09	1533-SS14	SD0510	1532-AS04	1532-SS11
SD0033	1533-AS02	1533-SS02	SD0272	1533-AS10	1533-SS14	SD0511	1532-AS05	1532-SS11
SD0034	1533-AS03	1533-SS02	SD0273	1533-AS11	1533-SS14	SD0512	1532-AS06	1532-SS11
SD0035	1533-AS04	1533-SS02	SD0274	1533-AS12	1533-SS14	SD0513	1532-AS07	1532-SS11
SD0036	1533-AS05	1533-SS02	SD0275	1533-AS13	1533-SS14	SD0514	1532-AS08	1532-SS11
SD0037	1533-AS06	1533-SS02	SD0276	1533-AS14	1533-SS14	SD0515	1532-AS09	1532-SS11
SD0038	1533-AS07	1533-SS02	SD0277	1533-AS00	1533-SS15	SD0516	1532-AS10	1532-SS11
SD0039	1533-AS08	1533-SS02	SD0278	1533-AS01	1533-SS15	SD0517	1532-AS11	1532-SS11
SD0040	1533-AS09	1533-SS02	SD0279	1533-AS02	1533-SS15	SD0518	1532-AS12	1532-SS11
SD0041	1533-AS10	1533-SS02	SD0280	1533-AS03	1533-SS15	SD0519	1532-AS13	1532-SS11
SD0042	1533-AS11	1533-SS02	SD0281	1533-AS04	1533-SS15	SD0520	1532-AS00	1532-SS12
SD0043	1533-AS12	1533-SS02	SD0282	1533-AS05	1533-SS15	SD0521	1532-AS01	1532-SS12
SD0044	1533-AS13	1533-SS02	SD0283	1533-AS06	1533-SS15	SD0522	1532-AS02	1532-SS12
SD0045	1533-AS14	1533-SS02	SD0284	1533-AS07	1533-SS15	SD0523	1532-AS03	1532-SS12
SD0046	1533-AS00	1533-SS03	SD0285	1533-AS08	1533-SS15	SD0524	1532-AS04	1532-SS12
SD0047	1533-AS01	1533-SS03	SD0286	1533-AS09	1533-SS15	SD0525	1532-AS05	1532-SS12
SD0048	1533-AS02	1533-SS03	SD0287	1533-AS10	1533-SS15	SD0526	1532-AS06	1532-SS12
SD0049	1533-AS03	1533-SS03	SD0288	1533-AS11	1533-SS15	SD0527	1532-AS07	1532-SS12
SD0050	1533-AS04	1533-SS03	SD0289	1533-AS12	1533-SS15	SD0528	1532-AS08	1532-SS12
SD0051	1533-AS05	1533-SS03	SD0290	1533-AS13	1533-SS15	SD0529	1532-AS09	1532-SS12
SD0052	1533-AS06	1533-SS03	SD0291	1533-AS14	1533-SS15	SD0530	1532-AS10	1532-SS12
SD0053	1533-AS07	1533-SS03	SD0292	1533-AS00	1533-SS16	SD0531	1532-AS11	1532-SS12
SD0054	1533-AS08	1533-SS03	SD0293	1533-AS01	1533-SS16	SD0532	1532-AS12	1532-SS12
SD0055	1533-AS09	1533-SS03	SD0294	1533-AS02	1533-SS16	SD0533	1532-AS13	1532-SS12
SD0056	1533-AS10	1533-SS03	SD0295	1533-AS03	1533-SS16	SD0534	1532-AS00	1532-SS13
SD0057	1533-AS11	1533-SS03	SD0296	1533-AS04	1533-SS16	SD0535	1532-AS01	1532-SS13
SD0058	1533-AS12	1533-SS03	SD0297	1533-AS05	1533-SS16	SD0536	1532-AS02	1532-SS13

SD0059	1533-AS13	1533-SS03	SD0298	1533-AS06	1533-SS16	SD0537	1532-AS03	1532-SS13
SD0060	1533-AS14	1533-SS03	SD0299	1533-AS07	1533-SS16	SD0538	1532-AS04	1532-SS13
SD0061	1533-AS00	1533-SS04	SD0300	1533-AS08	1533-SS16	SD0539	1532-AS05	1532-SS13
SD0062	1533-AS01	1533-SS04	SD0301	1533-AS09	1533-SS16	SD0540	1532-AS06	1532-SS13
SD0063	1533-AS02	1533-SS04	SD0302	1533-AS10	1533-SS16	SD0541	1532-AS07	1532-SS13
SD0064	1533-AS03	1533-SS04	SD0303	1533-AS11	1533-SS16	SD0542	1532-AS08	1532-SS13
SD0065	1533-AS04	1533-SS04	SD0304	1533-AS12	1533-SS16	SD0543	1532-AS09	1532-SS13
SD0066	1533-AS05	1533-SS04	SD0305	1533-AS13	1533-SS16	SD0544	1532-AS10	1532-SS13
SD0067	1533-AS06	1533-SS04	SD0306	1533-AS14	1533-SS16	SD0545	1532-AS11	1532-SS13
SD0068	1533-AS07	1533-SS04	SD0307	1533-AS00	1533-SS17	SD0546	1532-AS12	1532-SS13
SD0069	1533-AS08	1533-SS04	SD0308	1533-AS01	1533-SS17	SD0547	1532-AS13	1532-SS13
SD0070	1533-AS09	1533-SS04	SD0309	1533-AS02	1533-SS17	SD0548	1532-AS00	1532-SS14
SD0071	1533-AS10	1533-SS04	SD0310	1533-AS03	1533-SS17	SD0549	1532-AS01	1532-SS14
SD0072	1533-AS11	1533-SS04	SD0311	1533-AS04	1533-SS17	SD0550	1532-AS02	1532-SS14
SD0073	1533-AS12	1533-SS04	SD0312	1533-AS05	1533-SS17	SD0551	1532-AS03	1532-SS14
SD0074	1533-AS13	1533-SS04	SD0313	1533-AS06	1533-SS17	SD0552	1532-AS04	1532-SS14
SD0075	1533-AS14	1533-SS04	SD0314	1533-AS07	1533-SS17	SD0553	1532-AS05	1532-SS14
SD0076	1533-AS00	1533-SS05	SD0315	1533-AS08	1533-SS17	SD0554	1532-AS06	1532-SS14
SD0077	1533-AS01	1533-SS05	SD0316	1533-AS09	1533-SS17	SD0555	1532-AS07	1532-SS14
SD0078	1533-AS02	1533-SS05	SD0317	1533-AS10	1533-SS17	SD0556	1532-AS08	1532-SS14
SD0079	1533-AS03	1533-SS05	SD0318	1533-AS11	1533-SS17	SD0557	1532-AS09	1532-SS14
SD0080	1533-AS04	1533-SS05	SD0319	1533-AS12	1533-SS17	SD0558	1532-AS10	1532-SS14
SD0081	1533-AS05	1533-SS05	SD0320	1533-AS13	1533-SS17	SD0559	1532-AS11	1532-SS14
SD0082	1533-AS06	1533-SS05	SD0321	1533-AS14	1533-SS17	SD0560	1532-AS12	1532-SS14
SD0083	1533-AS07	1533-SS05	SD0322	1533-AS00	1533-SS18	SD0561	1532-AS13	1532-SS14
SD0084	1533-AS08	1533-SS05	SD0323	1533-AS01	1533-SS18	SD0562	1532-AS00	1532-SS15
SD0085	1533-AS09	1533-SS05	SD0324	1533-AS02	1533-SS18	SD0563	1532-AS01	1532-SS15
SD0086	1533-AS10	1533-SS05	SD0325	1533-AS03	1533-SS18	SD0564	1532-AS02	1532-SS15
SD0087	1533-AS11	1533-SS05	SD0326	1533-AS04	1533-SS18	SD0565	1532-AS03	1532-SS15
SD0088	1533-AS12	1533-SS05	SD0327	1533-AS05	1533-SS18	SD0566	1532-AS04	1532-SS15
SD0089	1533-AS13	1533-SS05	SD0328	1533-AS06	1533-SS18	SD0567	1532-AS05	1532-SS15
SD0090	1533-AS14	1533-SS05	SD0329	1533-AS07	1533-SS18	SD0568	1532-AS06	1532-SS15
SD0091	1533-AS00	1533-SS06	SD0330	1533-AS08	1533-SS18	SD0569	1532-AS07	1532-SS15
SD0092	1533-AS01	1533-SS06	SD0331	1533-AS09	1533-SS18	SD0570	1532-AS08	1532-SS15
SD0093	1533-AS02	1533-SS06	SD0332	1533-AS10	1533-SS18	SD0571	1532-AS09	1532-SS15
SD0094	1533-AS03	1533-SS06	SD0333	1533-AS11	1533-SS18	SD0572	1532-AS10	1532-SS15
SD0095	1533-AS04	1533-SS06	SD0334	1533-AS12	1533-SS18	SD0573	1532-AS11	1532-SS15
SD0096	1533-AS05	1533-SS06	SD0335	1533-AS13	1533-SS18	SD0574	1532-AS12	1532-SS15
SD0097	1533-AS06	1533-SS06	SD0336	1533-AS14	1533-SS18	SD0575	1532-AS13	1532-SS15
SD0098	1533-AS07	1533-SS06	SD0337	1533-AS00	1533-SS19	SD0576	1532-AS00	1532-SS16
SD0099	1533-AS08	1533-SS06	SD0338	1533-AS01	1533-SS19	SD0577	1532-AS01	1532-SS16
SD0100	1533-AS09	1533-SS06	SD0339	1533-AS02	1533-SS19	SD0578	1532-AS02	1532-SS16

SD0101	1533-AS10	1533-SS06	SD0340	1533-AS03	1533-SS19	SD0579	1532-AS03	1532-SS16
SD0102	1533-AS11	1533-SS06	SD0341	1533-AS04	1533-SS19	SD0580	1532-AS04	1532-SS16
SD0103	1533-AS12	1533-SS06	SD0342	1533-AS05	1533-SS19	SD0581	1532-AS05	1532-SS16
SD0104	1533-AS13	1533-SS06	SD0343	1533-AS06	1533-SS19	SD0582	1532-AS06	1532-SS16
SD0105	1533-AS14	1533-SS06	SD0344	1533-AS07	1533-SS19	SD0583	1532-AS07	1532-SS16
SD0106	1533-AS00	1533-SS07	SD0345	1533-AS08	1533-SS19	SD0584	1532-AS08	1532-SS16
SD0107	1533-AS01	1533-SS07	SD0346	1533-AS09	1533-SS19	SD0585	1532-AS09	1532-SS16
SD0108	1533-AS02	1533-SS07	SD0347	1533-AS10	1533-SS19	SD0586	1532-AS10	1532-SS16
SD0109	1533-AS03	1533-SS07	SD0348	1533-AS11	1533-SS19	SD0587	1532-AS11	1532-SS16
SD0110	1533-AS04	1533-SS07	SD0349	1533-AS12	1533-SS19	SD0588	1532-AS12	1532-SS16
SD0111	1533-AS05	1533-SS07	SD0350	1533-AS13	1533-SS19	SD0589	1532-AS13	1532-SS16
SD0112	1533-AS06	1533-SS07	SD0351	1533-AS14	1533-SS19	SD0590	1532-AS00	1532-SS17
SD0113	1533-AS07	1533-SS07	SD0352	1532-AS00	1532-SS00	SD0591	1532-AS01	1532-SS17
SD0114	1533-AS08	1533-SS07	SD0353	1532-AS01	1532-SS00	SD0592	1532-AS02	1532-SS17
SD0115	1533-AS09	1533-SS07	SD0354	1532-AS02	1532-SS00	SD0593	1532-AS03	1532-SS17
SD0116	1533-AS10	1533-SS07	SD0355	1532-AS03	1532-SS00	SD0594	1532-AS04	1532-SS17
SD0117	1533-AS11	1533-SS07	SD0356	1532-AS04	1532-SS00	SD0595	1532-AS05	1532-SS17
SD0118	1533-AS12	1533-SS07	SD0357	1532-AS05	1532-SS00	SD0596	1532-AS06	1532-SS17
SD0119	1533-AS13	1533-SS07	SD0358	1532-AS06	1532-SS00	SD0597	1532-AS07	1532-SS17
SD0120	1533-AS14	1533-SS07	SD0359	1532-AS07	1532-SS00	SD0598	1532-AS08	1532-SS17
SD0121	1533-AS00	1533-SS08	SD0360	1532-AS08	1532-SS00	SD0599	1532-AS09	1532-SS17
SD0122	1533-AS01	1533-SS08	SD0361	1532-AS09	1532-SS00	SD0600	1532-AS10	1532-SS17
SD0123	1533-AS02	1533-SS08	SD0362	1532-AS10	1532-SS00	SD0601	1532-AS11	1532-SS17
SD0124	1533-AS03	1533-SS08	SD0363	1532-AS11	1532-SS00	SD0602	1532-AS12	1532-SS17
SD0125	1533-AS04	1533-SS08	SD0364	1532-AS12	1532-SS00	SD0603	1532-AS13	1532-SS17
SD0126	1533-AS05	1533-SS08	SD0365	1532-AS13	1532-SS00	SD0604	1532-AS00	1532-SS18
SD0127	1533-AS06	1533-SS08	SD0366	1532-AS00	1532-SS01	SD0605	1532-AS01	1532-SS18
SD0128	1533-AS07	1533-SS08	SD0367	1532-AS01	1532-SS01	SD0606	1532-AS02	1532-SS18
SD0129	1533-AS08	1533-SS08	SD0368	1532-AS02	1532-SS01	SD0607	1532-AS03	1532-SS18
SD0130	1533-AS09	1533-SS08	SD0369	1532-AS03	1532-SS01	SD0608	1532-AS04	1532-SS18
SD0131	1533-AS10	1533-SS08	SD0370	1532-AS04	1532-SS01	SD0609	1532-AS05	1532-SS18
SD0132	1533-AS11	1533-SS08	SD0371	1532-AS05	1532-SS01	SD0610	1532-AS06	1532-SS18
SD0133	1533-AS12	1533-SS08	SD0372	1532-AS06	1532-SS01	SD0611	1532-AS07	1532-SS18
SD0134	1533-AS13	1533-SS08	SD0373	1532-AS07	1532-SS01	SD0612	1532-AS08	1532-SS18
SD0135	1533-AS14	1533-SS08	SD0374	1532-AS08	1532-SS01	SD0613	1532-AS09	1532-SS18
SD0136	1533-AS00	1533-SS09	SD0375	1532-AS09	1532-SS01	SD0614	1532-AS10	1532-SS18
SD0137	1533-AS01	1533-SS09	SD0376	1532-AS10	1532-SS01	SD0615	1532-AS11	1532-SS18
SD0138	1533-AS02	1533-SS09	SD0377	1532-AS11	1532-SS01	SD0616	1532-AS12	1532-SS18
SD0139	1533-AS03	1533-SS09	SD0378	1532-AS12	1532-SS01	SD0617	1532-AS13	1532-SS18
SD0140	1533-AS04	1533-SS09	SD0379	1532-AS13	1532-SS01	SD0618	1532-AS00	1532-SS19
SD0141	1533-AS05	1533-SS09	SD0380	1532-AS00	1532-SS02	SD0619	1532-AS01	1532-SS19
SD0142	1533-AS06	1533-SS09	SD0381	1532-AS01	1532-SS02	SD0620	1532-AS02	1532-SS19

SD0143	1533-AS07	1533-SS09	SD0382	1532-AS02	1532-SS02	SD0621	1532-AS03	1532-SS19
SD0144	1533-AS08	1533-SS09	SD0383	1532-AS03	1532-SS02	SD0622	1532-AS04	1532-SS19
SD0145	1533-AS09	1533-SS09	SD0384	1532-AS04	1532-SS02	SD0623	1532-AS05	1532-SS19
SD0146	1533-AS10	1533-SS09	SD0385	1532-AS05	1532-SS02	SD0624	1532-AS06	1532-SS19
SD0147	1533-AS11	1533-SS09	SD0386	1532-AS06	1532-SS02	SD0625	1532-AS07	1532-SS19
SD0148	1533-AS12	1533-SS09	SD0387	1532-AS07	1532-SS02	SD0626	1532-AS08	1532-SS19
SD0149	1533-AS13	1533-SS09	SD0388	1532-AS08	1532-SS02	SD0627	1532-AS09	1532-SS19
SD0150	1533-AS14	1533-SS09	SD0389	1532-AS09	1532-SS02	SD0628	1532-AS10	1532-SS19
SD0151	1533-AS00	1533-SS01	SD0390	1532-AS10	1532-SS02	SD0629	1532-AS11	1532-SS19
SD0152	1533-AS01	1533-SS01	SD0391	1532-AS11	1532-SS02	SD0630	1532-AS12	1532-SS19
SD0153	1533-AS02	1533-SS01	SD0392	1532-AS12	1532-SS02	SD0631	1532-AS13	1532-SS19
SD0154	1533-AS03	1533-SS01	SD0393	1532-AS13	1532-SS02	SD0632	1532-AS00	1532-SS20
SD0155	1533-AS04	1533-SS01	SD0394	1532-AS00	1532-SS03	SD0633	1532-AS01	1532-SS20
SD0156	1533-AS05	1533-SS01	SD0395	1532-AS01	1532-SS03	SD0634	1532-AS02	1532-SS20
SD0157	1533-AS06	1533-SS01	SD0396	1532-AS02	1532-SS03	SD0635	1532-AS03	1532-SS20
SD0158	1533-AS07	1533-SS01	SD0397	1532-AS03	1532-SS03	SD0636	1532-AS04	1532-SS20
SD0159	1533-AS08	1533-SS01	SD0398	1532-AS04	1532-SS03	SD0637	1532-AS05	1532-SS20
SD0160	1533-AS09	1533-SS01	SD0399	1532-AS05	1532-SS03	SD0638	1532-AS06	1532-SS20
SD0161	1533-AS10	1533-SS01	SD0400	1532-AS06	1532-SS03	SD0639	1532-AS07	1532-SS20
SD0162	1533-AS11	1533-SS01	SD0401	1532-AS07	1532-SS03	SD0640	1532-AS08	1532-SS20
SD0163	1533-AS12	1533-SS01	SD0402	1532-AS08	1532-SS03	SD0641	1532-AS09	1532-SS20
SD0164	1533-AS13	1533-SS01	SD0403	1532-AS09	1532-SS03	SD0642	1532-AS10	1532-SS20
SD0165	1533-AS14	1533-SS01	SD0404	1532-AS10	1532-SS03	SD0643	1532-AS11	1532-SS20
SD0166	1533-AS00	1533-SS01	SD0405	1532-AS11	1532-SS03	SD0644	1532-AS12	1532-SS20
SD0167	1533-AS01	1533-SS01	SD0406	1532-AS12	1532-SS03	SD0645	1532-AS13	1532-SS20
SD0168	1533-AS02	1533-SS01	SD0407	1532-AS13	1532-SS03	SD0646	1532-AS00	1532-SS21
SD0169	1533-AS03	1533-SS01	SD0408	1532-AS00	1532-SS04	SD0647	1532-AS01	1532-SS21
SD0170	1533-AS04	1533-SS01	SD0409	1532-AS01	1532-SS04	SD0648	1532-AS02	1532-SS21
SD0171	1533-AS05	1533-SS01	SD0410	1532-AS02	1532-SS04	SD0649	1532-AS03	1532-SS21
SD0172	1533-AS06	1533-SS01	SD0411	1532-AS03	1532-SS04	SD0650	1532-AS04	1532-SS21
SD0173	1533-AS07	1533-SS01	SD0412	1532-AS04	1532-SS04	SD0651	1532-AS05	1532-SS21
SD0174	1533-AS08	1533-SS01	SD0413	1532-AS05	1532-SS04	SD0652	1532-AS06	1532-SS21
SD0175	1533-AS09	1533-SS01	SD0414	1532-AS06	1532-SS04	SD0653	1532-AS07	1532-SS21
SD0176	1533-AS10	1533-SS01	SD0415	1532-AS07	1532-SS04	SD0654	1532-AS08	1532-SS21
SD0177	1533-AS11	1533-SS01	SD0416	1532-AS08	1532-SS04	SD0655	1532-AS09	1532-SS21
SD0178	1533-AS12	1533-SS01	SD0417	1532-AS09	1532-SS04	SD0656	1532-AS10	1532-SS21
SD0179	1533-AS13	1533-SS01	SD0418	1532-AS10	1532-SS04	SD0657	1532-AS11	1532-SS21
SD0180	1533-AS14	1533-SS01	SD0419	1532-AS11	1532-SS04	SD0658	1532-AS12	1532-SS21
SD0181	1533-AS00	1533-SS02	SD0420	1532-AS12	1532-SS04	SD0659	1532-AS13	1532-SS21
SD0182	1533-AS01	1533-SS02	SD0421	1532-AS13	1532-SS04	SD0660	1532-AS00	1532-SS22
SD0183	1533-AS02	1533-SS02	SD0422	1532-AS00	1532-SS05	SD0661	1532-AS01	1532-SS22
SD0184	1533-AS03	1533-SS02	SD0423	1532-AS01	1532-SS05	SD0662	1532-AS02	1532-SS22

038478

SD0185	1533-AS04	1533-SS02	SD0424	1532-AS02	1532-SS05	SD0663	1532-AS03	1532-SS22
SD0186	1533-AS05	1533-SS02	SD0425	1532-AS03	1532-SS05	SD0664	1532-AS04	1532-SS22
SD0187	1533-AS06	1533-SS02	SD0426	1532-AS04	1532-SS05	SD0665	1532-AS05	1532-SS22
SD0188	1533-AS07	1533-SS02	SD0427	1532-AS05	1532-SS05	SD0666	1532-AS06	1532-SS22
SD0189	1533-AS08	1533-SS02	SD0428	1532-AS06	1532-SS05	SD0667	1532-AS07	1532-SS22
SD0190	1533-AS09	1533-SS02	SD0429	1532-AS07	1532-SS05	SD0668	1532-AS08	1532-SS22
SD0191	1533-AS10	1533-SS02	SD0430	1532-AS08	1532-SS05	SD0669	1532-AS09	1532-SS22
SD0192	1533-AS11	1533-SS02	SD0431	1532-AS09	1532-SS05	SD0670	1532-AS10	1532-SS22
SD0193	1533-AS12	1533-SS02	SD0432	1532-AS10	1532-SS05	SD0671	1532-AS11	1532-SS22
SD0194	1533-AS13	1533-SS02	SD0433	1532-AS11	1532-SS05	SD0672	1532-AS12	1532-SS22
SD0195	1533-AS14	1533-SS02	SD0434	1532-AS12	1532-SS05	SD0673	1532-AS13	1532-SS22
SD0196	1533-AS00	1533-CfinSS	SD0435	1532-AS13	1532-SS05	SD0674	1532-AS00	1532-SS23
SD0197	1533-AS01	1533-CfinSS	SD0436	1532-AS00	1532-SS06	SD0675	1532-AS01	1532-SS23
SD0198	1533-AS02	1533-CfinSS	SD0437	1532-AS01	1532-SS06	SD0676	1532-AS02	1532-SS23
SD0199	1533-AS03	1533-CfinSS	SD0438	1532-AS02	1532-SS06	SD0677	1532-AS03	1532-SS23
SD0200	1533-AS04	1533-CfinSS	SD0439	1532-AS03	1532-SS06	SD0678	1532-AS04	1532-SS23
SD0201	1533-AS05	1533-CfinSS	SD0440	1532-AS04	1532-SS06	SD0679	1532-AS05	1532-SS23
SD0202	1533-AS06	1533-CfinSS	SD0441	1532-AS05	1532-SS06	SD0680	1532-AS06	1532-SS23
SD0203	1533-AS07	1533-CfinSS	SD0442	1532-AS06	1532-SS06	SD0681	1532-AS07	1532-SS23
SD0204	1533-AS08	1533-CfinSS	SD0443	1532-AS07	1532-SS06	SD0682	1532-AS08	1532-SS23
SD0205	1533-AS09	1533-CfinSS	SD0444	1532-AS08	1532-SS06	SD0683	1532-AS09	1532-SS23
SD0206	1533-AS10	1533-CfinSS	SD0445	1532-AS09	1532-SS06	SD0684	1532-AS10	1532-SS23
SD0207	1533-AS11	1533-CfinSS	SD0446	1532-AS10	1532-SS06	SD0685	1532-AS11	1532-SS23
SD0208	1533-AS12	1533-CfinSS	SD0447	1532-AS11	1532-SS06	SD0686	1532-AS12	1532-SS23
SD0209	1533-AS13	1533-CfinSS	SD0448	1532-AS12	1532-SS06	SD0687	1532-AS13	1532-SS23
SD0210	1533-AS14	1533-CfinSS	SD0449	1532-AS13	1532-SS06	SD0688	1532-AS00	1532-SS24
SD0211	1533-CfinAS	1533-SS00	SD0450	1532-AS00	1532-SS07	SD0689	1532-AS01	1532-SS24
SD0212	1533-CfinAS	1533-SS01	SD0451	1532-AS01	1532-SS07	SD0690	1532-AS02	1532-SS24
SD0213	1533-CfinAS	1533-SS02	SD0452	1532-AS02	1532-SS07	SD0691	1532-AS03	1532-SS24
SD0214	1533-CfinAS	1533-SS03	SD0453	1532-AS03	1532-SS07	SD0692	1532-AS04	1532-SS24
SD0215	1533-CfinAS	1533-SS04	SD0454	1532-AS04	1532-SS07	SD0693	1532-AS05	1532-SS24
SD0216	1533-CfinAS	1533-SS05	SD0455	1532-AS05	1532-SS07	SD0694	1532-AS06	1532-SS24
SD0217	1533-CfinAS	1533-SS06	SD0456	1532-AS06	1532-SS07	SD0695	1532-AS07	1532-SS24
SD0218	1533-CfinAS	1533-SS07	SD0457	1532-AS07	1532-SS07	SD0696	1532-AS08	1532-SS24
SD0219	1533-CfinAS	1533-SS08	SD0458	1532-AS08	1532-SS07	SD0697	1532-AS09	1532-SS24
SD0220	1533-CfinAS	1533-SS09	SD0459	1532-AS09	1532-SS07	SD0698	1532-AS10	1532-SS24
SD0221	1533-CfinAS	1533-SS10	SD0460	1532-AS10	1532-SS07	SD0699	1532-AS11	1532-SS24
SD0222	1533-CfinAS	1533-SS11	SD0461	1532-AS11	1532-SS07	SD0700	1532-AS12	1532-SS24
SD0223	1533-CfinAS	1533-SS12	SD0462	1532-AS12	1532-SS07	SD0701	1532-AS13	1532-SS24
SD0224	1533-CfinAS	1533-SS13	SD0463	1532-AS13	1532-SS07	SD0702	1532-AS14	1532-SS00
SD0225	1533-CfinAS	1533-SS14	SD0464	1532-AS00	1532-SS08	SD0703	1532-AS15	1532-SS00
SD0226	1533-CfinAS	1533-SS15	SD0465	1532-AS01	1532-SS08	SD0704	1532-AS16	1532-SS00

(NAG28), (NAG29), (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG13), (NAG31s), (NAG32), (NAG33), (NAG34), (NAG35), (NAG36) и (NAG37).

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит антисмысловую цепь и смысловую цепь, имеющие модифицированные нуклеотидные последовательности любого из дуплексов антисмысловая цепь/смысловая цепь из табл.3А или 3В.

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит антисмысловую цепь и смысловую цепь, имеющие модифицированные нуклеотидные последовательности любого из дуплексов антисмысловая цепь/смысловая цепь из табл.3А или 3В, и дополнительно содержит нацеливающую группу лиганда рецептора асиалогликопротеина.

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит антисмысловую цепь и смысловую цепь, имеющие модифицированные нуклеотидные последовательности любого из дуплексов антисмысловая цепь/смысловая цепь из табл.3А или 3В, и дополнительно содержит нацеливающую группу, выбранную из группы, состоящей из (C11-PEG3-NAG3), (C11-PEG3-NAG3), (C6-PEG4-NAG3), (NAG 3), (NAG4), (NAG3-AA2), (NAG3-Palm), (NAG13), (NAG18), (NAG24), (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG27), (NAG28), (NAG29), (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG13), (NAG31s), (NAG32), (NAG33), (NAG34), (NAG35), (NAG36) и (NAG37).

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит любой из дуплексов из табл.3А или 3В.

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА состоит из любого из дуплексов из табл.3А или 3В.

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит антисмысловую цепь и смысловую цепь, имеющие нуклеотидные последовательности AD03460, AD03536, AD03851, AD03853, AD3847 или AD04110.

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит антисмысловую цепь и смысловую цепь, имеющие нуклеотидные последовательности AD03460, AD03536, AD03851, AD03853, AD3847 или AD04110, и дополнительно содержит нацеливающую группу лиганда рецептора асиалогликопротеина.

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит антисмысловую цепь и смысловую цепь, имеющие нуклеотидные последовательности AD03460, AD03536, AD03851, AD03853, AD3847 или AD04110, и дополнительно содержит нацеливающую группу, выбранную из группы, состоящей из (C11-PEG3-NAG3), (C11-PEG3-NAG3), (C6-PEG4-NAG3), (NAG 3), (NAG4), (NAG3-AA2), (NAG3-Palm), (NAG13), (NAG18), (NAG24), (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG27), (NAG28), (NAG29), (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG13), (NAG31s), (NAG32), (NAG33), (NAG34), (NAG35), (NAG36) и (NAG37).

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит антисмысловую цепь и смысловую цепь, имеющие модифицированные нуклеотидные последовательности AD03460, AD03536, AD03851, AD03853, AD3847 или AD04110.

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит антисмысловую цепь и смысловую цепь, имеющие модифицированные нуклеотидные последовательности AD03460, AD03536, AD03851, AD03853, AD3847 или AD04110, и дополнительно содержит нацеливающую группу лиганда рецептора асиалогликопротеина.

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит антисмысловую цепь и смысловую цепь, имеющие модифицированные нуклеотидные последовательности AD03460, AD03536, AD03851, AD03853, AD3847 или AD04110, и дополнительно содержит нацеливающую группу, выбранную из группы, состоящей из (C11-PEG3-NAG3), (C11-PEG3-NAG3), (C6-PEG4-NAG3), (NAG3), (NAG4), (NAG3-AA2), (NAG3-Palm), (NAG13), (NAG18), (NAG24), (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG27), (NAG28), (NAG29), (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG13), (NAG31s), (NAG32), (NAG33), (NAG34), (NAG35), (NAG36) и (NAG37).

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит AD03460, AD03536, AD03851, AD03853, AD3847 или AD04110.

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА состоит из AD03460, AD03536, AD03851, AD03853, AD3847 или AD04110.

Ненуклеотидная группа

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит или конъюгирован с одной или более ненуклеотидными группами, включая, но не ограничиваясь этим, нацеливающую группу, связующую группу, полимер для доставки или средство доставки. Ненуклеотидная группа может улучшать нацеливание, доставку или присоединение агента РНКи. Примеры нацеливающих групп и связующих групп приведены в табл. 4. Ненуклеотидная группа может быть ковалентно связана с 3' и/или 5' концом смысловой цепи и/или антисмысловой цепи. В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА содержит ненуклеотидную группу, связанную с 3' и/или 5' концом смысловой цепи. В некоторых вариантах реализации изобретения ненуклеотидная группа связана с 5' концом смысловой цепи агента РНКи ЛПА. Ненуклеотидная группа может быть прямо или непрямо связана с агентом РНКи

посредством линкера/связующей группы. В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная группа связана с агентом РНКи посредством лабильного, отщепляемого линкера или обратимой связи.

В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная группа усиливает фармакокинетические свойства или свойства биораспределения агента РНКи или конъюгата, к которому она присоединена, для улучшения клеточно- или тканеспецифического распределения и клеточно-специфического поглощения конъюгата. В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеотидная группа усиливает эндоцитоз агента РНКи.

Нацеливающая группа

Нацеливающая группа может быть моновалентной, двухвалентной, трехвалентной, четырехвалентной или иметь более высокую валентность. Типовые нацеливающие группы включают, без ограничений, соединения с аффинностью в отношении молекул клеточной поверхности, лиганды клеточных рецепторов, гаптен, антитела, моноклональные антитела, фрагменты антител и миметики антител с аффинностью в отношении молекулы клеточной поверхности. В некоторых вариантах реализации изобретения нацеливающая группа связана с агентом РНКи посредством линкера, такого как PEG (ПЭГ или полиэтиленгликоль)-линкер или одна, две или три группы с удаленными азотистыми основаниями и/или рибитовые группы. В некоторых вариантах реализации изобретения нацеливающая группа содержит кластер галактозы.

Описанные в данном документе агенты РНКи ЛПА можно синтезировать так, чтобы они содержали реактивную группу, такую как аминогруппа, в 5' конце. Реактивную группу можно использовать для последующего присоединения нацеливающего компонента, используя типичные в данной области техники способы.

В некоторых вариантах реализации изобретения нацеливающая группа содержит лиганд рецептора асиалогликопротеина. В некоторых вариантах реализации изобретения лиганд рецептора асиалогликопротеина включает в себя или состоит из одного или более производных галактозы или кластеров галактозы. В контексте данного документа термин производное галактозы включает как галактозу, так и производные галактозы, имеющие аффинность в отношении рецептора асиалогликопротеина, которая равна или превышает аффинность галактозы. Производные галактозы включают, но не ограничиваются этим: галактозу, галактозамин, N-формилгалактозамин, N-ацетилгалактозамин,

N-пропионилгалактозамин, N-n-бутаноилгалактозамин и N-изобутаноилгалактозамин (смотрите, например: Iobst, S.T. and Drickamer, K. J.B.C. 1996, 277, 6686). Производные галактозы и кластеры галактозы, применимые для *in vivo* нацеливания олигонуклеотидов и других молекул на печень, известны в данной области техники (смотрите, например, Baenziger and Fiete, 1980, Cell, 22, 611-620; Connolly et al., 1982, J. Biol. Chem., 257, 939-945). Производные галактозы использовали для нацеливания молекул на гепатоциты *in vivo* посредством их связывания с рецептором асиалогликопротеина (ASGPr), экспрессируемым на поверхности гепатоцитов. Связывание лигандов ASGPr с ASGPr облегчает клеточно-специфическое нацеливание на гепатоциты и эндоцитоз молекулы в гепатоцитах. Кластер галактозы может быть присоединен к 3' или 5' концу полинуклеотида РНКи с помощью известных в данной области техники способов.

В контексте данного документа кластер галактозы включает молекулу, содержащую от двух до четырех концевых производных галактозы. Концевое производное галактозы присоединено к молекуле посредством углерода C-1. В некоторых вариантах реализации изобретения кластер галактозы представляет собой тримерное производное галактозы, 3-антеннарное производное галактозы или трехвалентное производное галактозы. В некоторых вариантах реализации изобретения кластер галактозы содержит N-ацетилгалактозамин (GalNAc). В некоторых вариантах реализации изобретения кластер галактозы содержит трехвалентный N-ацетилгалактозамин. В некоторых вариантах реализации изобретения кластер галактозы представляет собой тетрамерное производное галактозы, 4-антеннарное производное галактозы или четырехвалентное производное галактозы. В некоторых вариантах реализации изобретения кластер галактозы содержит четырехвалентный N-ацетилгалактозамин.

В контексте данного документа тример галактозы содержит три производных галактозы, каждое связанное с центральной точкой ветвления. В контексте данного документа тетрамер галактозы содержит четыре производных галактозы, каждое связанное с центральной точкой ветвления. Производные галактозы могут быть присоединены к центральной точке ветвления посредством углеродов C-1 сахаридов. В некоторых вариантах реализации изобретения производные галактозы связаны с центральной точкой ветвления посредством линкеров или спейсеров. В некоторых вариантах реализации изобретения линкер или спейсер представляет собой гибкий гидрофильный спейсер, такой как PEG-группа (смотрите, например, патент США № 5885968; Biessen et al. J. Med. Chem. 1995 Vol. 39 p. 1538-1546). В некоторых вариантах реализации изобретения PEG-спейсер представляет собой PEG₃-спейсер. Точка ветвления может представлять собой любую небольшую молекулу, которая обеспечивает присоединение трех производных галактозы и дополнительно обеспечивает присоединение точки ветвления к агенту РНКи. Примером группы точки ветвления является дилизин или диглутамат. Присоединение точки ветвления к агенту РНКи может происходить с помощью линкера или спейсера. В некоторых вариантах реализации

изобретения линкер или спейсер включает гибкий гидрофильный спейсер, такой как, без ограничений, PEG-спейсер. В некоторых вариантах реализации изобретения PEG-спейсер представляет собой PEG₃-спейсер (три единицы этилена). В других вариантах реализации изобретения PEG-спейсер содержит от 1 до 20 единиц этилена (от PEG₁ до PEG₂₀). В некоторых вариантах реализации изобретения производное галактозы включает N-ацетилгалактозамин (GalNAc или NAG). В некоторых вариантах реализации изобретения кластер галактозы состоит из тетрамерного производного галактозы, которое может представлять собой, например, тетрамер N-ацетилгалактозамина.

В некоторых вариантах реализации изобретения описаны фармацевтические композиции для доставки агента РНКи ЛПА в клетку печени *in vivo*. Такие фармацевтические композиции могут содержать, например, агент РНКи ЛПА, конъюгированный к кластеру галактозы. В некоторых вариантах реализации изобретения кластер галактозы состоит из тримерного производного галактозы, которое может представлять собой, например, тример N-ацетилгалактозамина, или тетрамерного производного галактозы, которое может представлять собой, например, тетрамер N-ацетилгалактозамина.

Нацеливающие группы включают, но не ограничиваются этим, (Chol-TEG), (TEG-Chol), (C11-PEG3-NAG3), (C_m-PEG_n-NAG3), (C_x-PEG_z-NAG3), (NAG 3), (NAG4), (NAG3-AA2), (NAG3-Palm), (NAG13), (NAG18), (NAG24), (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG27), (NAG28), (NAG29), (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG13), (NAG31s), (NAG32), (NAG33), (NAG34), (NAG35), (NAG36) и (NAG37).

Связующая группа

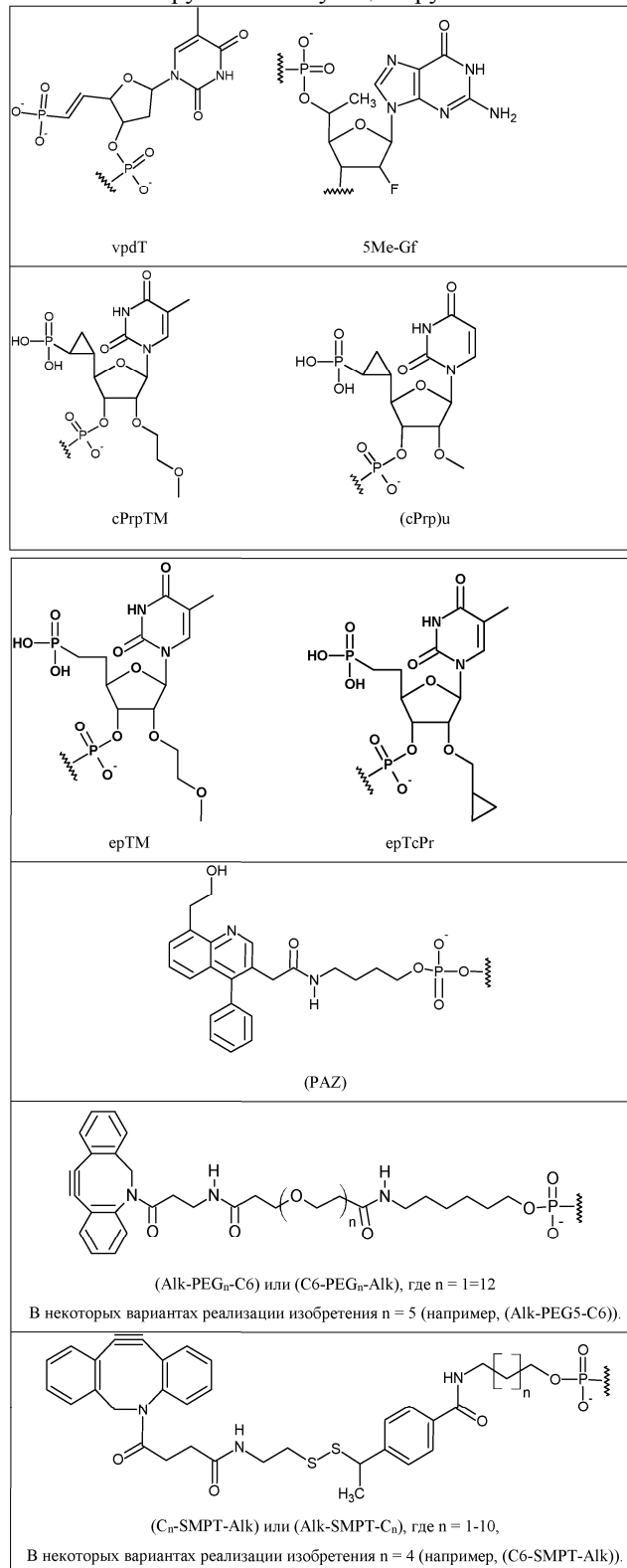
В некоторых вариантах реализации изобретения к агенту РНКи конъюгирована связующая группа. Связующая группа облегчает ковалентное связывание агента с нацеливающей группой или полимером для доставки, или средством доставки. Связующая группа может быть связана с 3' или 5' концом смысловой цепи или антисмысловой цепи агента РНКи. В некоторых вариантах реализации изобретения связующая группа конъюгирована к смысловой цепи агента РНКи. В некоторых вариантах реализации изобретения связующая группа конъюгирована к 5' или 3' концу смысловой цепи агента РНКи. В некоторых вариантах реализации изобретения связующая группа конъюгирована к 5' концу смысловой цепи агента РНКи. Примеры связующих групп включают, но не ограничиваются этим: Alk-SMPT-C6, Alk-SS-C6, DBCO-TEG, Me-Alk-SS-C6, и C6-SS-Alk-Me, реактивные группы, такие как первичные амины и алкины, алкильные группы, рибозу с удаленным азотным основанием, рибитовые и/или PEG-группы.

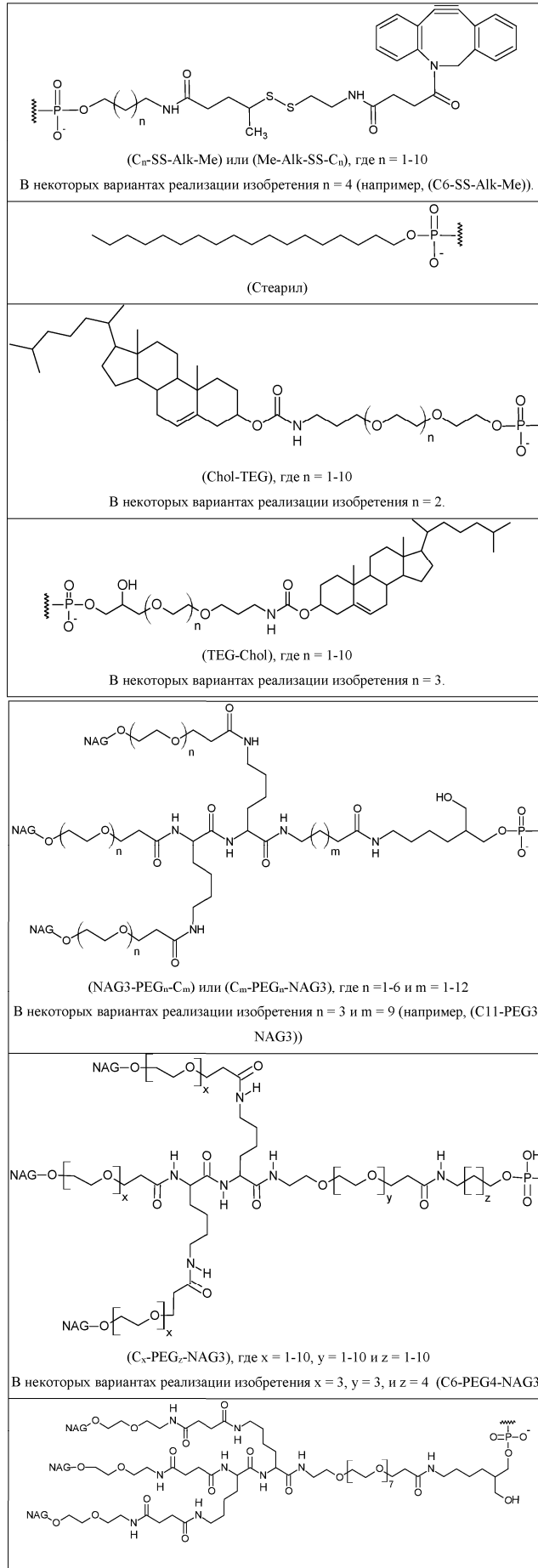
Линкер или связующая группа представляет собой соединение между двумя атомами, которое связывает одну химическую группу (такую как агент РНКи) или представляющий интерес сегмент с другой химической группой (такой как нацеливающая группа или полимер для доставки) или представляющим интерес сегментом посредством одной или более ковалентных связей. Лабильное соединение включает лабильную связь. Соединение может, необязательно, содержать спейсер, который увеличивает расстояние между двумя соединенными атомами. Спейсер может дополнительно добавлять соединению гибкость и/или длину. Спейсеры могут включать, но не ограничиваются этим, алкильные группы, алкенильные группы, алкинильные группы, арильные группы, аралкильные группы, аралкенильные группы и аралкинильные группы; каждая из которых может содержать один или более гетероатомов, гетероциклов, аминокислот, нуклеотидов и сахаридов. Спейсерные группы хорошо известны в данной области техники и приведенный выше перечень не подразумевает ограничение объема описания.

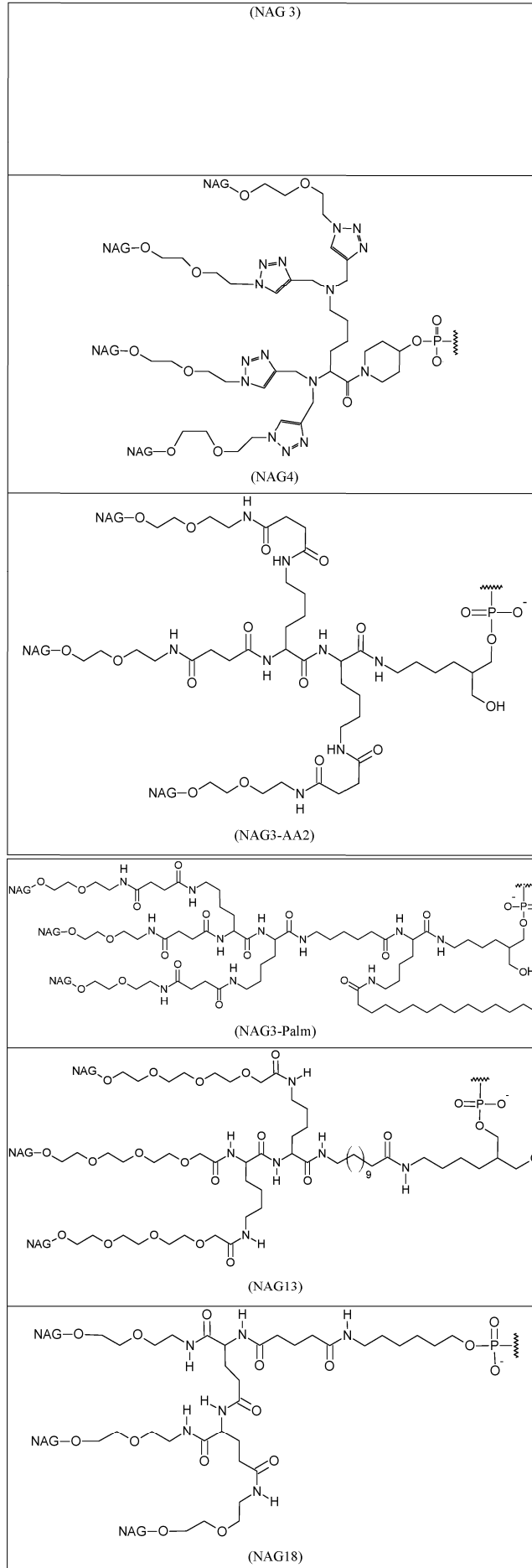
Связующие группы включают, но не ограничиваются этим, алкил, PEG, (C6-PEG_n-Alk), (C_n-SMPT-Alk) и (C_n-SS-Alk-Me).

Любой из агентов РНКи ЛПА, перечисленных в табл. 2А и 2В, который содержит 3' или 5' нацеливающую группу или связующую группу, может, в альтернативном варианте, не содержать 3' или 5' нацеливающую группу или связующую группу, или может содержать другую 3' или 5' нацеливающую группу или связующую группу, включая, но не ограничиваясь этим, приведенные в табл.4. Любая из нуклеотидных последовательностей агента РНКи ЛПА, перечисленных в табл. 1, 2А и 2В, модифицированная или немодифицированная, может содержать 3' или 5' нацеливающую группу или связующую группу, включая, но не ограничиваясь этим, приведенные в табл. 4. Любой из дуплексов агента РНКи ЛПА, перечисленных в табл. 3А и 3В, модифицированный или немодифицированный, может дополнительно содержать нацеливающую группу или связующую группу, включая, но не ограничиваясь этим, приведенные в табл. 4, а нацеливающая группа или связующая группа может быть присоединена к 3' или 5' концу смысловой цепи или антисмысловой цепи дуплекса агента РНКи ЛПА.

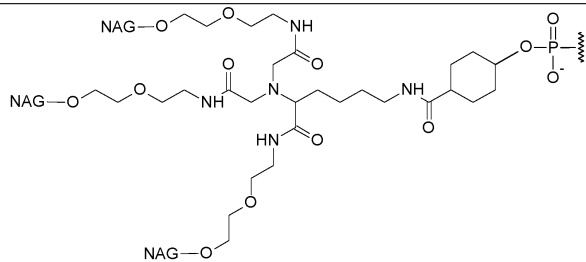
Таблица 4. Структуры, представляющие различные модифицированные нуклеотиды, нацеливающие группы и связующие группы



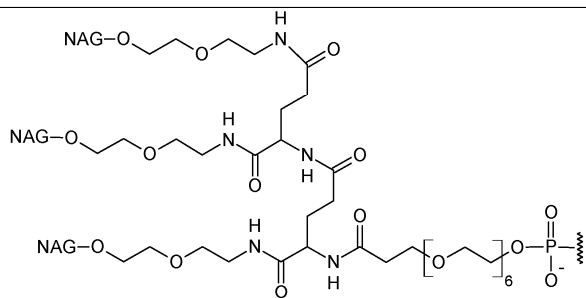




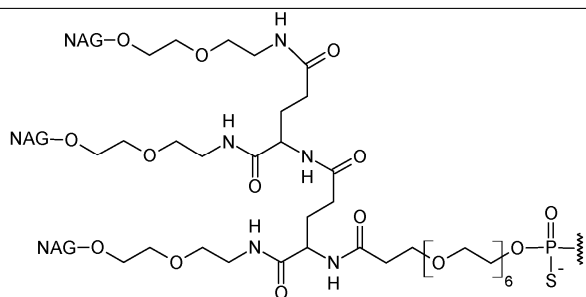
038478



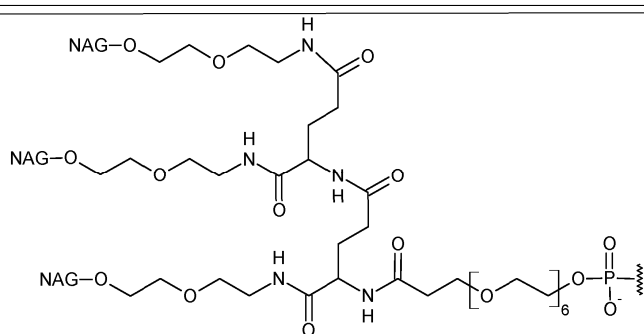
(NAG24)



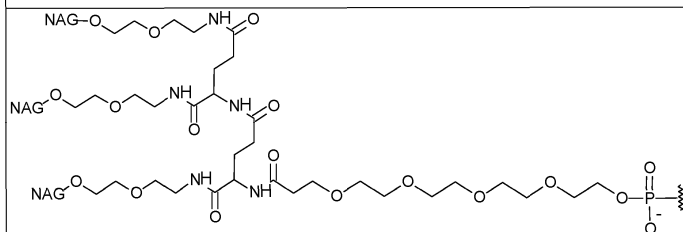
(NAG25)



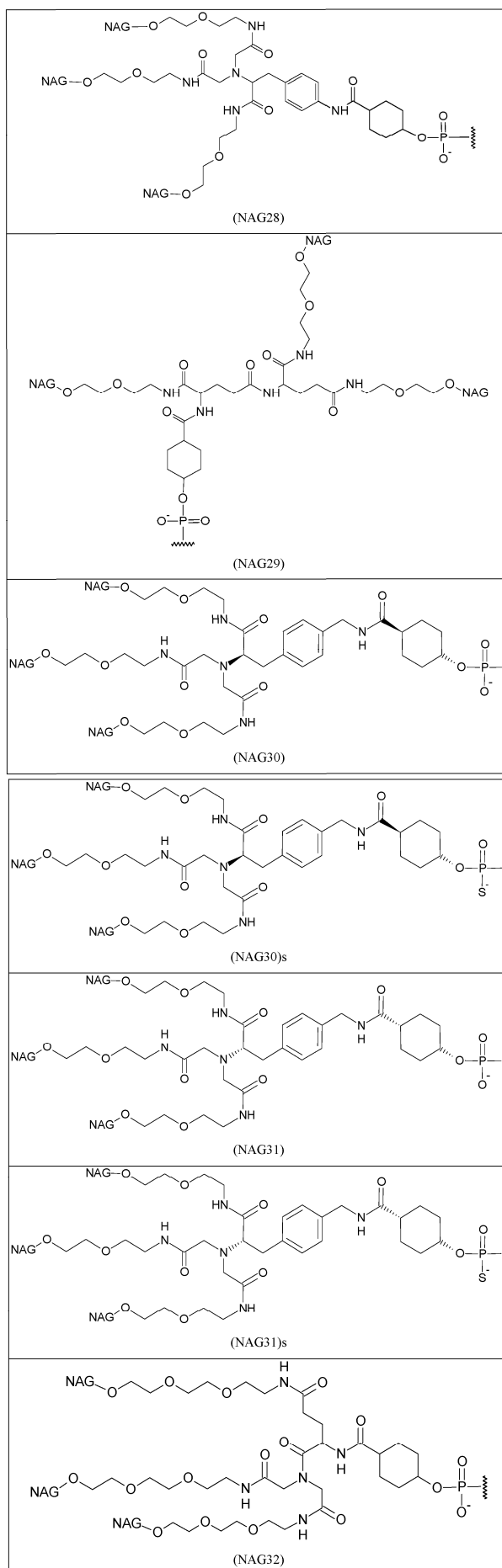
(NAG25)s

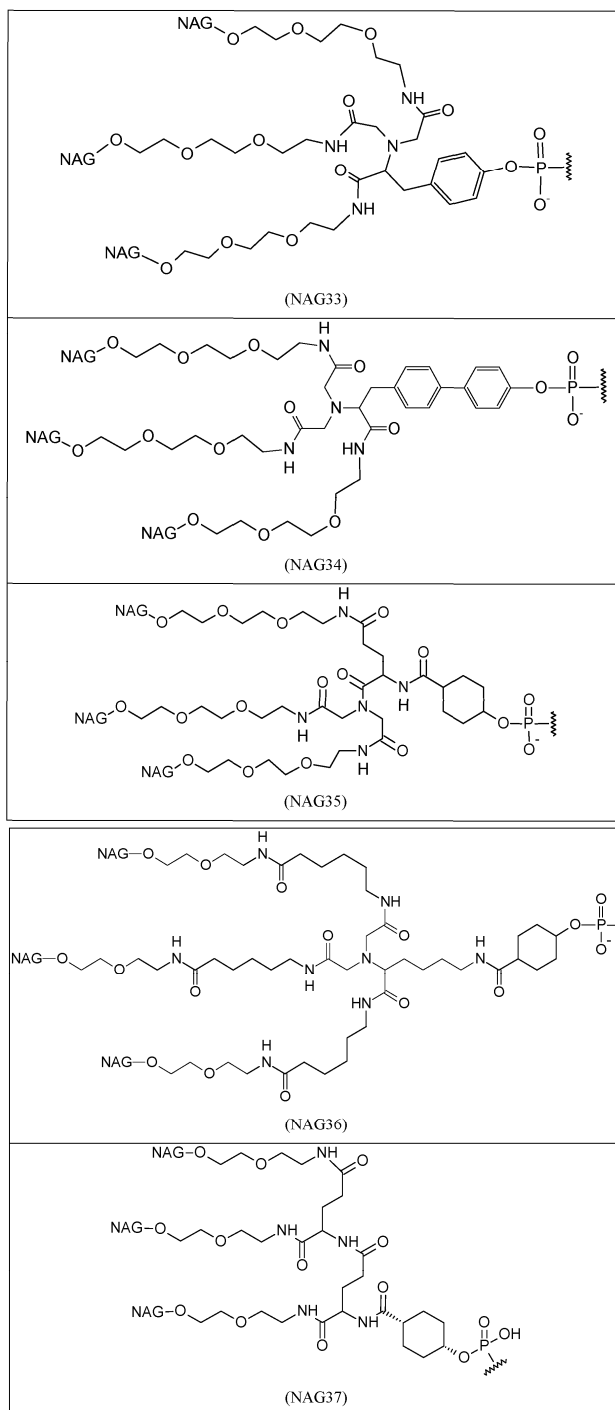


(NAG26)

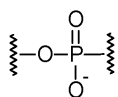


(NAG27)

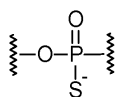




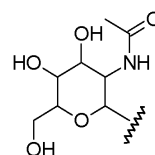
В каждой из вышеприведенных структур NAG содержит N-ацетилгалактозамин или другой лиганд ASGPR. Каждый (NAGx) может быть присоединен к агенту РНКи ЛПА посредством фосфатной группы (как в (NAG25), (NAG30) и (NAG31)) или тиофосфатной группы (как в (NAG25)s, (NAG30)s и (NAG31)s), или другой связующей группы. В альтернативном варианте можно использовать другие известные в данной области техники связующие группы.



Фосфатная группа



тиофосфатная группа



N-ацетилгалактозамин

Средства доставки

В некоторых вариантах реализации изобретения для доставки агента РНКи в клетку или ткань можно использовать средство доставки. Средство доставки представляет собой соединение, которое улучшает

ет доставку агента РНКи в клетку или ткань. Средство доставки может включать или состоять из, но не ограничивается этим: полимер, такой как амфипатический полимер, мембраноактивный полимер, пептид, пептид мелиттина, мелиттин-подобный пептид (МПП), липид, обратимо модифицированный полимер или пептид или обратимо модифицированный мембраноактивный полимер.

В некоторых вариантах реализации изобретения агенты РНКи можно комбинировать с липидами, наночастицами, полимерами, липосомами, мицеллами, ДНК или другими системами доставки, доступными в данной области техники. Агенты РНКи также могут быть химически конъюгированы с нацеливающими группами, липидами (включая, но не ограничиваясь этим, холестерин и производные холестерина), наночастицами, полимерами, липосомами, мицеллами, ДПК (смотрите, например WO 2000/053722, WO 2008/0022309, WO 2011/104169 и WO 2012/083185, WO 2013/032829, WO 2013/158141, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки), или другими системами доставки, доступными в данной области техники.

Фармацевтические композиции

В данном документе описаны способы доставки агентов РНКи ЛПА в клетки печени млекопитающего *in vivo*. В некоторых вариантах реализации изобретения может применяться средство доставки. Средство доставки представляет собой соединение, которое улучшает доставку агента РНКи в клетку. Средство доставки может представлять собой, но не ограничивается этим: полимер, такой как амфипатический полимер, мембраноактивный полимер, пептид, такой как мелиттин или мелиттин-подобный пептид, обратимо модифицированный полимер или пептид или липид. В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА связан с нацеливающим лигандом, который содержит лиганд асиалогликопротеина. В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА связан с нацеливающим лигандом, который содержит или состоит из кластера галактозы.

Агент РНКи ЛПА можно применять для того, чтобы ингибировать экспрессию ЛПА в клетке, группе клеток или ткани, например, в организме субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА применяют для составления композиции, т.е. фармацевтической композиции или медикамента, для введения субъекту. В контексте данного документа фармацевтическая композиция или медикамент содержит фармакологически эффективное количество по меньшей мере одного из описанных агентов РНКи ЛПА и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества (вспомогательные вещества) представляют собой вещества, отличные от активного фармацевтического ингредиента (АФИ, терапевтический продукт, например, агент РНКи ЛПА), которые были надлежащим образом оценены в отношении безопасности и намеренно включены в систему доставки лекарственного препарата. Вспомогательные вещества не оказывают и не должны оказывать терапевтическое действие в предусмотренной дозировке. Действие вспомогательных веществ может состоять в том, чтобы а) помогать в обработке системы доставки лекарственного препарата во время производства, б) сохранять, поддерживать или повышать стабильность, биодоступность или переносимость пациентом АФИ, с) способствовать идентификации продукта и/или d) повышать любые другие показатели общей безопасности, эффективности доставки АФИ во время хранения или применения. Фармацевтически приемлемое вспомогательно вещество может быть или не быть инертным веществом.

Вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются этим: усилители поглощения, антиадгезивы, противовспенивающие агенты, антиоксиданты, связывающие препараты, буферные агенты, носители, покрывающие агенты, красители, соединения, улучшающие доставку, полимеры для доставки, декстран, декстозу, разбавители, разрыхлители, эмульсификаторы, удлинители, наполнители, ароматизаторы, скользящие вещества, увлажнители, лубриканты, масла, полимеры, консерванты, физраствор, соли, растворители, сахара, суспендирующие агенты, матрицы замедленного высвобождения, подсластители, загустители, агенты, придающие тоничность, несущие среды, водоотталкивающие добавки и смазывающие агенты.

Фармацевтическая композиция может содержать другие дополнительные компоненты, обычно входящие в состав фармацевтических композиций. Такие дополнительные компоненты включают, но не ограничиваются этим: средства против зуда, вяжущие вещества, местные анестетики или противовоспалительные агенты (например, антигистамин, дифенгидрамин и т. д.). Также подразумевается, что клетки, ткани или выделенные органы, которые экспрессируют или содержат агенты РНКи согласно определению в данном документе можно применять в качестве "фармацевтических композиций". В контексте данного документа "фармакологически эффективное количество", "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" относятся к количеству агента РНКи, достаточному для получения предполагаемого фармакологического, терапевтического или превентивного результата.

В некоторых вариантах реализации изобретения описанный агент РНКи ЛПА комбинируют с одним или более терапевтическими препаратами или вариантами лечения, включая, но не ограничиваясь этим: второй агент РНКи ЛПА или другой агент РНКи, низкомолекулярный лекарственный препарат, антитело, фрагмент антитела и/или вакцину. Примеры дополнительных терапевтических препаратов включают, но не ограничиваются этим, ингибиторы HMG Co-A редуктазы (статины), эзетимиб, ингибиторы PCSK-9, ингибиторы СТЕP, варианты терапии, нацеленные на ANGPTL3, варианты терапии, наце-

ленные на АРОСЗ, и ниацин.

Описанные в данном документе агенты РНК и фармацевтические композиции, содержащие агенты РНК ЛПА, могут находиться или содержаться в наборе, контейнере, упаковке или диспенсере. Агенты РНК ЛПА и фармацевтические композиции, содержащие агенты РНК ЛПА, могут находиться в предварительно заполненных шприцах или флаконах.

В некоторых вариантах реализации изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере один из описанных агентов РНК ЛПА. Фармацевтические композиции применимы в ингибировании экспрессии гена ЛПА в клетке, ткани или организме. В некоторых вариантах реализации изобретения описанные фармацевтические композиции применяют для лечения субъекта, имеющего заболевание, патологическое состояние или нарушение, на протекание которого снижение или ингибирование экспрессии ЛПА оказывало бы благоприятное действие. В некоторых вариантах реализации изобретения описанные фармацевтические композиции применяют для лечения субъекта, имеющего риск развития заболевания, патологического состояния или нарушения, на протекание которого снижение или ингибирование экспрессии ЛПА оказывало бы благоприятное действие. Заболевания, патологические состояния или нарушения, на протекание которых снижение или ингибирование экспрессии ЛПА оказывало бы благоприятное действие, включают, но не ограничиваются этим: болезнь Бергера, заболевание периферических артерий, ишемическую болезнь сердца, метаболический синдром, острый коронарный синдром, стеноз аортального клапана, регургитацию аортального клапана, расслоение аорты, окклюзию артерии сетчатки, цереброваскулярные заболевания, мезентериальный тромбоз, окклюзию верхней брыжеечной артерии, стеноз почечной артерии, стабильную/нестабильную стенокардию, острый коронарный синдром, гетерозиготную или гомозиготную семейную гиперхолестеринемию, гиперapoбеталипопротеинемию, цереброваскулярный атеросклероз, цереброваскулярные заболевания и тромбоз вен. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект является млекопитающим, включая, но не ограничиваясь этим, человека.

Предусмотрены клетки, ткани и отличные от человека организмы, которые содержат по меньшей мере один из описанных в данном документе агентов РНК ЛПА. Клетку, ткань или отличный от человека организм получают путем доставки агента РНК в клетку, ткань или отличный от человека организм любыми доступными в данной области техники средствами. В некоторых вариантах реализации изобретения клетка является клеткой млекопитающего, включая, но не ограничиваясь этим, клетку человека. Клетку, ткань или отличный от человека организм можно применять для исследований или в качестве инструмента исследований (например, испытания лекарственных препаратов или диагностика).

Способ лечения

В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе агенты РНК ЛПА применяют для лечения субъекта, имеющего заболевание, патологическое состояние или нарушение или риск заболевания, патологического состояния или нарушения, на протекание которого снижение или ингибирование экспрессии ЛПА оказывало бы благоприятное действие. Лечение субъекта, на которого снижение и/или ингибирование экспрессии гена ЛПА оказывало бы благоприятное действие, включает терапевтическое и/или профилактическое лечение. Примеры заболеваний, патологических состояний или нарушений включают, но не ограничиваются этим: болезнь Бергера, заболевание периферических артерий, ишемическую болезнь сердца, метаболический синдром, острый коронарный синдром, стеноз аортального клапана, регургитацию аортального клапана, расслоение аорты, окклюзию артерии сетчатки, цереброваскулярные заболевания, мезентериальный тромбоз, окклюзию верхней брыжеечной артерии, стеноз почечной артерии, стабильную/нестабильную стенокардию, острый коронарный синдром, гетерозиготную или гомозиготную семейную гиперхолестеринемию, гиперapoбеталипопротеинемию, цереброваскулярный атеросклероз, цереброваскулярные заболевания и тромбоз вен. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный способ включает введение композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая описанный в данном документе агент РНК ЛПА, подлежащему лечению млекопитающему.

В некоторых вариантах реализации изобретения субъекту вводят терапевтически эффективное количество одного или более из описанных в данном документе агентов РНК ЛПА, ингибируя, таким образом, экспрессию ЛПА у субъекта (например, количество, эффективное для ингибирования экспрессии ЛПА у субъекта). В некоторых вариантах реализации изобретения один или более из описанных в данном документе агентов РНК ЛПА применяют для лечения субъекта, имеющего заболевание или нарушение, на протекание которого снижение или ингибирование экспрессии ЛПА оказывало бы благоприятное действие. В некоторых вариантах реализации изобретения описанные агенты РНК ЛПА применяют для лечения или предотвращения по меньшей мере одного симптома у субъекта, имеющего заболевание или нарушение, на протекание которого снижение или ингибирование экспрессии ЛПА оказывало бы благоприятное действие. Субъекту вводят терапевтически эффективное количество любого одного или более из описанных агентов РНК, осуществляя, таким образом, лечение симптома. В некоторых вариантах реализации изобретения субъекту вводят профилактически эффективное количество любого одного или более из описанных агентов РНК, осуществляя, таким образом, предотвращение по меньшей мере одного симптома.

В некоторых вариантах реализации изобретения агент РНКи ЛПА применяют для лечения или ведения клинического проявления, при этом нуждающемуся в лечении, предотвращении или ведении субъекту вводят терапевтически или профилактически эффективное количество одного или более агентов РНКи ЛПА или композиций, содержащих агенты РНКи ЛПА, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный способ включает введение композиции, содержащей описанный в данном документе агент РНКи ЛПА, подлежащему лечению млекопитающему.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанный способ дополнительно включает этап применения второго терапевтического препарата или варианта лечения. В некоторых вариантах реализации изобретения второй терапевтический препарат представляет собой другой агент РНКи ЛПА (например, агент РНКи ЛПА, нацеленный на другую последовательность в пределах ЛПА-мишени) В других вариантах реализации изобретения второй терапевтический препарат может быть выбран из группы, содержащей: низкомолекулярный лекарственный препарат, антитело, фрагмент антитела и вакцину.

Путь введения представляет собой путь, с помощью которого агент РНКи приводят в контакт с телом. В целом способы введения лекарственных препаратов и нуклеиновых кислот для лечения субъекта хорошо известны в данной области техники и могут применяться для введения описанных в данном документе композиций. Описанные в данном документе соединения можно вводить любым подходящим путем в препарате, надлежащим образом подобранном для конкретного пути. Таким образом, описанные в данном документе соединения можно вводить путем инъекции, например, внутривенно, внутримышечно, внутрикожно, подкожно или внутривентриально.

В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе агенты РНКи ЛПА и композиции можно доставлять в клетку, группу клеток, ткань или организм субъекта, используя известные в данной области техники технологии доставки олигонуклеотидов. В целом для применения в отношении описанного в данном документе агента РНКи ЛПА можно адаптировать любой подходящий способ доставки молекул нуклеиновых кислот (*in vitro* или *in vivo*), известный в данной области техники. Например, доставка может представлять собой местное введение (например, прямую инъекцию, имплантацию или местное применение), системное введение или подкожный, внутривенный, пероральный, внутривентриальный или парентеральный пути, включая внутривентриальный (например, интравентрикулярное, интрапаренхиматозное и интратекальное), внутримышечное, трансдермальное, ингаляционное (аэрозольное), назальное, ректальное или местное (включая буккальное и подъязычное) введение. В некоторых вариантах реализации изобретения композиции вводят путем подкожной или внутривенной инфузии или инъекции.

В некоторых вариантах реализации изобретения агенты РНКи можно комбинировать с липидами, наночастицами, полимерами, липосомами, мицеллами, ДПК или другими системами доставки, доступными в данной области техники. Агенты РНКи также могут быть химически конъюгированы с нацеливающими группами, липидами (включая, но не ограничиваясь этим, холестерин и производные холестерина), наночастицами, полимерами, липосомами, мицеллами, ДПК (смотрите, например WO 2000/053722, WO 2008/0022309, WO 2011/104169 и WO 2012/083185, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки), или другими системами доставки, доступными в данной области техники.

Агент РНКи ЛПА может быть конъюгирован к полимеру для доставки. В некоторых вариантах реализации изобретения полимер для доставки представляет собой обратимо маскированный/модифицированный амфипатический мембраноактивный полиамин.

Ингибирование экспрессии

В контексте данного документа термины "осуществлять сайленсинг", "снижать", "ингибировать", "понижать регуляцию" или "осуществлять нокдаун генной экспрессии", применяемые в отношении гена ЛПА А, означают, что экспрессия гена, определяемая по уровню РНК, транскрибируемой с гена, или уровню полипептида, белка или белковой субъединицы, транслируемых с мРНК в клетке, группе клеток или ткани, в которых транскрибируется ген ЛПА, снижается, когда клетку, группу клеток или ткань обрабатывают описанными агентами РНКи ЛПА, по сравнению со второй клеткой, группой клеток или тканью, которую обрабатывали или не обрабатывали подобным образом, или по сравнению той же самой клеткой, группой клеток или тканью до применения агента РНКи ЛПА.

В некоторых вариантах реализации изобретения уровень генной экспрессии и/или уровень мРНК ЛПА у субъекта, которому вводят описанный агент РНКи ЛПА А, снижен по меньшей мере на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98% по сравнению с субъектом до введения агента РНКи ЛПА или с субъектом, не получающим агент РНКи ЛПА. Уровень генной экспрессии и/или уровень мРНК у субъекта может быть снижен в клетке, группе клеток и/или ткани субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения уровень белка ЛПА у субъекта, которому вводят описанный агент РНКи ЛПА, снижен по меньшей мере на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98% по сравнению с субъектом до введения агента РНКи ЛПА или с субъектом, не получающим агент РНКи ЛПА. Уровень белка у субъекта может быть снижен в клетке, группе клеток, ткани, крови и/или другой жидкости субъекта. Снижение уровней генной экспрессии, мРНК или белка можно оценивать любыми извест-

ными в данной области техники способами. Снижение или повышение уровня мРНК ЛПА и/или уровня белка вместе называются в данном документе снижением или повышением в ЛПА или ингибированием или снижением экспрессии ЛПА.

Внесение в клетку, когда речь идет об агенте РНКи, означает функциональную доставку агента РНКи в клетку. Под функциональной доставкой подразумевается, что агент РНКи доставляется в клетку и имеет ожидаемую биологическую активность (например, специфическое в отношении последовательности ингибирование генной экспрессии).

Клетки и ткани отличных от человека организмов

Предусмотрены клетки, ткани и отличные от человека организмы, которые содержат по меньшей мере один из описанных в данном документе агентов РНКи ЛПА. Клетку, ткань или отличный от человека организм получают путем доставки агента РНКи в клетку, ткань или отличный от человека организм.

Вышеприведенные варианты реализации изобретения проиллюстрированы ниже с помощью следующих неограничивающих примеров.

Примеры

Пример 1. Синтез агента РНКи.

А) Синтез. Агенты РНКи ЛПА синтезировали в соответствии с фосфорамидитной технологией на твердом носителе, применяемой в синтезе олигонуклеотидов. В зависимости от масштаба использовали MerMade96E (Bioautomation) или MerMade12 (Bioautomation). Синтез проводили на твердом носителе, выполненном из стекла с заданным размером пор (CPG, 500 Å или 600Å, получен от Prime Synthesis, Aston, PA, USA). Все фосфорамидиты ДНК, 2'-модифицированной РНК и ОНК приобретали у Thermo Fisher Scientific (Milwaukee, WI, USA). В частности, использовали следующие 2'-О-метил фосфорамидиты: (5'-О-диметокситритил-N⁶-(бензоил)-2'-О-метиладенозин-3'-О-(2-цианоэтил-N,N-диизопропиламино) фосфорамидит, 5'-О-диметокситритил-N⁴-(ацетил)-2'-О-метилцитидин-3'-О-(2-цианоэтил-N,N-диизопропиламино)фосфорамидит, (5'-О-диметокситритил-N²-(изобутирил)-2'-О-метилгуанозин-3'-О-(2-цианоэтил-N,N-диизопропиламино)фосфорамидит и 5'-О-диметокситритил-2'-О-метилуридин-3'-О-(2-цианоэтил-N,N-диизопропиламино)фосфорамидит. 2'-Дезокси-2'-фторфосфорамидиты несли такие же защитные группы, что и 2'-О-метил РНК-амиды. В частности, использовали следующие ОНК-фосфорамидиты: 5'-(4,4'-диметокситритил)-N-бензоил-2',3'-секоаденозин, 2'-бензоил-3'-[(2-цианоэтил)-(N,N-диизопропил)]-фосфорамидит, 5'-(4,4'-диметокситритил)-N-ацетил-2',3'-секоцитозин, 2'-бензоил-3'-[(2-цианоэтил)-(N,N-диизопропил)]-фосфорамидит, 5'-(4,4'-диметокситритил)-N-изобутирил-2',3'-секогуанозин, 2'-бензоил-3'-[(2-цианоэтил)-(N,N-диизопропил)]фосфорамидит и 5'-(4,4'-диметокситритил)-2',3'-секоуридин, 2'-бензоил-3'-[(2-цианоэтил)-(N,N-диизопропил)]фосфорамидит. Все амидиты растворяли в безводном ацетонитриле (50 мМ) и добавляли молекулярные сита (3Å). Для внесения TEG-холестерина в 5'-конец олигомеров использовали 1-диметокситритилокси-3-О-(N-холестерин-3-аминопропил)триэтиленгликоль-глицерил-2-О-(2-цианоэтил)-(N,N-диизопропил)фосфорамидит от Glen Research (Sterling, VA, USA). 5'-модификации вносили без каких-либо изменений цикла синтеза. 5-Бензилтио-1Н-тетразол (БТТ, 250 мМ в ацетонитриле) использовали в качестве активирующего раствора. Время сопряжения составляло 10 мин (РНК), 180 с (холестерин), 90 с (2'ОМЕ и ОНК) и 60 с (2'F и ДНК). Для внесения тиофосфатных связей применяли 100 мМ раствор 3-фенил 1,2,4-дигиазолин-5-она (POS, получен от PolyOrg, Inc., Leominster, MA, USA) в безводном ацетонитриле. Смотрите табл.1, 2А и 2В в отношении конкретных последовательностей.

В. Расщепление и снятие защиты связанного с носителем олигомера. После завершения твердофазного синтеза высушенный твердый носитель обрабатывали 1:1 по объему раствором 40 мас.% метиламина в воде и 28% раствором гидроксида аммония (Aldrich) в течение двух часов при 30°C. Раствор выпаривали, а твердый остаток перевосстанавливали в воде (смотрите ниже).

С. Очистка. Неочищенные холестеринсодержащие олигомеры очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя препаративную колонку Waters XBridge BEH300 C4 5μ и систему Shimadzu LC-8. Буфер А представлял собой 100 мМ ТЭАА, pH 7,5, и содержал 5% ацетонитрил, а буфер В представлял собой 100 мМ ТЭАА и содержал 95% ацетонитрил. Делали УФ-запись на 260 нм. Затем для соответствующих фракций проводили эксклюзионную ВЭЖХ, используя колонку GE Healthcare XK 16/40, упакованную средой Sephadex G-25, с подвижным буфером из 100 мМ бикарбоната аммония, pH 6,7, и 20% ацетонитрила. Другие неочищенные олигомеры очищали методом анионообменной ВЭЖХ, используя колонку TKSgel SuperQ-5PW 13μ и систему Shimadzu LC-8. Буфер А представлял собой 20 мМ Трис, 5 мМ ЭДТА, pH 9,0, и содержал 20% ацетонитрил, а буфер В был таким же как буфер А с добавлением 1,5 М хлорида натрия. Делали УФ-запись на 260 нм. Соответствующие фракции объединяли, затем проводили эксклюзионную ВЭЖХ, как описано для холестерин-содержащие олигомеров.

Д. Гибридизация. Комплементарные цепи смешивали, комбинируя эквимоллярные растворы (смысловые и антисмысловые) в 0,2× ФСБ (фосфатно-солевой буфер, 1×, Corning, Cellgro) для образования агентов РНКи. Этот раствор помещали в термомиксер при 70°C, нагревали до 95°C, выдерживали при 95°C в течение 5 мин и медленно остужали до комнатной температуры. Некоторые агенты РНКи лиофи-

лизировали и хранили при температуре от -15 до -25°C. Концентрацию дуплексов определяли, измеряя поглощение раствора на УФ-видимом спектрометре в 0,2× ФСБ. Поглощение раствора на 260 нм затем умножали на коэффициент конверсии и коэффициент разведения, чтобы определить концентрацию дуплексов. Если не указано иное, коэффициент конверсии составлял 0,037 мг/(мл·см). Для некоторых экспериментов коэффициент конверсии рассчитывали из экспериментально определенного коэффициента экстинкции.

Пример 2. Первичный *in vitro* анализ агентов РНКи ЛПА.

Проводили исследование кандидатных последовательностей, которые согласно данным *in silico* анализа характеризовались перекрестной реактивностью между человеком и отличным от человека приматом. Синтезировали 108 *in silico* идентифицированных потенциальных агентов РНКи ЛПА и проводили исследование в отношении их эффективности *in vitro* в трех группах. В целях исследования последовательность кДНК человеческого ЛПА (доступ № NM_005577.1) субклонировали из коммерчески доступного экспрессионного вектора млекопитающих (Origene, Rockville, MD) в коммерчески доступную плазмиду для скрининга с применением репортера, psiCHECK2 (Promega, Madison, WI), что приводило к созданию слитой мРНК Renilla luciferase/ЛПА. Для исследования эффективности агента РНКи ЛПА на человеческом фоне, клетки Hep3В, линия гепатоцеллюлярной карциномы человека, высевали с плотностью ~10 000 клеток на лунку в 96-луночном формате. Каждый из 108 агентов РНКи ЛПА котрансфицировали в двух или трех концентрациях (1 нМ и 0,1 нМ или 0,02, 0,2 и 2 нМ) с 50-100 нг плазмидной ДНК ЛПА-psiCHECK2 на лунку и 0,2 мкл липофектамина 2000 на лунку. Генный нокдаун определяли, измеряя уровни Renilla luciferase, нормализованные относительно уровней конститутивно экспрессируемой люциферазы светлячков, также присутствующей в плазмиде psiCHECK2, используя двойной анализ репортерного гена люциферазы (Promega, Madison, WI) (табл. 5А и 5В).

Таблица 5А. *In vitro* анализ агентов РНКи ЛПА, ингибирование экспрессии ЛПА

№ ID дуплекса	Относительная экспрессия R _{люци-} ЛПА				№ ID дуплекса	Относительная экспрессия R _{люци-} ЛПА			
	1 нМ		0,1 нМ			1 нМ		0,1 нМ	
	Среднее	СО	Среднее	СО		Среднее	СО	Среднее	СО
AD00571	1,012	0,146	1,107	0,174	AD00605	1,006	0,193	1,006	0,146
AD00572	0,776	0,062	1,075	0,089	AD00606	0,509	0,039	0,570	0,054
AD00573	0,708	0,054	0,708	0,134	AD00607	0,816	0,091	0,906	0,068
AD00574	0,441	0,028	0,525	0,056	AD00608	0,883	0,111	1,158	0,054
AD00575	0,242	0,038	0,365	0,035	AD00609	0,515	0,079	0,691	0,137
AD00576	0,166	0,047	0,341	0,073	AD00610	0,628	0,057	0,748	0,090
AD00577	0,702	0,115	0,934	0,036	AD00611	1,320	0,066	1,116	0,046
AD00578	0,272	0,008	0,599	0,200	AD00612	1,103	0,193	1,100	0,052
AD00579	0,290	0,031	0,447	0,066	AD00613	0,910	0,094	0,878	0,040
AD00580	0,825	0,145	0,991	0,123	AD00614	1,101	0,111	1,097	0,043
AD00581	0,654	0,095	0,986	0,127	AD00615	1,051	0,140	0,898	0,161
AD00582	0,610	0,178	0,791	0,244	AD00616	0,898	0,101	1,029	0,042
AD00583	0,824	0,208	0,845	0,240	AD00617	0,715	0,023	0,802	0,150
AD00584	0,800	0,150	0,683	0,077	AD00618	0,434	0,073	0,441	0,199
AD00585	0,387	0,059	0,488	0,151	AD00619	0,758	0,003	0,820	0,165
AD00586	0,754	0,116	0,927	0,103	AD00620	0,984	0,124	0,926	0,080
AD00587	0,921	0,074	0,923	0,052	AD00621	0,308	0,033	0,267	0,044
AD00588	0,763	0,203	0,954	0,169	AD00622	0,493	0,072	0,790	0,009

AD00589	0,838	0,115	1,026	0,216	AD00623	0,641	0,081	0,599	0,014
AD00590	0,959	0,091	0,991	0,285	AD00624	0,795	0,019	0,985	0,123
AD00591	0,970	0,172	0,984	0,244	AD00625	0,768	0,121	0,944	0,117
AD00592	0,600	0,060	0,886	0,069	AD00626	0,981	0,081	1,036	0,036
AD00593	0,555	0,097	0,883	0,130	AD00627	0,943	0,163	0,936	0,038
AD00594	0,645	0,056	0,567	0,008	AD00628	0,765	0,069	0,995	0,090
AD00595	0,812	0,132	1,076	0,285	AD00629	1,001	0,184	1,199	0,064
AD00596	0,658	0,116	0,787	0,153	AD00630	0,963	0,149	1,154	0,141
AD00597	0,999	0,120	1,083	0,143	AD00631	0,979	0,084	1,038	0,088
AD00598	0,501	0,067	0,631	0,036	AD00632	0,781	0,048	0,858	0,101
AD00599	0,890	0,098	0,871	0,143	AD00633	0,817	0,072	1,027	0,143
AD00600	0,393	0,018	0,729	0,172	AD00634	0,807	0,087	0,978	0,256
AD00601	0,896	0,180	1,142	0,140	AD00635	0,496	0,073	0,377	0,023
AD00602	0,653	0,134	0,955	0,062	AD00636	0,615	0,102	0,748	0,072
AD00603	0,730	0,118	0,799	0,187	AD00637	0,792	0,056	1,070	0,048
AD00604	0,892	0,058	0,956	0,107					

Таблица 5В. In vitro анализ агентов РНКи ЛПА, ингибирование экспрессии ЛПА

№ ID дуплекса	Относительная экспрессия R _{люц} -ЛПА					
	2 нМ		0,2 нМ		0,02 нМ	
	Среднее	CO	Среднее	CO	Среднее	CO
AD01068	0,780	0,110	0,792	0,326	0,861	0,138
AD01069	0,483	0,345	1,062	0,181	0,869	0,112
AD01070	0,747	0,441	1,010	0,015	1,015	0,319
AD01071	1,014	0,254	0,850	0,251	0,857	0,284
AD01072	0,919	0,107	1,137	0,345	0,727	0,124
AD01073	0,539	0,224	1,066	0,195	1,180	0,356
AD01074	0,713	0,545	0,953	0,419	0,841	0,077
AD01075	0,703	0,379	0,913	0,204	0,965	0,216
AD01076	1,145	0,485	1,027	0,287	0,647	0,154
AD01077	0,672	0,074	1,166	0,384	0,703	0,106
AD01078	0,575	0,192	0,847	0,237	0,908	0,071

038478

AD01079	0,863	0,673	1,093	0,187	1,004	0,086
AD01328	0,623	0,089	1,205	0,367	1,238	0,089
AD01329	0,467	0,068	1,161	0,159	1,115	0,102
AD01330	1,158	0,124	0,920	0,143	1,156	0,107
AD01331	1,476	0,225	1,092	0,269	1,304	0,320
AD01332	1,145	0,109	1,100	0,454	0,941	0,510
AD01333	0,829	0,011	1,382	0,252	1,338	0,303
AD01334	0,653	0,122	1,323	0,183	1,095	0,109
AD01335	0,858	0,089	1,632	0,318	1,201	0,159
AD01336	1,019	0,081	1,724	0,353	1,008	0,072
AD01337	0,834	0,143	1,494	0,657	1,130	0,309
AD01338	1,276	0,340	0,719	0,118	0,896	0,118
AD01339	1,240	0,298	1,114	0,287	0,960	0,104
AD01340	1,055	0,423	1,272	0,136	1,338	0,299
AD01341	1,206	0,438	1,510	0,315	1,046	0,143
AD01342	1,243	0,324	1,137	0,298	1,159	0,047
AD01343	1,113	0,140	1,045	0,151	1,108	0,094
AD01344	0,931	0,182	1,317	0,244	1,328	0,037
AD01345	0,795	0,233	0,799	0,032	1,418	0,184
AD01346	1,095	0,224	1,045	0,073	1,465	0,109
AD01347	1,122	0,021	1,209	0,161	1,153	0,159
AD01348	1,022	0,068	1,228	0,244	1,097	0,049
AD01349	0,934	0,151	1,217	0,080	1,068	0,149
AD01350	0,871	0,295	1,318	0,225	0,942	0,395
AD01351	1,414	0,065	1,121	0,180	1,029	0,049
AD01352	0,868	0,088	1,024	0,385	1,049	0,176
AD01353	1,150	0,478	1,164	0,276	0,898	0,175
AD01354	0,999	0,119	1,378	0,292	1,507	0,289
AD01355	0,943	0,092	1,066	0,268	1,411	0,113
AD01356	1,116	0,351	1,072	0,196	1,000	0,145

Таблица 5С. In vitro анализ 10 мМ агентов РНКи ЛПА, ингибирование экспрессии ЛПА.

№ дуплекса	Уровни ЛПА	№ дуплекса	Уровни ЛПА	№ дуплекса	Уровни ЛПА
AD01803	0,77 ± 0,06	AD01827	1,23 ± 0,07	AD01921	0,59 ± 0,06
AD01805	0,77 ± 0,02	AD01828	1,02 ± 0,09	AD01922	0,50 ± 0,04
AD01806	1,01 ± 0,02	AD01829	1,05 ± 0,07	AD01923	0,59 ± 0,04
AD01807	0,97 ± 0,09	AD01830	1,00 ± 0,35	AD01924	0,50 ± 0,02
AD01808	0,78 ± 0,12	AD01831	1,02 ± 0,07	AD01925	0,54 ± 0,05
AD01809	1,06 ± 0,13	AD01832	1,04 ± 0,06	AD01926	0,52 ± 0,05
AD01810	1,06 ± 0,05	AD01896	0,71 ± 0,14	AD01927	0,57 ± 0,04
AD01811	0,86 ± 0,05	AD01897	0,87 ± 0,10	AD01928	0,50 ± 0,06
AD01812	1,08 ± 0,04	AD01898	1,16 ± 0,03	AD01929	0,55 ± 0,04
AD01813	0,99 ± 0,13	AD01899	0,79 ± 0,11	AD01930	0,54 ± 0,06
AD01814	0,57 ± 0,05	AD01900	0,82 ± 0,06	AD01931	0,54 ± 0,07
AD01815	0,65 ± 0,00	AD01901	0,54 ± 0,04	AD01932	0,51 ± 0,01
AD01816	0,84 ± 0,08	AD01902	0,62 ± 0,00	AD01933	0,56 ± 0,06
AD01817	0,75 ± 0,10	AD01903	0,66 ± 0,08	AD01934	0,52 ± 0,08
AD01818	0,94 ± 0,07	AD01912	0,59 ± 0,01	AD01935	0,58 ± 0,03
AD01819	1,21 ± 0,08	AD01913	0,60 ± 0,04	AD01936	0,53 ± 0,02
AD01820	1,22 ± 0,12	AD01914	0,50 ± 0,03	AD01937	0,57 ± 0,04
AD01821	1,16 ± 0,01	AD01915	0,58 ± 0,08	AD01938	0,58 ± 0,03
AD01822	1,22 ± 0,04	AD01916	0,49 ± 0,04	AD01939	0,65 ± 0,05
AD01823	0,91 ± 0,05	AD01917	0,53 ± 0,04	AD01940	0,49 ± 0,03
AD01824	1,22 ± 0,13	AD01918	0,47 ± 0,04	AD01941	0,57 ± 0,02
AD01825	1,25 ± 0,05	AD01919	0,60 ± 0,02		
AD01826	1,18 ± 0,15	AD01920	0,60 ± 0,03		

Таблица 5D. In vitro анализ 1 мМ агентов РНКи ЛПА, ингибирование экспрессии ЛПА

№ дуплекса	Уровни ЛПА	№ дуплекса	Уровни ЛПА	№ дуплекса	Уровни ЛПА
AD01760	0,10 ± 0,01	AD02330	0,37 ± 0,01	AD02090	0,68 ± 0,04
AD01722	0,14 ± 0,01	AD02243	0,37 ± 0,02	AD02161	0,68 ± 0,04
AD01757	0,15 ± 0,00	AD02255	0,38 ± 0,02	AD02324	0,68 ± 0,02

038478

AD01719	0,15 ± 0,00	AD02257	0,38 ± 0,00	AD02177	0,69 ± 0,07
AD01738	0,18 ± 0,01	AD02169	0,38 ± 0,02	AD02179	0,69 ± 0,07
AD01755	0,19 ± 0,01	AD02081	0,38 ± 0,00	AD02527	0,69 ± 0,03
AD01741	0,20 ± 0,00	AD02186	0,38 ± 0,02	AD02305	0,69 ± 0,06
AD01759	0,23 ± 0,02	AD01744	0,38 ± 0,03	AD02092	0,70 ± 0,02
AD01747	0,23 ± 0,03	AD02075	0,38 ± 0,01	AD02535	0,70 ± 0,10
AD01752	0,24 ± 0,03	AD02135	0,38 ± 0,03	AD02376	0,71 ± 0,04
AD01736	0,24 ± 0,02	AD02114	0,38 ± 0,04	AD01743	0,71 ± 0,02
AD02311	0,25 ± 0,05	AD02188	0,38 ± 0,04	AD02289	0,71 ± 0,04
AD02201	0,25 ± 0,03	AD02318	0,38 ± 0,02	AD02530	0,71 ± 0,06
AD01750	0,25 ± 0,00	AD02388	0,38 ± 0,02	AD01709	0,71 ± 0,12
AD01756	0,25 ± 0,01	AD02115	0,38 ± 0,04	AD02249	0,71 ± 0,06
AD02291	0,25 ± 0,03	AD02133	0,38 ± 0,00	AD02534	0,71 ± 0,03
AD02292	0,26 ± 0,01	AD02183	0,38 ± 0,04	AD02213	0,71 ± 0,02
AD02266	0,26 ± 0,02	AD02116	0,38 ± 0,02	AD02529	0,71 ± 0,03
AD01763	0,26 ± 0,01	AD02132	0,39 ± 0,03	AD01711	0,71 ± 0,06
AD02259	0,26 ± 0,03	AD02400	0,39 ± 0,02	AD02341	0,72 ± 0,06
AD02327	0,26 ± 0,02	AD02338	0,39 ± 0,04	AD02233	0,72 ± 0,06
AD02274	0,27 ± 0,03	AD02112	0,39 ± 0,01	AD02342	0,73 ± 0,04
AD02297	0,27 ± 0,02	AD02354	0,39 ± 0,05	AD02395	0,73 ± 0,06
AD02147	0,27 ± 0,03	AD01749	0,40 ± 0,06	AD02306	0,73 ± 0,09
AD02365	0,27 ± 0,04	AD02312	0,40 ± 0,02	AD02344	0,73 ± 0,04
AD02260	0,27 ± 0,03	AD02240	0,40 ± 0,00	AD02145	0,74 ± 0,09
AD02368	0,27 ± 0,01	AD02313	0,40 ± 0,03	AD02326	0,74 ± 0,06
AD02265	0,28 ± 0,03	AD01710	0,40 ± 0,05	AD02414	0,74 ± 0,04
AD02293	0,28 ± 0,04	AD02301	0,40 ± 0,05	AD02379	0,74 ± 0,06
AD02350	0,28 ± 0,02	AD02425	0,40 ± 0,04	AD02532	0,75 ± 0,04
AD02202	0,28 ± 0,03	AD02099	0,41 ± 0,04	AD02178	0,75 ± 0,11
AD02203	0,28 ± 0,03	AD01723	0,41 ± 0,04	AD02195	0,75 ± 0,05
AD02258	0,28 ± 0,05	AD02391	0,41 ± 0,03	AD02123	0,76 ± 0,07
AD02295	0,28 ± 0,03	AD02392	0,41 ± 0,05	AD02164	0,77 ± 0,09
AD02363	0,28 ± 0,04	AD02083	0,41 ± 0,01	AD01726	0,77 ± 0,01

038478

AD02273	0,28 ± 0,02	AD02155	0,41 ± 0,02	AD02231	0,77 ± 0,05
AD02386	0,28 ± 0,02	AD02082	0,41 ± 0,01	AD02180	0,77 ± 0,04
AD02309	0,28 ± 0,03	AD02336	0,41 ± 0,01	AD02412	0,77 ± 0,05
AD02382	0,29 ± 0,01	AD02101	0,41 ± 0,02	AD02251	0,77 ± 0,02
AD02256	0,29 ± 0,02	AD01728	0,42 ± 0,01	AD02396	0,78 ± 0,13
AD02367	0,29 ± 0,03	AD02424	0,42 ± 0,04	AD02160	0,78 ± 0,04
AD02275	0,29 ± 0,04	AD02175	0,42 ± 0,02	AD02533	0,78 ± 0,05
AD02206	0,29 ± 0,01	AD02225	0,42 ± 0,05	AD02290	0,78 ± 0,03
AD02332	0,29 ± 0,02	AD02086	0,43 ± 0,02	AD02378	0,78 ± 0,07
AD01717	0,29 ± 0,03	AD01725	0,43 ± 0,06	AD02394	0,79 ± 0,04
AD02296	0,29 ± 0,01	AD02374	0,43 ± 0,03	AD02415	0,79 ± 0,05
AD02264	0,29 ± 0,03	AD02390	0,43 ± 0,04	AD02181	0,79 ± 0,08
AD02278	0,29 ± 0,03	AD02227	0,43 ± 0,02	AD02492	0,79 ± 0,06
AD02385	0,29 ± 0,00	AD02137	0,43 ± 0,06	AD02397	0,79 ± 0,05
AD02205	0,29 ± 0,04	AD02085	0,43 ± 0,01	AD02398	0,79 ± 0,09
AD02149	0,29 ± 0,02	AD02407	0,43 ± 0,03	AD02416	0,79 ± 0,04
AD02239	0,30 ± 0,05	AD02100	0,44 ± 0,04	AD02144	0,79 ± 0,09
AD01748	0,30 ± 0,02	AD02406	0,44 ± 0,04	AD02531	0,79 ± 0,06
AD02404	0,30 ± 0,01	AD02136	0,44 ± 0,02	AD02489	0,80 ± 0,04
AD01721	0,30 ± 0,03	AD02209	0,44 ± 0,03	AD02307	0,80 ± 0,10
AD02277	0,30 ± 0,05	AD02154	0,44 ± 0,02	AD02308	0,80 ± 0,11
AD02152	0,30 ± 0,01	AD02171	0,44 ± 0,01	AD02182	0,80 ± 0,08
AD02237	0,30 ± 0,02	AD02261	0,45 ± 0,02	AD02198	0,80 ± 0,11
AD02098	0,30 ± 0,03	AD02271	0,45 ± 0,00	AD02199	0,80 ± 0,10
AD02381	0,30 ± 0,02	AD02371	0,45 ± 0,03	AD02200	0,80 ± 0,06
AD02315	0,30 ± 0,02	AD02173	0,45 ± 0,07	AD02125	0,81 ± 0,06
AD02366	0,30 ± 0,01	AD02319	0,45 ± 0,01	AD02141	0,81 ± 0,01
AD02242	0,31 ± 0,03	AD02176	0,46 ± 0,01	AD02516	0,81 ± 0,06
AD02294	0,31 ± 0,02	AD02428	0,46 ± 0,02	AD02127	0,81 ± 0,06
AD02346	0,31 ± 0,04	AD02410	0,46 ± 0,01	AD02380	0,81 ± 0,03
AD02329	0,31 ± 0,02	AD01746	0,46 ± 0,05	AD02124	0,81 ± 0,05
AD02348	0,31 ± 0,01	AD01732	0,46 ± 0,02	AD02197	0,81 ± 0,02

038478

AD01714	0,31 ± 0,05	AD02157	0,47 ± 0,02	AD02159	0,81 ± 0,09
AD01724	0,31 ± 0,01	AD02372	0,47 ± 0,03	AD02485	0,82 ± 0,04
AD02170	0,31 ± 0,02	AD02427	0,47 ± 0,02	AD02142	0,82 ± 0,08
AD02352	0,31 ± 0,02	AD02370	0,47 ± 0,01	AD02126	0,82 ± 0,08
AD02093	0,31 ± 0,01	AD02172	0,47 ± 0,04	AD02254	0,82 ± 0,10
AD02383	0,31 ± 0,02	AD02158	0,47 ± 0,02	AD02232	0,82 ± 0,04
AD02284	0,31 ± 0,04	AD02270	0,48 ± 0,04	AD02146	0,82 ± 0,04
AD02219	0,31 ± 0,04	AD02426	0,48 ± 0,04	AD02490	0,82 ± 0,03
AD02279	0,31 ± 0,03	AD02361	0,48 ± 0,04	AD01745	0,82 ± 0,09
AD02299	0,31 ± 0,05	AD02245	0,48 ± 0,02	AD02162	0,83 ± 0,04
AD01740	0,31 ± 0,02	AD02373	0,48 ± 0,01	AD02471	0,83 ± 0,11
AD02417	0,32 ± 0,01	AD02084	0,48 ± 0,05	AD02487	0,83 ± 0,09
AD02364	0,32 ± 0,02	AD02194	0,48 ± 0,03	AD02523	0,83 ± 0,10
AD02262	0,32 ± 0,03	AD01753	0,48 ± 0,06	AD02483	0,83 ± 0,03
AD02369	0,32 ± 0,01	AD02320	0,48 ± 0,03	AD02128	0,84 ± 0,09
AD01731	0,32 ± 0,02	AD02268	0,48 ± 0,05	AD02143	0,84 ± 0,05
AD02349	0,32 ± 0,01	AD02226	0,49 ± 0,01	AD02214	0,84 ± 0,13
AD02095	0,32 ± 0,02	AD02156	0,49 ± 0,01	AD02217	0,84 ± 0,07
AD02281	0,32 ± 0,01	AD02409	0,49 ± 0,03	AD02250	0,84 ± 0,08
AD02224	0,32 ± 0,06	AD02244	0,49 ± 0,02	AD02163	0,85 ± 0,04
AD02148	0,32 ± 0,04	AD02189	0,49 ± 0,06	AD02525	0,85 ± 0,06
AD01718	0,33 ± 0,01	AD01764	0,50 ± 0,02	AD02481	0,85 ± 0,03
AD02333	0,33 ± 0,01	AD02174	0,50 ± 0,04	AD02235	0,85 ± 0,03
AD02403	0,33 ± 0,01	AD02117	0,50 ± 0,01	AD02539	0,86 ± 0,05
AD02317	0,33 ± 0,03	AD02208	0,50 ± 0,05	AD02470	0,86 ± 0,07
AD02399	0,33 ± 0,02	AD02104	0,51 ± 0,03	AD02469	0,86 ± 0,04
AD02222	0,33 ± 0,01	AD02408	0,51 ± 0,06	AD02480	0,86 ± 0,07
AD02310	0,33 ± 0,02	AD02272	0,51 ± 0,04	AD02488	0,87 ± 0,05
AD01733	0,33 ± 0,01	AD02122	0,51 ± 0,06	AD02511	0,87 ± 0,05
AD02131	0,33 ± 0,01	AD02140	0,51 ± 0,04	AD02482	0,87 ± 0,04
AD02353	0,33 ± 0,03	AD02362	0,51 ± 0,04	AD02519	0,87 ± 0,08
AD02263	0,33 ± 0,03	AD01739	0,52 ± 0,04	AD02491	0,88 ± 0,05

038478

AD02204	0,33 ± 0,01	AD02121	0,52 ± 0,06	AD02216	0,88 ± 0,00
AD02080	0,33 ± 0,00	AD02138	0,52 ± 0,04	AD02215	0,88 ± 0,03
AD02298	0,33 ± 0,03	AD02358	0,52 ± 0,02	AD02468	0,88 ± 0,06
AD01737	0,33 ± 0,01	AD01734	0,53 ± 0,06	AD02526	0,88 ± 0,06
AD02220	0,33 ± 0,04	AD01713	0,53 ± 0,04	AD02234	0,88 ± 0,14
AD02302	0,33 ± 0,00	AD02285	0,53 ± 0,03	AD02518	0,89 ± 0,05
AD02097	0,33 ± 0,00	AD02102	0,53 ± 0,07	AD02218	0,89 ± 0,04
AD02328	0,33 ± 0,02	AD02303	0,53 ± 0,03	AD02515	0,89 ± 0,03
AD02221	0,33 ± 0,01	AD02212	0,53 ± 0,01	AD02536	0,89 ± 0,11
AD02421	0,33 ± 0,02	AD02139	0,53 ± 0,03	AD02537	0,89 ± 0,04
AD02420	0,33 ± 0,03	AD02230	0,54 ± 0,08	AD02465	0,89 ± 0,07
AD02347	0,33 ± 0,04	AD02103	0,54 ± 0,04	AD02196	0,90 ± 0,03
AD02134	0,34 ± 0,01	AD02191	0,54 ± 0,03	AD02253	0,90 ± 0,05
AD02078	0,34 ± 0,03	AD02429	0,54 ± 0,02	AD02484	0,90 ± 0,09
AD02151	0,34 ± 0,02	AD01716	0,54 ± 0,09	AD02467	0,91 ± 0,00
AD02238	0,34 ± 0,03	AD02360	0,54 ± 0,02	AD02538	0,91 ± 0,10
AD02168	0,34 ± 0,00	AD01762	0,54 ± 0,01	AD02478	0,91 ± 0,01
AD02096	0,34 ± 0,03	AD01735	0,55 ± 0,07	AD02479	0,92 ± 0,05
AD01758	0,34 ± 0,05	AD02248	0,55 ± 0,05	AD02540	0,92 ± 0,08
AD02077	0,34 ± 0,02	AD02193	0,55 ± 0,01	AD02524	0,92 ± 0,03
AD02345	0,34 ± 0,02	AD02119	0,55 ± 0,01	AD02466	0,92 ± 0,05
AD02384	0,34 ± 0,02	AD02287	0,55 ± 0,02	AD02520	0,92 ± 0,06
AD02094	0,34 ± 0,01	AD02357	0,56 ± 0,01	AD02498	0,92 ± 0,06
AD02419	0,34 ± 0,04	AD01708	0,57 ± 0,06	AD02472	0,92 ± 0,05
AD02401	0,34 ± 0,02	AD02247	0,57 ± 0,06	AD02106	0,93 ± 0,08
AD02402	0,34 ± 0,03	AD02430	0,58 ± 0,07	AD02486	0,93 ± 0,02
AD01712	0,34 ± 0,04	AD02339	0,58 ± 0,03	AD02236	0,93 ± 0,04
AD02276	0,34 ± 0,01	AD02321	0,59 ± 0,03	AD02543	0,93 ± 0,12
AD02150	0,34 ± 0,02	AD02269	0,59 ± 0,02	AD02517	0,94 ± 0,05
AD02166	0,34 ± 0,03	AD02210	0,59 ± 0,04	AD02505	0,94 ± 0,10
AD02351	0,34 ± 0,02	AD02211	0,60 ± 0,02	AD02464	0,94 ± 0,06
AD02241	0,35 ± 0,04	AD02091	0,60 ± 0,03	AD02499	0,94 ± 0,16

AD02282	0,35 ± 0,01	AD02120	0,60 ± 0,07	AD02500	0,94 ± 0,05
AD02130	0,35 ± 0,04	AD02229	0,60 ± 0,03	AD02544	0,95 ± 0,07
AD01751	0,35 ± 0,03	AD01727	0,60 ± 0,02	AD02541	0,95 ± 0,15
AD02356	0,35 ± 0,03	AD01730	0,60 ± 0,02	AD02509	0,95 ± 0,09
AD02405	0,35 ± 0,04	AD02190	0,60 ± 0,07	AD02508	0,95 ± 0,10
AD02129	0,35 ± 0,01	AD02411	0,60 ± 0,06	AD02510	0,95 ± 0,03
AD02355	0,35 ± 0,01	AD02322	0,61 ± 0,03	AD02521	0,96 ± 0,16
AD02423	0,35 ± 0,06	AD02433	0,61 ± 0,02	AD02507	0,96 ± 0,03
AD02316	0,35 ± 0,02	AD01761	0,62 ± 0,05	AD02105	0,96 ± 0,09
AD02331	0,35 ± 0,02	AD01720	0,62 ± 0,02	AD02495	0,96 ± 0,05
AD02335	0,35 ± 0,01	AD02228	0,62 ± 0,06	AD02504	0,97 ± 0,04
AD02187	0,35 ± 0,03	AD02393	0,62 ± 0,03	AD02493	0,97 ± 0,06
AD02314	0,36 ± 0,04	AD02359	0,62 ± 0,03	AD02542	0,97 ± 0,06
AD02300	0,36 ± 0,03	AD02323	0,62 ± 0,05	AD02503	0,98 ± 0,05
AD02387	0,36 ± 0,06	AD02118	0,63 ± 0,05	AD02107	0,98 ± 0,05
AD02337	0,36 ± 0,04	AD02286	0,63 ± 0,04	AD02477	0,98 ± 0,06
AD01729	0,36 ± 0,01	AD02087	0,63 ± 0,04	AD02501	0,98 ± 0,07
AD02283	0,36 ± 0,02	AD01715	0,63 ± 0,06	AD02497	0,98 ± 0,05
AD02185	0,36 ± 0,01	AD02192	0,63 ± 0,02	AD02494	0,98 ± 0,13
AD02167	0,36 ± 0,01	AD02431	0,64 ± 0,06	AD02475	1,00 ± 0,07
AD02076	0,36 ± 0,04	AD02340	0,64 ± 0,03	AD02514	1,00 ± 0,00
AD02418	0,36 ± 0,01	AD02432	0,64 ± 0,02	AD02474	1,00 ± 0,03
AD02422	0,36 ± 0,03	AD02089	0,65 ± 0,07	AD02502	1,01 ± 0,01
AD02111	0,36 ± 0,02	AD02267	0,65 ± 0,11	AD02522	1,01 ± 0,04
AD02079	0,37 ± 0,02	AD02246	0,65 ± 0,07	AD02476	1,01 ± 0,09
AD01754	0,37 ± 0,04	AD02325	0,65 ± 0,03	AD02513	1,02 ± 0,03
AD02334	0,37 ± 0,02	AD02343	0,66 ± 0,05	AD02109	1,02 ± 0,06
AD02280	0,37 ± 0,05	AD02375	0,66 ± 0,04	AD02252	1,02 ± 0,08
AD02113	0,37 ± 0,03	AD02288	0,66 ± 0,06	AD02496	1,04 ± 0,05
AD02389	0,37 ± 0,03	AD02088	0,66 ± 0,01	AD02473	1,05 ± 0,04
AD02223	0,37 ± 0,04	AD02413	0,66 ± 0,03	AD02506	1,05 ± 0,05
AD02184	0,37 ± 0,02	AD02377	0,67 ± 0,05	AD01742	1,07 ± 0,24
AD02153	0,37 ± 0,02	AD02528	0,67 ± 0,04	AD02110	1,08 ± 0,07
AD02165	0,37 ± 0,02	AD02434	0,67 ± 0,05	AD02512	1,09 ± 0,17
AD02207	0,37 ± 0,01	AD02304	0,67 ± 0,02	AD02108	1,11 ± 0,04

Пример 3. Определение EC_{50} агента РНКи ЛПА.

Кривые EC_{50} по десяти точкам генерировали, используя те же клетки и условия трансфекции, с концентрацией агента РНКи ЛПА в диапазоне 150 фМ - 3 нМ. EC_{50} определяли, используя программное обеспечение GraphPad Prism (Табл.6).

Таблица 6. Значения EC_{50} (нМ), определенные *in vitro* для указанных агентов РНКи ЛПА

№ ID дуплекса	EC_{50} (нМ)	№ ID дуплекса	EC_{50} (нМ)
AD00575	0,073	AD00635	0,577
AD00576	0,038	AD01070	0,6388
AD00578	0,112	AD01072	0,1068
AD00579	0,083	AD01073	0,1154
AD00621	0,100	AD01074	0,2903

Пример 4. *In vitro* анализ взаимосвязи между структурой и активностью (BCA), сконструированных агентов РНКи ЛПА.

Синтезировали BCA-наборы агентов РНКи ЛПА (364 последовательностей на основании AD01532 и 351 последовательность на основании AD01533) и исследовали в отношении эффективности *in vitro*. В целях исследования 2756 п. о. последовательность кДНК человеческого ЛПА из KIV-3 - KIV-9 (доступ № NM_005577.1) синтезировали и клонировали (GeneWiz, South Plainfield, NJ) в коммерчески доступную плазмиду для скрининга с применением репортера, psiCHECK2 (Promega, Madison, WI), что приводило к созданию слитой мРНК Renilla luciferase/ЛПА. Для исследования эффективности агента РНКи ЛПА на человеческом фоне, клетки НиН7, линия гепатоцеллюлярной карциномы человека, высевали с плотностью ~7500 клеток на лунку в 96-луночном формате. Каждый из агентов РНКи ЛПА котрансфицировали в двух концентрациях (1 нМ и 0,1 нМ или 10 нМ и 1 нМ) с 25 нг плазмидной ДНК ЛПА-psiCHECK2 на лунку и 0,2 мкл липофектамина 2000 на лунку. Генный нокадаун определяли, измеряя уровни Renilla luciferase, нормализованные относительно уровней конститутивно экспрессируемой люциферазы светляков, также присутствующей в плазмиде psiCHECK2, используя двойной анализ репортерного гена люциферазы (Promega, Madison, WI). (Табл. 7А и 7В).

Таблица 7А. Результаты исследования эффективности для агентов РНКи ЛПА *in vitro* согласно определению в двойном анализе репортерного гена люциферазы

№ ID дуплекса	Относительная экспрессия $R_{\text{люц-ЛПА}}$		№ ID дуплекса	Относительная экспрессия $R_{\text{люц-ЛПА}}$	
	1 нМ	0,1 нМ		1 нМ	0,1 нМ
SD0001	0,570	0,907	SD0117	0,946	1,021
SD0002	0,873	1,061	SD0118	0,879	0,977
SD0003	0,955	1,020	SD0119	0,963	1,016
SD0004	0,845	1,007	SD0120	0,967	0,948
SD0005	0,603	0,891	SD0121	0,651	0,897
SD0006	0,551	0,780	SD0122	1,085	1,111
SD0007	0,510	0,797	SD0123	1,153	1,052
SD0008	0,544	0,892	SD0124	0,955	0,936
SD0009	0,564	0,878	SD0125	0,928	0,928
SD0010	0,542	1,051	SD0126	1,033	0,933
SD0011	0,513	0,873	SD0127	0,637	0,717
SD0012	0,533	0,963	SD0128	0,630	0,653
SD0013	0,541	0,979	SD0129	1,052	1,192
SD0014	0,551	0,987	SD0130	1,025	1,107
SD0015	0,488	0,951	SD0131	1,280	1,059
SD0016	0,588	0,868	SD0132	1,094	1,024
SD0017	1,023	1,005	SD0133	1,113	1,031
SD0018	0,866	0,965	SD0134	0,928	0,991
SD0019	0,792	1,005	SD0135	0,804	1,023
SD0020	0,633	0,860	SD0136	1,028	1,104
SD0021	0,572	0,797	SD0137	0,902	1,149
SD0022	0,610	0,874	SD0138	0,942	1,015
SD0023	0,550	0,836	SD0139	0,984	1,068
SD0024	0,597	0,859	SD0140	0,953	1,091
SD0025	0,587	0,899	SD0141	0,925	1,022
SD0026	0,570	0,898	SD0142	0,906	0,994
SD0027	0,580	0,825	SD0143	0,898	0,990

038478

SD0028	0,612	0,885	SD0144	0,858	0,972
SD0029	0,528	0,866	SD0145	0,917	0,947
SD0030	0,657	0,825	SD0146	0,850	0,906
SD0031	0,560	0,914	SD0147	0,933	0,995
SD0032	0,664	0,976	SD0148	0,856	0,994
SD0033	0,787	1,035	SD0149	0,882	0,985
SD0034	0,739	1,002	SD0150	0,810	1,002
SD0035	0,658	0,949	SD0151	0,813	0,909
SD0036	0,554	0,896	SD0152	0,963	1,031
SD0037	0,557	0,873	SD0153	1,058	0,936
SD0038	0,528	0,854	SD0154	0,968	0,944
SD0039	0,511	0,847	SD0155	0,969	0,940
SD0040	0,554	0,976	SD0156	0,933	0,807
SD0041	0,559	0,823	SD0157	0,906	0,913
SD0042	0,496	0,825	SD0158	0,926	0,964
SD0043	0,563	0,851	SD0159	0,805	0,850
SD0044	0,476	0,861	SD0160	0,895	0,965
SD0045	0,542	0,841	SD0161	0,865	1,006
SD0046	0,651	0,980	SD0162	0,935	1,029
SD0047	0,967	0,995	SD0163	0,928	0,985
SD0048	0,694	0,936	SD0164	0,920	0,957
SD0049	0,960	0,946	SD0165	1,039	1,110
SD0050	0,692	0,971	SD0166	1,061	1,023
SD0051	0,611	0,905	SD0167	1,020	0,982
SD0052	0,657	0,849	SD0168	1,053	0,989
SD0053	0,642	0,848	SD0169	1,002	1,018
SD0054	0,598	0,852	SD0170	1,078	0,982
SD0055	0,494	0,828	SD0171	0,838	0,923
SD0056	0,524	0,885	SD0172	1,025	0,934
SD0057	0,582	0,816	SD0173	0,864	0,963
SD0058	0,597	0,866	SD0174	1,020	1,043
SD0059	0,560	0,905	SD0175	1,128	1,046
SD0060	0,594	0,849	SD0176	1,009	1,110

038478

SD0061	0,571	1,058	SD0177	0,735	0,975
SD0062	0,871	1,157	SD0178	0,824	1,074
SD0063	0,969	1,138	SD0179	0,690	0,895
SD0064	0,555	1,019	SD0180	0,572	0,914
SD0065	0,671	0,953	SD0181	0,904	1,028
SD0066	0,561	0,951	SD0182	1,176	1,093
SD0067	0,612	0,904	SD0183	1,247	1,090
SD0068	0,573	0,938	SD0184	1,097	0,974
SD0069	0,574	0,975	SD0185	1,045	0,985
SD0070	0,606	1,030	SD0186	0,940	0,943
SD0071	0,494	0,959	SD0187	0,883	0,994
SD0072	0,557	0,892	SD0188	Н/Д	Н/Д
SD0073	0,593	0,984	SD0189	0,872	0,977
SD0074	0,544	0,894	SD0190	0,861	1,166
SD0075	0,552	0,937	SD0191	0,779	1,044
SD0076	0,513	1,058	SD0192	0,796	1,116
SD0077	0,930	1,071	SD0193	0,975	1,112
SD0078	0,984	1,006	SD0194	0,876	1,058
SD0079	0,853	1,031	SD0195	0,747	0,970
SD0080	0,577	0,942	SD0196	0,787	1,086
SD0081	0,595	1,044	SD0197	1,276	1,127
SD0082	0,652	0,962	SD0198	1,144	1,140
SD0083	0,583	0,928	SD0199	1,136	1,101
SD0084	0,540	1,049	SD0200	0,814	0,911
SD0085	0,523	0,961	SD0201	0,733	0,915
SD0086	0,536	0,956	SD0202	0,576	0,933
SD0087	0,586	0,987	SD0203	0,593	0,824
SD0088	0,563	0,892	SD0204	0,882	1,038
SD0089	0,555	0,947	SD0205	0,681	1,012
SD0090	0,599	0,928	SD0206	0,600	0,927
SD0091	0,665	0,854	SD0207	0,738	0,974
SD0092	1,002	0,917	SD0208	0,638	0,883
SD0093	1,047	0,880	SD0209	0,641	0,878

SD0094	0,867	0,911	SD0210	0,544	0,886
SD0095	0,919	0,868	SD0211	0,702	0,920
SD0096	0,666	0,887	SD0212	0,704	0,854
SD0097	0,673	0,737	SD0213	0,655	0,887
SD0098	0,567	0,809	SD0214	0,629	0,860
SD0099	0,604	0,909	SD0215	0,598	0,850
SD0100	0,557	0,880	SD0216	0,611	0,782
SD0101	0,545	0,806	SD0217	0,710	0,806
SD0102	0,728	0,900	SD0218	0,738	0,758
SD0103	0,719	0,928	SD0219	0,664	0,809
SD0104	0,766	0,955	SD0220	1,133	0,891
SD0105	0,965	0,927	SD0221	0,940	0,914
SD0106	1,161	1,006	SD0222	0,853	0,882
SD0107	1,048	0,966	SD0223	0,691	0,889
SD0108	1,066	0,985	SD0224	0,997	1,033
SD0109	1,111	0,917	SD0225	0,954	0,998
SD0110	1,152	0,954	SD0226	1,202	0,997
SD0111	1,045	0,944	SD0227	0,948	1,017
SD0112	1,089	1,019	SD0228	0,786	0,947
SD0113	0,949	0,935	SD0229	0,620	0,830
SD0114	0,875	1,033	SD0230	0,840	0,972
SD0115	1,022	1,077	SD0231	0,904	0,890
SD0116	0,947	1,028			

Таблица 7В. Результаты исследования эффективности для агентов РНКи ЛПА in vitro согласно определению в двойном анализе репортерного гена люциферазы

№ ID дуплекса	Относительная экспрессия R _{люц-ЛПА}		№ ID дуплекса	Относительная экспрессия R _{люц-ЛПА}	
	10 нМ	1 нМ		10 нМ	1 нМ
SD0232	0,659	0,699	SD0474	0,621	0,598
SD0233	0,942	1,252	SD0475	0,564	0,472
SD0234	0,967	1,358	SD0476	0,769	0,631

038478

SD0235	0,910	0,890	SD0477	0,734	0,613
SD0236	0,742	0,822	SD0478	0,460	0,411
SD0237	0,758	0,831	SD0479	0,713	0,802
SD0238	0,700	0,737	SD0480	0,883	0,892
SD0239	0,645	0,765	SD0481	0,926	0,899
SD0240	0,701	0,773	SD0482	1,180	0,937
SD0241	0,770	0,821	SD0483	0,805	0,986
SD0242	0,626	0,719	SD0484	0,920	1,104
SD0243	0,759	0,848	SD0485	0,510	0,524
SD0244	0,798	0,953	SD0486	0,626	0,598
SD0245	0,764	0,821	SD0487	0,628	0,640
SD0246	0,812	0,690	SD0488	0,597	0,637
SD0247	0,786	0,844	SD0489	0,482	0,486
SD0248	1,011	1,167	SD0490	0,685	0,664
SD0249	1,118	1,189	SD0491	0,650	0,662
SD0250	1,021	1,239	SD0492	0,454	0,490
SD0251	1,041	1,151	SD0493	1,006	1,040
SD0252	1,070	1,124	SD0494	0,933	1,024
SD0253	1,044	1,131	SD0495	0,927	1,016
SD0254	0,861	0,948	SD0496	0,921	1,004
SD0255	0,751	0,829	SD0497	0,690	0,846
SD0256	0,931	1,037	SD0498	0,970	0,913
SD0257	1,024	1,037	SD0499	0,448	0,399
SD0258	0,935	1,030	SD0500	0,614	0,485
SD0259	1,089	1,081	SD0501	0,609	0,521
SD0260	0,955	1,008	SD0502	0,626	0,526
SD0261	0,923	0,980	SD0503	0,493	0,410
SD0262	0,908	1,107	SD0504	0,727	0,551
SD0263	1,060	1,449	SD0505	0,688	0,541
SD0264	1,041	1,419	SD0506	0,319	0,338
SD0265	1,065	1,373	SD0507	0,927	0,897
SD0266	0,950	1,376	SD0508	0,929	0,972
SD0267	0,963	1,214	SD0509	0,853	0,925
SD0268	1,023	1,299	SD0510	0,755	0,935

038478

SD0269	0,908	1,066	SD0511	0,480	0,559
SD0270	0,963	1,081	SD0512	0,834	0,854
SD0271	1,088	1,189	SD0513	0,440	0,323
SD0272	0,966	1,135	SD0514	0,415	0,414
SD0273	0,953	1,192	SD0515	0,442	0,343
SD0274	1,049	1,217	SD0516	0,422	0,341
SD0275	1,006	1,206	SD0517	0,346	0,320
SD0276	0,969	1,064	SD0518	0,488	0,420
SD0277	0,686	0,796	SD0519	0,435	0,390
SD0278	0,985	1,305	SD0520	0,819	0,737
SD0279	0,985	1,301	SD0521	1,058	0,903
SD0280	0,978	1,237	SD0522	1,088	0,933
SD0281	1,038	1,230	SD0523	1,075	0,948
SD0282	0,933	1,191	SD0524	1,067	0,900
SD0283	0,930	1,152	SD0525	0,917	0,858
SD0284	0,907	1,117	SD0526	1,126	1,055
SD0285	0,625	0,870	SD0527	0,832	0,776
SD0286	0,984	1,056	SD0528	0,980	0,886
SD0287	0,906	0,965	SD0529	1,059	0,821
SD0288	1,052	1,123	SD0530	0,934	0,844
SD0289	0,997	1,215	SD0531	0,832	0,883
SD0290	0,892	1,197	SD0532	0,936	0,868
SD0291	0,907	1,065	SD0533	0,900	0,946
SD0292	0,689	0,862	SD0534	1,012	0,984
SD0293	0,955	1,190	SD0535	1,041	1,095
SD0294	1,095	1,157	SD0536	1,113	1,097
SD0295	0,851	1,004	SD0537	1,125	0,957
SD0296	1,018	1,106	SD0538	1,059	1,162
SD0297	0,737	0,760	SD0539	0,901	0,963
SD0298	0,790	0,828	SD0540	0,900	0,924
SD0299	0,721	0,713	SD0541	1,033	0,911
SD0300	0,796	0,869	SD0542	0,958	0,906
SD0301	0,781	0,841	SD0543	0,870	0,816
SD0302	0,621	0,720	SD0544	1,100	0,853

038478

SD0303	0,684	0,852	SD0545	0,881	0,794
SD0304	0,774	0,842	SD0546	0,897	0,813
SD0305	0,778	0,799	SD0547	1,005	0,785
SD0306	0,718	0,793	SD0548	0,972	0,866
SD0307	0,982	0,883	SD0549	1,019	1,121
SD0308	1,297	1,193	SD0550	0,986	1,015
SD0309	1,123	1,208	SD0551	0,966	1,033
SD0310	0,961	1,073	SD0552	0,893	1,028
SD0311	1,168	1,019	SD0553	0,976	0,998
SD0312	0,923	0,824	SD0554	0,938	0,935
SD0313	0,883	0,871	SD0555	0,886	0,875
SD0314	0,670	0,650	SD0556	1,181	1,142
SD0315	0,988	0,958	SD0557	1,016	0,999
SD0316	0,908	0,880	SD0558	1,026	0,968
SD0317	0,754	0,850	SD0559	0,928	0,844
SD0318	0,963	0,944	SD0560	0,990	0,805
SD0319	0,945	0,862	SD0561	0,836	0,791
SD0320	0,961	0,875	SD0562	1,021	0,772
SD0321	0,841	0,797	SD0563	0,886	0,946
SD0322	0,546	0,521	SD0564	1,194	1,254
SD0323	0,581	0,895	SD0565	1,010	1,033
SD0324	0,692	0,900	SD0566	1,110	0,993
SD0325	0,506	0,796	SD0567	0,995	0,895
SD0326	0,634	0,709	SD0568	0,964	0,901
SD0327	0,522	0,592	SD0569	0,853	0,876
SD0328	0,602	0,632	SD0570	0,832	0,860
SD0329	0,504	0,615	SD0571	1,036	0,959
SD0330	0,445	0,601	SD0572	1,013	0,902
SD0331	0,457	0,579	SD0573	0,948	0,793
SD0332	0,500	0,601	SD0574	0,868	0,812
SD0333	0,447	0,618	SD0575	0,946	0,712
SD0334	0,490	0,528	SD0576	0,922	0,774
SD0335	0,421	0,555	SD0577	0,824	0,800
SD0336	0,488	0,533	SD0578	0,997	0,950

SD0337	1,714	0,978	SD0579	1,048	1,143
SD0338	1,262	1,350	SD0580	1,071	0,935
SD0339	1,259	1,357	SD0581	0,987	0,869
SD0340	0,996	1,277	SD0582	0,946	0,816
SD0341	1,190	1,183	SD0583	0,932	0,789
SD0342	0,818	0,923	SD0584	1,062	0,866
SD0343	0,803	0,855	SD0585	1,155	0,891
SD0344	0,708	0,883	SD0586	0,960	0,819
SD0345	1,132	0,901	SD0587	0,934	0,832
SD0346	0,847	0,890	SD0588	1,033	0,781
SD0347	0,659	0,780	SD0589	0,972	0,798
SD0348	0,730	0,945	SD0590	0,925	0,704
SD0349	0,825	0,886	SD0591	1,061	0,915
SD0350	0,826	0,897	SD0592	1,129	0,996
SD0351	0,730	0,842	SD0593	0,856	0,895
SD0352	0,297	0,276	SD0594	0,840	0,956
SD0353	0,773	0,746	SD0595	0,882	0,857
SD0354	0,663	0,722	SD0596	0,856	0,896
SD0355	0,620	0,626	SD0597	0,869	0,697
SD0356	0,546	0,599	SD0598	0,878	0,700
SD0357	0,298	0,411	SD0599	0,808	0,857
SD0358	0,313	0,318	SD0600	0,856	0,823
SD0359	0,273	0,282	SD0601	0,742	0,713
SD0360	0,256	0,257	SD0602	0,740	0,846
SD0361	0,269	0,276	SD0603	0,808	0,816
SD0362	0,270	0,276	SD0604	0,561	0,527
SD0363	0,350	0,272	SD0605	0,711	0,880
SD0364	0,227	0,243	SD0606	0,852	0,922
SD0365	0,228	0,233	SD0607	0,695	0,887
SD0366	0,264	0,241	SD0608	0,635	0,917
SD0367	0,262	0,252	SD0609	0,655	0,874
SD0368	0,571	0,597	SD0610	0,596	0,765
SD0369	0,539	0,531	SD0611	0,482	0,508
SD0370	0,521	0,545	SD0612	0,629	0,578

038478

SD0371	0,302	0,319	SD0613	0,616	0,503
SD0372	0,353	0,335	SD0614	0,716	0,682
SD0373	0,279	0,255	SD0615	0,570	0,491
SD0374	0,266	0,194	SD0616	0,671	0,668
SD0375	0,246	0,238	SD0617	0,713	0,721
SD0376	0,258	0,238	SD0618	0,819	0,862
SD0377	0,246	0,226	SD0619	0,925	0,968
SD0378	0,237	0,226	SD0620	0,859	0,978
SD0379	0,262	0,226	SD0621	0,923	1,075
SD0380	0,247	0,240	SD0622	0,900	0,988
SD0381	0,639	0,657	SD0623	0,908	0,969
SD0382	0,267	0,517	SD0624	0,775	0,889
SD0383	0,473	0,547	SD0625	0,827	0,850
SD0384	0,456	0,563	SD0626	0,832	0,796
SD0385	0,264	0,393	SD0627	0,916	0,796
SD0386	0,329	0,325	SD0628	0,863	0,898
SD0387	0,186	0,231	SD0629	0,915	0,869
SD0388	0,217	0,248	SD0630	0,893	0,856
SD0389	0,230	0,275	SD0631	0,940	0,848
SD0390	0,210	0,270	SD0632	0,878	0,911
SD0391	0,247	0,224	SD0633	0,934	1,074
SD0392	0,257	0,236	SD0634	0,915	1,019
SD0393	0,252	0,253	SD0635	0,911	0,912
SD0394	0,267	0,251	SD0636	0,852	0,911
SD0395	0,594	0,675	SD0637	0,997	0,965
SD0396	0,511	0,678	SD0638	0,983	0,935
SD0397	0,457	0,618	SD0639	0,806	0,823
SD0398	0,516	0,601	SD0640	0,838	0,846
SD0399	0,261	0,389	SD0641	0,906	0,861
SD0400	0,327	0,300	SD0642	0,740	0,836
SD0401	0,230	0,250	SD0643	0,739	0,725
SD0402	0,231	0,260	SD0644	0,780	0,762
SD0403	0,237	0,221	SD0645	0,739	0,819
SD0404	0,258	0,243	SD0646	0,734	0,798

SD0405	0,253	0,246	SD0647	0,789	0,913
SD0406	0,228	0,230	SD0648	0,707	0,946
SD0407	0,228	0,215	SD0649	0,943	1,077
SD0408	0,247	0,255	SD0650	0,729	0,872
SD0409	0,565	0,667	SD0651	0,666	0,879
SD0410	0,796	0,863	SD0652	0,704	0,882
SD0411	0,633	0,646	SD0653	0,661	0,726
SD0412	0,613	0,699	SD0654	0,751	0,881
SD0413	0,294	0,439	SD0655	0,727	0,822
SD0414	0,416	0,310	SD0656	0,746	0,839
SD0415	0,275	0,238	SD0657	0,849	0,842
SD0416	0,241	0,290	SD0658	0,835	0,796
SD0417	0,257	0,284	SD0659	0,972	0,830
SD0418	0,267	0,306	SD0660	0,772	0,672
SD0419	0,249	0,229	SD0661	0,883	0,918
SD0420	0,243	0,240	SD0662	0,934	0,952
SD0421	0,250	0,241	SD0663	0,974	0,891
SD0422	0,230	0,237	SD0664	0,939	0,936
SD0423	0,555	0,684	SD0665	1,116	0,919
SD0424	0,614	0,682	SD0666	0,924	0,954
SD0425	0,592	0,733	SD0667	0,780	0,744
SD0426	0,604	0,699	SD0668	0,795	0,726
SD0427	0,281	0,449	SD0669	0,819	0,754
SD0428	0,301	0,330	SD0670	0,856	0,830
SD0429	0,230	0,261	SD0671	0,844	0,758
SD0430	0,241	0,273	SD0672	0,978	0,952
SD0431	0,232	0,255	SD0673	0,860	0,845
SD0432	0,247	0,288	SD0674	0,526	0,566
SD0433	0,238	0,280	SD0675	0,661	0,961
SD0434	0,224	0,293	SD0676	0,690	0,916
SD0435	0,249	0,240	SD0677	0,672	0,939
SD0436	0,428	0,445	SD0678	0,821	0,973
SD0437	0,542	0,829	SD0679	0,943	0,952
SD0438	1,106	1,048	SD0680	1,018	0,991

SD0439	0,930	1,096	SD0681	0,561	0,580
SD0440	1,033	1,023	SD0682	0,777	0,688
SD0441	0,630	0,657	SD0683	0,654	0,639
SD0442	0,912	0,913	SD0684	0,691	0,622
SD0443	0,392	0,375	SD0685	0,518	0,555
SD0444	0,552	0,441	SD0686	0,661	0,738
SD0445	0,561	0,514	SD0687	0,722	0,644
SD0446	0,550	0,442	SD0688	0,416	0,385
SD0447	0,415	0,362	SD0689	0,571	0,870
SD0448	0,566	0,503	SD0690	0,697	0,946
SD0449	0,579	0,475	SD0691	0,616	0,840
SD0450	0,463	0,424	SD0692	0,644	0,850
SD0451	0,925	0,929	SD0693	0,781	0,733
SD0452	0,963	0,939	SD0694	1,022	0,902
SD0453	0,967	0,952	SD0695	0,458	0,448
SD0454	0,948	0,883	SD0696	0,500	0,455
SD0455	0,746	0,645	SD0697	0,454	0,444
SD0456	0,840	0,860	SD0698	0,497	0,467
SD0457	0,473	0,402	SD0699	0,369	0,416
SD0458	0,555	0,514	SD0700	0,622	0,552
SD0459	0,566	0,472	SD0701	0,542	0,528
SD0460	0,609	0,478	SD0702	0,301	0,423
SD0461	0,408	0,355	SD0703	0,376	0,367
SD0462	0,630	0,532	SD0704	0,373	0,334
SD0463	0,631	0,497	SD0705	0,315	0,347
SD0464	0,549	0,510	SD0706	0,339	0,351
SD0465	0,966	0,809	SD0707	0,245	0,263
SD0466	0,910	0,841	SD0708	0,572	0,703
SD0467	0,904	0,878	SD0709	0,313	0,484
SD0468	0,999	1,009	SD0710	0,297	0,431
SD0469	0,734	0,760	SD0711	0,284	0,397
SD0470	0,925	0,806	SD0712	0,300	0,471
SD0471	0,559	0,482	SD0713	0,297	0,417
SD0472	0,572	0,543	SD0714	0,300	0,438
SD0473	0,652	0,594	SD0715	0,280	0,430

Пример 5. In vivo анализ эффективности агента РНКи у временно трансгенных и трансгенных мышей.

А) Введение и сбор образцов. Чтобы оценить эффективность агентов РНКи ЛПА in vivo, использовали временно трансгенных мышей. По меньшей мере за 30 дней до введения конъюгированного с холестерином агента РНКи ЛПА мышей дикого типа инъецировали путем гидродинамической инъекции в хвостовую вену плазмидой, содержащей ген SEAP под управлением промотора мышинового альбумина. Целевые последовательности гена LPA клонировали в 3' НТО плазмиды. Этих мышей назвали мышами SEAP-LPA НТВ. Конъюгированные с холестерином агенты РНКи ЛПА вводили мышам, используя по-

лимер для доставки МПП, на 1 сутки (WO 2012/083185, включенная в данный документ посредством ссылки; мелиттин синтезировали и модифицировали с помощью CDM-NAG для получения полимера для доставки МИН, как описано в заявке). Каждая мышь получала внутривенную (В/В) инъекцию в хвостовую вену 200-250 мкл раствора, содержащего дозу агента РНКи ЛПА + полимер для доставки МПП (1:1 масс/масс, агент РНКи: полимер для доставки МПП в большинстве случаев). В некоторых экспериментах агенты РНКи ЛПА были напрямую конъюгированы к полимеру для доставки. Конъюгированные с полимером агенты РНКи ЛПА аналогичным образом инъецировали в хвостовую вену. Указанный агент РНКи ЛПА (Таблица 8В) конъюгировали к полиакрилатному полимеру, ARF1164-106A-5, содержащему 54,4% аминных мономеров этоксиэтиламиноакрилата (ЭЭАА) и 45,6% пропильных мономеров пропилакрилата (ММ 41962 г/моль, полимер синтезировали, как описано в WO 2013/158141) и маскировали 3* ACit-NAG, 6* ACit-PEG (полимер маскировали, как описано в WO 2012/092373 и PCT/US16/34512). Контрольные образцы сыворотки (до обработки) брали у мышей перед инъекцией на -4 или -1 сутки. После инъекции образцы сыворотки брали у мышей на 4, 8, 15, 22, 29, 36 и 43 сутки. Для некоторых мышей образцы собирали на 3 сутки или 5 суток вместо 4 суток.

В дополнительных экспериментах агенты РНКи ЛПА оценивали *in vivo*, используя временно трансгенных мышей, экспрессирующих полноразмерный LPA. По меньшей мере за 30 дней до введения нацеленного на холестерин агента РНКи ЛПА мышей с ослабленным иммунитетом (Nod.scid) инъецировали путем гидродинамической инъекции в хвостовую вену миникольцом, содержащим к ДНК LPA под управлением промотора мышинового альбумина. Этим мышам называли мышами LPA mc HTV. Как нацеленные на холестерин, так и NAG (также называемые GalNAc)-конъюгированные агенты РНКи ЛПА вводили мышам на 1 сутки. В случае нацеленных на холестерин агентов РНКи каждая мышь получала внутривенную (В/В) инъекцию в хвостовую вену 200-250 мкл раствора, содержащего дозу агента РНКи + полимер для доставки МПП (1:1 масс/масс, агент РНКи: полимер для доставки МПП). В случае NAG-конъюгированных агентов РНКи ЛПА мыши получали подкожную (П/К) инъекцию в дряблую кожу между лопатками 300 мкл раствора, содержащего дозу агента РНКи в забуференном физрастворе. В случае некоторых образцов агент РНКи ЛПА вводили с или без пептида для доставки МПП. Агенты РНКи, доставляемые с помощью пептида для доставки МПП, вводили путем внутривенной (В/В) инъекции в хвостовую вену 200-250 мкл раствора, содержащего дозу агента РНКи + полимер для доставки МПП (1:2 масс/масс, агент РНКи: полимер для доставки МПП в большинстве случаев). Контрольные образцы сыворотки (до обработки) брали у мышей перед инъекцией на -4 или -1 сутки. После инъекции образцы сыворотки брали у мышей на 4, 8, 15, 22, 29, 36 и 43 сутки. Для некоторых мышей образцы собирали на 3 сутки или 5 суток вместо 4 суток.

В дополнительных экспериментах агенты РНКи ЛПА вводили *aro(a)* и *Lp(a)* трансгенным мышам (Frazer KA et al 1995, Nature Genetics 9:424-431). Эта мышь экспрессирует человеческий *aro(a)* из YAC, содержащей полный ген LPA (кодирующий белок *aro(a)*) с дополнительными последовательностями 5' и 3'. Мышей *Lp(a)* получали путем скрещивания *aro(a)* YAC-содержащих мышей с экспрессирующими человеческий *aroB-100* мышами (Callow MJ et al 1994, PNAS 91:2130-2134). Нацеленные на холестерин агенты РНКи и NAG-конъюгированные агенты РНКи вводили, как описано выше. Контрольные образцы сыворотки (до обработки) брали у мышей перед инъекцией на -1 сутки. После инъекции образцы сыворотки брали у мышей на 4, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57 и 64 сутки.

В) Анализ нокдауна экспрессии ЛПА. В случае мышей SEAP-LPA HTV уровни белка SEAP в сыворотке отслеживали, проводя анализ сыворотки от мышей, используя Phospha-Light™, аналитическую систему с хемилюминесцентным репортерным геном (Life Technologies). Для нормализации уровень SEAP для каждого животного в данный момент времени делили на уровень экспрессии у этого животного до обработки, чтобы определить соотношение экспрессии, "нормализованное относительно уровня до обработки". Затем усредняли экспрессию в конкретный момент времени по отдельным представителям в рамках группы.

В случае мышей LPA mc HTV мышей и трансгенных мышей уровни белка человеческого *aro(a)* в сыворотке отслеживали, проводя анализ сыворотки от мышей, используя ELISA для *aro(a)* (Abcam). Для нормализации уровень *aro(a)* для каждого животного в некоторый момент времени делили на уровень экспрессии у этого животного до обработки (в этом случае на 1 сутки), чтобы определить соотношение экспрессии, "нормализованное относительно 1 суток". Затем экспрессию в конкретный момент времени нормализовали относительно контрольной группы, получавшей физраствор, деля "нормализованное относительно 1 суток" соотношение для отдельного животного на среднее "нормализованное относительно 1 суток" соотношение по всем мышам в контрольной группе, получавшей физраствор. В результате получили экспрессию для каждого момента времени, нормализованную относительно контрольной группы.

Уровни *Lp(a)* определяли на Cobas Integra 400 (Roche Diagnostics) в соответствии с рекомендациями производителя. Для нормализации уровень *aro(a)* для каждого животного в некоторый момент времени делили на уровень экспрессии у этого животного до обработки (в этом случае на 1 сутки), чтобы определить соотношение экспрессии, "нормализованное относительно 1 суток". Затем экспрессию в конкретный момент времени нормализовали относительно контрольной группы, получавшей физраствор, деля "нормализованное относительно 1 суток" соотношение для отдельного животного на среднее "нор-

мализованное относительно 1 суток" соотношение по всем мышам в контрольной группе, получавшей физраствор. В результате получили экспрессию для каждого момента времени, нормализованную относительно контрольной группы.

Таблица 8А. Относительные уровни ЛПА у мышей после внутривенного введения конъюгированных с холестерином агентов РНКи ЛПА + полимер для доставки МПП

ID дуплекса	Агент РНКи ЛПА (мг/кг)	МПП (мг/кг)	Относительный уровень ЛПА
AD01184	2	2	0,20
AD01187	2	2	0,18
AD01190	2	2	0,17
AD01193	2	2	0,22
AD01196	2	2	0,02
AD01197	2	2	0,065
AD01198	2	2	0,051
AD01199	2	2	0,070
AD01200	2	2	0,094
AD01201	2	2	0,029
AD01202	8	8	0,14
AD01205	2	2	0,21
AD01206	2	2	0,37
AD01207	2	2	0,19
AD01208	2	2	0,35
AD01209	2	2	0,16
AD01210	2	2	0,18
AD01211	2	2	0,38
AD01212	2	2	0,26
AD01213	2	2	0,30
AD02662	2	2	0,0010
AD02663	2	2	0,010
AD02664	2	2	0,0010

Таблица 8В. Относительные уровни ЛПА у мышей после внутривенного введения конъюгированных с полимером для доставки агентов РНКи ЛПА

ID дуплекса	Агент РНКи ЛПА (мг/кг)	Относительный уровень ЛПА
AD01462	0,5	0,38
AD01463	0,5	0,41
AD01466	0,5	0,33
AD01467	0,5	0,46

Таблица 8С. Относительные уровни ЛПА у мышей после подкожного введения NAG-конъюгированных агентов РНКи ЛПА

ID дуплекса	Агент РНКи ЛПА (мг/кг)	Относительный уровень ЛПА	ID дуплекса	Агент РНКи ЛПА (мг/кг)	Относительный уровень ЛПА
AD01529	10	0,068	AD02920	10	0,050
AD01530	10	0,43	AD02921	10	0,040
AD01531	10	0,62	AD02922	10	0,080
AD01532	10	0,18	AD02923	10	0,040
AD01533	10	0,30	AD02924	10	0,050

038478

AD01534	10	0,44	AD02925	10	0,030
AD01765	10	0,14	AD02926	10	0,17
AD01766	10	0,52	AD02927	10	0,31
AD01767	10	0,51	AD02928	10	0,081
AD01768	10	0,15	AD02929	10	0,065
AD01769	10	0,56	AD02930	10	0,15
AD01770	10	0,29	AD02931	10	0,13
AD01772	10	0,25	AD02932	10	0,11
AD01773	10	0,28	AD03049	3	0,20
AD01774	10	0,24	AD03050	3	0,087
AD01780	10	0,34	AD03051	3	0,070
AD01804	10	0,68	AD03052	3	0,080
AD01976	10	0,27	AD03053	3	0,23
AD01977	10	0,27	AD03054	3	0,050
AD01978	10	0,53	AD03058	3	0,27
AD01979	10	0,044	AD03059	3	0,22
AD01980	10	0,087	AD03060	3	0,31
AD01981	10	0,074	AD03061	3	0,16
AD01982	10	0,066	AD03062	3	0,20
AD01983	10	0,078	AD03063	3	0,13
AD01984	10	0,036	AD03064	3	0,21
AD01985	10	0,0070	AD03065	3	0,085
AD01986	10	0,019	AD03066	3	0,10
AD01987	10	0,019	AD03067	3	0,094
AD01988	10	0,042	AD03068	3	0,17
AD01989	10	0,053	AD03069	3	0,077
AD01990	10	0,017	AD03070	3	0,36
AD02001	10	0,021	AD03071	3	0,043
AD02003	10	0,050	AD03072	3	0,031
AD02004	10	0,050	AD03073	3	0,019
AD02005	10	0,040	AD03074	3	0,016
AD02006	10	0,11	AD03075	3	0,062
AD02007	10	0,21	AD03114	1	0,33
AD02008	10	0,080	AD03115	1	0,30

038478

AD02009	10	0,090	AD03116	1	0,21
AD02010	10	0,16	AD03117	1	0,14
AD02011	10	0,070	AD03118	1	0,30
AD02435	10	0,038	AD03119	1	0,10
AD02436	10	0,027	AD03120	1	0,080
AD02437	10	0,052	AD03121	1	0,14
AD02438	10	0,063	AD03122	1	0,14
AD02439	10	0,073	AD03123	1	0,34
AD02440	10	0,13	AD03156	1	0,084
AD02545	10	0,079	AD03157	1	0,016
AD02546	10	0,045	AD03158	1	0,037
AD02547	10	0,055	AD03159	1	0,63
AD02548	10	0,13	AD03272	1	0,13
AD02549	10	0,071	AD03273	1	0,20
AD02550	10	0,039	AD03274	1	0,21
AD02551	10	0,057	AD03275	1	0,15
AD02552	10	0,033	AD03276	1	0,11
AD02553	10	0,14	AD03277	1	0,13
AD02554	10	0,14	AD03278	1	0,13
AD02555	10	0,18	AD03279	1	0,21
AD02556	10	0,10	AD03341	1	0,13
AD02557	10	0,10	AD03421	1	0,29
AD02558	10	0,071	AD03430	1	0,12
AD02559	10	0,039	AD03432	1	0,16
AD02560	10	0,058	AD03434	1	0,11
AD02561	10	0,12	AD03436	1	0,21
AD02609	3	0,59	AD03438	1	0,25
AD02610	3	0,36	AD03440	1	0,21
AD02611	3	0,35	AD03460	1	0,090
AD02612	3	0,37	AD03462	1	0,40
AD02613	3	0,24	AD03495	1	0,28
AD02614	3	0,24	AD03536	1	0,14
AD02615	3	0,14	AD03538	0,5	0,26
AD02616	3	0,25	AD03539	0,5	0,21

038478

AD02617	3	0,090	AD03540	1	0,15
AD02618	3	0,11	AD03541	0,5	0,10
AD02619	3	0,020	AD03542	1	0,94
AD02620	3	0,11	AD03547	1	0,19
AD02682	10	0,11	AD03548	1	0,73
AD02683	10	0,14	AD03549	1	0,29
AD02684	10	0,79	AD03573	1	0,15
AD02685	10	0,78	AD03574	1	0,15
AD02686	10	0,19	AD03575	1	0,13
AD02687	10	0,27	AD03576	1	0,18
AD02696	3	0,050	AD03577	0,5	0,18
AD02710	3	0,040	AD03578	0,5	0,38
AD02711	3	0,040	AD03579	0,5	0,53
AD02712	3	0,49	AD03603	1	0,083
AD02713	3	0,040	AD03604	1	0,091
AD02714	3	0,040	AD03605	1	0,19
AD02715	3	0,070	AD03608	1	0,18
AD02716	3	0,080	AD03609	1	0,16
AD02717	3	0,12	AD03610	1	0,23
AD02745	3	0,25	AD03611	1	0,40
AD02746	3	0,22	AD03612	1	0,21
AD02747	3	0,081	AD03629	1	0,11
AD02748	3	0,17	AD03668	1	0,070
AD02749	3	0,17	AD03705	0,5	0,11
AD02750	3	0,066	AD03707	0,5	0,11
AD02751	3	0,070	AD03720	0,5	0,14
AD02752	3	0,044	AD03721	0,5	0,094
AD02753	3	0,071	AD03722	0,5	0,19
AD02819	1	0,022	AD03723	0,5	0,10
AD02820	1	0,042	AD03765	1	0,080
AD02821	1	0,038	AD03771	1	0,10
AD02825	3	0,050	AD03801	1	0,15
AD02826	3	0,050	AD03802	1	0,18
AD02827	3	0,050	AD03844	1	0,17

AD02828	3	0,050	AD03845	1	0,25
AD02829	3	0,040	AD03848	1	0,10
AD02830	3	0,040	AD03850	1	0,052
AD02831	3	0,030	AD03851	1	0,076
AD02832	3	0,030	AD03852	1	0,13
AD02841	3	0,061	AD03853	1	0,081
AD02842	3	0,16	AD03854	1	0,21
AD02843	3	0,10	AD03856	1	0,32
AD02844	3	0,11	AD03859	1	0,15
AD02845	3	0,22	AD03862	1	0,12
AD02846	3	0,16	AD03863	1	0,12
AD02847	3	0,066	AD03921	1	0,17
AD02848	3	0,055	AD03922	1	0,057
AD02849	3	0,083	AD03923	1	0,066
AD02850	3	0,042	AD03924	1	0,14
AD02851	3	0,063	AD03931	1	0,34
AD02852	3	0,11	AD03932	1	0,15
AD02907	10	0,10	AD03933	1	0,34
AD02908	10	0,11	AD03424	1	0,15
AD02909	10	0,049	AD03425	1	0,21
AD02910	10	0,23	AD03426	1	0,21
AD02911	10	0,20	AD03427	1	0,19
AD02912	10	0,10	AD03428	1	0,18
AD02913	10	0,070	AD03760	0,5	0,21
AD02914	10	0,050	AD03762	0,5	0,17
AD02915	10	0,10	AD03763	0,5	0,21
AD02916	10	0,090	AD03764	0,5	0,28
AD02917	10	0,060	AD03766	0,5	0,065
AD02918	10	0,020	AD03847	1	0,15
AD02919	10	0,030	AD04110	1	0,070

Пример 6. In vivo скрининг агентов РНКи ЛПА и временная динамика нокдауна SEAP.

Конъюгированные с холестерином агенты РНКи ЛПА вводили временно трансгенным мышам, как описано выше. Каждая мышь получала одну внутривенную (В/В) дозу 8 мг/кг агента РНКи ЛПА с 8 мг/кг полимера для доставки МПП. Уровни белка SEAP в сыворотке отслеживали до 36 суток. Уровни нокдауна и продолжительность ответа приведены в табл. 9. Снижение сывороточного уровня белка SEAP более чем на 85% получали после введения всех исследованных агентов РНКи ЛПА; при этом два исследованных агента РНКи ЛПА продемонстрировали нокдаун более 99,4%. AD01196 и AD01199 продемонстрировали >95% нокдауна на 36 сутки.

Пример 7. In vivo скрининг агентов РНКи ЛПА и временная динамика нокдауна LPA при более низких дозах агентов РНКи ЛПА.

Конъюгированные с холестерином агенты РНКи ЛПА вводили временно трансгенным мышам, как описано выше. Каждая мышь получала одну внутривенную (В/В) дозу 2 мг/кг агента РНКи ЛПА с 2 мг/кг полимера для доставки МПП. Уровни белка SEAP в сыворотке отслеживали до 43 суток (табл.10).

Пример 8. In vivo исследование агентов РНКи ЛПА на аро(а)-трансгенных (Tg) мышах.

AD01196 вводили мышам, как описано выше. Каждая мышь получала одну внутривенную (В/В) дозу 2 мг/кг агента РНКи ЛПА с 2 мг/кг полимера для доставки МПП или физраствор. Уровни человеческого аро(а) (аро(а)) в сыворотке отслеживали до 64 суток (табл.11). На 15 сутки животные в группе, обработанной физраствором, получали одну В/В дозу 2 мг/кг контрольного агента РНКи, мышинового фактора VII (F7), с 2 мг/кг полимера для доставки МПП. На 22 сутки у всех животных измеряли уровни F7.

Наблюдали нокдаун активности F7 на 99% через 7 суток после дозирования с отсутствием действия на сывороточные уровни аро(а). AD01196 продемонстрировал >3 log10 нокдаун уровней аро(а) при самом низком уровне, при этом через 3 недели наблюдали >80% нокдауна (табл. 11).

Таблица 9. Сывороточные уровни белка SEAP у мышей SEAP-LPA НТВ после введения 8 мг/кг агентов хол-РНКи с 8 мг/кг полимера для доставки МПП. Уровни SEAP были нормализованы относительно -1 суток и контрольного физраствора.

Лечение	-1 сутки		4 сутки		8 сутки		15 сутки		22 сутки		29 сутки		36 сутки	
	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО
Физраствор	1,00	0,24	1,00	0,34	1,00	0,13	1,00	0,33	1,00	0,09	1,00	0,18	1,00	0,44
AD01184	1,00	0,39	0,27	0,10	0,15	0,06	0,01	0,00	0,07	0,04	0,43	0,39	0,98	0,73
AD01187	1,00	0,53	0,24	0,15	0,13	0,10	0,00	0,00	0,01	0,01	0,08	0,06	0,56	0,47
AD01190	1,00	0,77	0,26	0,20	0,14	0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,01
AD01193	1,00	0,99	0,25	0,26	0,15	0,17	0,01	0,01	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02	0,01
AD01196	1,00	0,59	0,24	0,13	0,14	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,04	0,03
AD01199	1,00	0,52	0,23	0,15	0,13	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,04	0,02
AD01202	1,00	0,93	0,25	0,24	0,17	0,16	0,14	0,12	0,56	0,55	0,78	0,66	2,09	2,00

Таблица 10. Сывороточные уровни белка SEAP у мышей SEAP-LPA НТВ после введения 2 мг/кг агентов хол-РНКи с 2 мг/кг полимера для доставки МПП. Уровни SEAP были нормализованы относительно -1 суток и контрольного физраствора.

Лечение	-4 сутки		4 сутки		9 сутки		15 сутки		22 сутки		29 сутки		36 сутки		43 сутки	
	Средн. н.	СО	Средн. н.	СО	Средн. н.	СО	Средн. н.	СО	Средн. н.	СО	Средн. н.	СО	Средн. н.	СО	Средн. н.	СО
Физраствор	1,00	0,00	1,00	0,72	1,00	0,72	1,00	0,71	1,00	0,43	1,00	0,79	1,00	0,48	1,00	0,54
AD01196	1,00	0,00	0,22	0,08	0,05	0,05	0,02	0,01	0,13	0,04	0,36	0,12	0,69	0,08	1,39	0,91
AD01199	1,00	0,00	0,27	0,2	0,07	0,0	0,17	0,1	0,59	0,5	0,74	0,7	0,83	0,8	1,01	0,5
		0		8		6		7		1		4		2		8
AD01205	1,00	0,00	0,21	0,13	0,31	0,23	0,45	0,21	1,33	0,68	1,11	0,82	1,55	1,30	1,79	1,09
AD01208	1,00	0,00	0,43	0,20	0,35	0,15	0,68	0,19	1,45	0,44	1,32	0,26	1,39	0,52	0,99	0,12
AD01211	1,00	0,00	0,38	0,14	0,53	0,20	0,94	0,38	1,96	0,93	1,05	0,27	1,44	0,38	0,93	0,28
AD01184	1,00	0,00	0,26	0,07	0,20	0,05	0,61	0,17	1,28	0,14	1,21	0,51	1,39	0,80	Н/Д	Н/Д
AD01187	1,00	0,00	0,37	0,18	0,09	0,07	0,18	0,17	0,86	0,84	0,77	0,33	1,80	0,36	Н/Д	Н/Д
AD01190	1,00	0,00	0,26	0,08	0,17	0,07	0,36	0,13	1,16	0,37	1,39	0,69	1,96	1,64	Н/Д	Н/Д
AD01193	1,00	0,00	0,39	0,27	0,22	0,33	0,32	0,37	0,67	0,58	0,84	0,46	1,27	0,23	Н/Д	Н/Д

Таблица 11. Сывороточные уровни белка аро(а) у аро(а) Тg-мышей после введения 2 мг/кг холестерин-конъюгированного агента РНКи ЛПА с 2 мг/кг полимера для доставки МПП. Уровни аро(а) были нормализованы относительно -1 суток и контрольного физраствора.

Лечение	-1 сутки		4 сутки		8 сутки		15 сутки		22 сутки	
	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО
Физраствор	1,00	0,00	1,00	0,06	1,00	0,27	1,00	0,06	1,00	0,17
AD01196	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,15	0,08
Физраствор	1,00	0,12	1,00	0,04	1,00	0,26	1,00	0,24		
AD01196	0,40	0,23	0,74	0,61	0,75	0,67	0,77	0,52		

Пример 9. Нокдаун аполипопротеина (а) (аро(а)) у отличных от человека приматов после доставки агента РНКи ЛПА с помощью полимера для доставки МПП.

Получали полимер для доставки МПП и агент РНКи ЛПА и смешивали в фармацевтически приемлемом буфере, как описано выше. На 1 сутки двух приматов яванских макаков (*Macaca fascicularis*) (оба самцы, 5,0 кг и 8,15 кг соответственно) инъектировали 2 мг/кг AD01196 + 2 мг/кг полимера для доставки МПП. В случае каждой инъекции агент РНКи ЛПА + полимер для доставки МПП (2 мг/кг) инъектировали в подкожную вену, используя внутривенный катетер калибра 22-25. В указанные моменты времени (указаны в табл. 12) брали образцы крови и анализировали в отношении уровней аро(а), липидных уровней и маркеров токсичности. Кровь брали из бедренной вены, а перед всеми заборами крови приматов держали без пищи в течение ночи. Проводили анализ крови в отношении азота мочевины крови (BUN), аланиновой трансаминазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST), креатинина, общего холестерина (ТС) и триглицеридов (TG) на автоматическом химическом анализаторе в лабораториях Meriter. Анализ крови в отношении липопротеина (а) (ЛП(а)) и липопротеинов низкой плотности (ЛПН) проводили на автоматическом химическом анализаторе. Сывороточные уровни аро(а) определяли методом ELISA. Наблюдали существенный нокдаун аро(а), при этом на 22 сутки наблюдали средний максимальный нокдаун, составляющий 94,5%. Средний максимальный нокдаун ЛП(а), наблюдаемый на 15 сутки, составлял 91,5% (фиг. 3). У обработанных животных не наблюдали связанной с дозированием токсичности.

Таблица 12. Сывороточные уровни белка аро(а), липопротеина (а) (мг/дл), липопротеинов низкой плотности (ЛПН), общего холестерина и триглицеридов у приматов яванского макака (*Macaca fascicularis*) после введения 2 мг/кг AD01196 с 2 мг/кг полимера для доставки МПП. Уровни аро(а) были нормализованы относительно уровня до дозирования.

сутки	Сывороточные уровни белка аро(а)		Уровни липопротеина (а) (мг/дл)		Рассчитанные уровни липопротеина в низкой плотности (мг/дл)		Общий холестерин (мг/дл)		Триглицериды (мг/дл)	
	животное 1	животное 2	животное 1	животное 2	животное 1	животное 2	животное 1	животное 2	животное 1	животное 2
до	1,00	1,00	77,1	126,7	48,4	84,7	95	149	41	36
3	0,47	0,55	46,0	65,0	53,6	83,5	93	143	33	28
8	0,12	0,15	9,3	16,5	53,4	75,9	101	147	36	30
15	0,10	0,10	5,0	7,3	49,8	60,9	106	136	79	34
22	0,05	0,06	7,9	10,3	47,5	63,9	97	136	34	36
29	0,08	0,11	13,4	27,0	55,7	47,5	101	116	20	36
36	0,15	0,25	22,2	50,6	56,8	73,1	-	-	-	-
43	0,19	0,23	31,4	45,5	53,8	55,7	103	138	29	39
50	0,27	0,29	46,1	67,3	52,3	70,9	-	-	-	-
57	0,27	0,3	52,7	69,7	52,1	78,6	104	157	34	39
64	0,33	0,31	68,4	73,7	52,4	75,8	-	-	-	-
71	0,50	0,4	76,8	78,6	62,4	75,0	104	149	43	47
85	0,31	0,34	63,1	75,4	50,3	68,8	102	145	41	49
99	0,27	0,29	67,9	78,8	58,7	72,5	102	150	42	52
120	0,36	0,37	91,7	119,4	53,4	79,8	100	154	43	51

Таблица 13. Уровни азота мочевины, креатинина, аланиновой трансаминазы и аспартатаминотрансферазы у приматов яванского макака (*Macaca fascicularis*) после введения 2 мг/кг ADO 1196 с 2 мг/кг полимера для доставки МПП

сутки	Азот мочевины крови (мг/дл)		Креатинин (мг/дл)		Аланиновая трансаминаза (Е/л)		Аспартатамино трансфераза (Е/л)	
	животн	животн	животн	животн	животн	животн	животн	животн
	ое	ое	ое	ое	ое	ое	ое	ое
	1	2	1	2	1	2	1	2
до дозирования	16	16	0,79	0,70	37	32	32	33
3	11	14	0,70	0,61	40	42	33	35
8	14	13	0,78	0,58	33	38	25	31
15	15	15	0,67	0,59	51	35	47	32
22	15	15	0,8	0,55	47	35	29	30
29	12	12	0,61	0,59	30	31	23	36
36	-	-	-	-	-	-	-	-
43	12	15	0,64	0,58	29	29	25	30
50	-	-	-	-	-	-	-	-
57	14	15	0,72	0,64	32	35	28	31
64	-	-	-	-	-	-	-	-
71	14	15	0,73	0,69	36	35	29	33
85	14	15	0,60	0,70	126	41	51	40
99	15	18	0,66	0,68	151	40	44	37
120	14	19	0,72	0,60	37	51	28	47

Пример 10. In vivo скрининг NAG-конъюгированных агентов РНКи ЛПА и временная динамика нокдауна.

NAG-конъюгированные агенты РНКи ЛПА вводили временно трансгенным мышам, как описано выше. Каждая мышь получала одну внутривенную (В/В) дозу 2 мг/кг агента РНКи ЛПА с 1 мг/кг полимера для доставки МПП или одну подкожную (П/К) дозу 10 мг/кг NAG-конъюгированного агента РНКи ЛПА. Уровни белка SEAP в сыворотке отслеживали до 22 суток. Уровни нокдауна и продолжительность ответа приведены в табл. 14-15. AD01529, AD01532 и AD01533 продемонстрировали $\geq 85\%$ нокдауна уровней SEAP после В/В введения с полимером для доставки МПП и $\geq 60\%$ максимального нокдауна уровней SEAP после П/К введения одного NAG-конъюгированного агента РНКи ЛПА.

Таблица 14. Сывороточные уровни белка SEAP у мышей SEAP-LPA НТВ после П/К введения 10 мг/кг NAG-конъюгированных агентов РНКи ЛПА. Уровни SEAP были нормализованы относительно -1 суток и контрольного физраствора.

Лечение	-1 сутки		4 сутки		8 сутки		15 сутки		22 сутки	
	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО
Физраствор	1,00	0,00	1,00	0,14	1,00	0,14	1,00	0,66	1,00	0,27
AD01529	1,00	0,00	0,45	0,07	0,36	0,03	0,60	0,08	0,90	0,37
AD01530	1,00	0,00	0,46	0,15	0,43	0,10	0,79	0,26	0,79	0,32
AD01531	1,00	0,00	0,64	0,13	0,62	0,06	0,99	0,28	1,17	0,29
AD01532	1,00	0,00	0,41	0,12	0,37	0,11	0,99	0,34	1,33	0,11
AD01533	1,00	0,00	0,40	0,03	0,22	0,08	0,37	0,15	0,63	0,13
AD01534	1,00	0,00	0,65	0,19	0,44	0,19	0,74	0,30	1,17	0,55

Таблица 15. Сывороточные уровни белка SEAP у мышей SEAP-LPA НТВ после В/В введения 1 мг/кг NAG-конъюгированных агентов РНКи ЛПА + 2 мг/кг полимера для доставки МПП. Уровни SEAP были нормализованы относительно -1 суток и контрольного физраствора.

Лечение	-1 сутки		4 сутки		8 сутки		15 сутки		22 сутки	
	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО
Физраствор	1,00	0,00	1,00	0,33	1,00	0,46	1,00	0,21	1,00	0,39
Контроль F7	1,00	0,00	0,61	0,05	0,71	0,45	1,25	0,44	1,05	0,49
AD01529	1,00	0,00	0,25	0,04	0,15	0,08	0,47	0,24	0,81	0,40
AD01530	1,00	0,00	0,26	0,06	0,28	0,19	0,78	0,60	1,06	0,63
AD01531	1,00	0,00	0,22	0,07	0,26	0,06	0,72	0,21	1,04	0,12
AD01532	1,00	0,00	0,18	0,05	0,06	0,03	0,13	0,08	0,29	0,18
AD01533	1,00	0,00	0,21	0,04	0,13	0,06	0,32	0,15	0,67	0,28
AD01534	1,00	0,00	0,17	0,04	0,22	0,06	0,66	0,24	0,94	0,24

Пример 11. In vivo скрининг модифицированных NAG-конъюгированных агентов РНКи ЛПА и временная динамика нокдауна.

Указанные NAG-конъюгированные агенты РНКи ЛПА вводили мышам SEAP-LPA НТВ, как описано выше. Каждая мышь получала одну подкожную (П/К) дозу 10 мг/кг NAG-конъюгированного агента РНКи ЛПА. Уровни белка SEAP в сыворотке отслеживали до 22 суток. Уровни нокдауна и продолжительность ответа приведены в табл. 16-17. AD01765 и AD01768 продемонстрировали 89% активности нокдауна.

Таблица 16. Сывороточные уровни белка SEAP у мышей SEAP-LPA НТВ после П/К введения 10 мг/кг NAG-конъюгированного агента РНКи ЛПА. Уровни SEAP были нормализованы относительно -1 суток и контрольного физраствора.

Лечение	-1 сутки		3 сутки		8 сутки		15 сутки		22 сутки	
	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО
Физраствор	1,00	0,00	1,00	0,16	1,00	0,16	1,00	0,28	1,00	0,24
AD01533	1,00	0,00	0,41	0,08	0,22	0,02	0,47	0,20	0,66	0,29
AD01772	1,00	0,00	0,46	0,13	0,18	0,00	0,34	0,09	0,61	0,14
AD01773	1,00	0,00	0,47	0,08	0,20	0,08	0,45	0,15	0,83	0,12
AD01774	1,00	0,00	0,49	0,09	0,18	0,03	0,44	0,13	0,68	0,08
AD01780	1,00	0,00	0,52	0,13	0,25	0,09	0,44	0,26	0,65	0,37

Таблица 17. Сывороточные уровни белка SEAP у мышей SEAP-LPA НТВ после П/К введения 10 мг/кг NAG-конъюгированного агента РНКи ЛПА. Уровни SEAP были нормализованы относительно -1 суток и контрольного физраствора.

Лечение	-1 сутки		3 сутки		8 сутки		15 сутки		22 сутки	
	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО
Физраствор	1,00	0,00	1,00	0,27	1,00	0,73	1,00	0,87	1,00	0,80
AD01532	1,00	0,00	0,42	0,19	0,35	0,21	0,85	0,25	1,27	0,57
AD01765	1,00	0,00	0,35	0,02	0,11	0,08	0,25	0,14	0,47	0,19
AD01766	1,00	0,00	0,52	0,10	0,36	0,09	1,05	0,13	1,15	0,08
AD01767	1,00	0,00	0,49	0,03	0,44	0,05	1,43	0,23	1,33	0,71
AD01768	1,00	0,00	0,34	0,15	0,11	0,07	0,39	0,13	0,76	0,19
AD01769	1,00	0,00	0,54	0,17	0,46	0,14	1,32	0,12	1,38	0,37
AD01770	1,00	0,00	0,41	0,07	0,20	0,10	0,80	0,52	1,04	0,67

Пример 12. In vivo исследование NAG-конъюгированных агентов РНКи ЛПА на аро(а)-Тg мышам.

NAG-конъюгированные агенты РНКи ЛПА вводили аро(а) Тg-мышам, как описано выше. Каждая мышь получала одну подкожную (П/К) дозу 10 мг/кг агента РНКи ЛПА или физраствор. Уровни человеческого аро(а) (аро(а)) в сыворотке отслеживали до суток (Таблица 18). AD01765 продемонстрировал наибольший нокдаун уровней аро(а) на 8 сутки в 96% нокдауна, а через 3 недели после дозирования наблюдали >74% нокдауна.

Таблица 18. Сывороточные уровни белка аро(а) у аро(а) Tg-мышей после П/К введения 10 мг/кг NAG-конъюгированного агента РНКи ЛПА. Уровни аро(а) были нормализованы относительно -1 суток и контрольного физраствора.

Лечение	-1 сутки		4 сутки		8 сутки		15 сутки		22 сутки	
	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО	Средн.	СО
Физраствор	1,00	0,00	1,00	0,10	1,00	0,16	1,00	0,42	1,00	0,21
AD01532	1,00	0,00	0,12	0,05	0,22	0,08	0,76	0,30	0,56	0,28
AD01765	1,00	0,00	0,09	0,03	0,04	0,02	0,14	0,02	0,26	0,04
AD01768	1,00	0,00	0,11	0,05	0,09	0,05	0,26	0,12	0,38	0,08

Пример 13. In vivo исследование NAG-конъюгированных агентов РНКи ЛПА на мышях LPA тс НТВ. Указанные NAG-конъюгированные агенты РНКи ЛПА вводили мышам LPA тс НТВ, как описано выше. Каждая мышь получала одну подкожную (П/К) дозу 10 мг/кг агента РНКи ЛПА или физраствор. Уровни человеческого аро(а) (аро(а)) в сыворотке анализировали на 4 сутки (Таблица 19). AD02001, AD01765 и AD01768 продемонстрировали >90% нокдаун на 4 сутки.

Таблица 19. Сывороточные уровни белка аро(а) у мышей LPA тс НТВ после П/К введения 10 мг/кг NAG-конъюгированного агента РНКи ЛПА. Уровни аро(а) были нормализованы относительно -1 суток и контрольного физраствора.

Лечение	Предотбор		4 сутки	
	Средн.	СО	Средн.	СО
Физраствор	1,00	0,00	1,00	0,12
AD01765	1,00	0,00	0,05	0,02
AD01768	1,00	0,00	0,07	0,01
AD01804	1,00	0,00	0,68	0,16
AD02001	1,00	0,00	0,06	0,03

Пример 14. Нокдаун аполипопротеина (а) (аро(а)) у отличных от человека приматов после доставки агента РНКи ЛПА с помощью полимера для доставки МПП.

Получали полимер для доставки МПП и агент РНКи ЛПА и смешивали в фармацевтически приемлемом буфере. На 1 сутки и 71 сутки двух приматов яванских макаков (*Macaca fascicularis*) инъецировали 4 мг/кг AD01196 + 4 мг/кг полимера для доставки МПП или 6 мг/кг AD01196 + 6 мг/кг полимера для доставки МПП. В случае каждой инъекции агент РНКи ЛПА + полимер для доставки МПП инъецировали в подкожную вену, используя внутривенный катетер калибра 22-25. В указанные моменты времени (Фиг. 4) брали образцы крови и анализировали в отношении уровней аро(а), липидных уровней и маркеров токсичности, как было описано ранее. Наблюдали существенный нокдаун аро(а) после первой дозы со средним максимальным нокдауном 96% в случае дозы 4 мг/кг на 15 сутки и 96% в случае дозы 6 мг/кг, наблюдаемым на 15 сутки. Средний максимальный нокдаун ЛП(а) после первой дозы составлял 98,5% в случае дозы 4 мг/кг на 29 сутки и 98,5% в случае дозы 6 мг/кг на 22 сутки. У обработанных животных не наблюдали связанной с дозированием токсичности.

Пример 15. In vivo исследование NAG-конъюгированных агентов РНКи ЛПА на ЛП(а)-Tg мышях - доза-ответ.

NAG-конъюгированные агенты РНКи ЛПА вводили ЛП(а) Tg-мышам, как описано выше. Каждая мышь получала одну подкожную (П/К) дозу агента РНКи ЛПА при уровнях дозы 0,5 мг/кг или 2 мг/кг или физраствор. Уровни ЛП(а) в сыворотке отслеживали до 43 суток (Фиг. 1, Фиг. 2). Все агенты РНКи ЛПА демонстрировали зависимость от дозы, когда более высокие дозы показывали больший нокдаун с минимальным уровнем между 15 и 22 сутками.

Пример 16. Нокдаун аполипопротеина (а) (аро(а)) у отличных от человека приматов после доставки молекулы (аро(а))-специфического агента РНКи ЛПА.

Агент РНКи ЛПА готовили в фармацевтически приемлемом буфере, как описано в данном документе для подкожной (П/К) инъекции. На 1, 7 и 15 сутки двух приматов яванских макаков (*Macaca fascicularis*) подкожно инъецировали 3 мг/кг AD02713, AD02819, AD02820 или AD02821. Кроме того, обезьян, обработанных AD02819, снова дозировали 3 мг/кг AD02819 на 57 сутки и 85 сутки. Брали образцы крови и анализировали в отношении уровней аро(а), липидных уровней и маркеров токсичности, как было описано ранее. Наблюдали существенный нокдаун ЛП(а) со средним максимальным нокдауном 89%, наблюдаемым на 43 сутки в случае AD02713, 87%, наблюдаемым на 36 сутки в случае AD02819, 79%, наблюдаемым на 36 сутки в случае AD02820, и 95%, наблюдаемым на 29 сутки в случае AD02821 (Фиг. 5). В течение эксперимента у обработанных животных не наблюдали связанной с дозированием токсич-

ности.

Пример 17. Нокдаун аполипопротеина (а) (аро(а)) у отличных от человека приматов после доставки агента РНКи ЛПА. Агент РНКи ЛПА готовили в фармацевтически приемлемом буфере, как описано в данном документе для подкожной (П/К) инъекции. На 1 сутки двух приматов яванских макаков (*Macaca fascicularis*) подкожно инъецировали 3 мг/кг AD03272, AD03462, AD03549, AD03547, AD03668, AD03460 или AD03536. Кроме того, обезьян, обработанных AD03460 и AD03536, снова дозировали 1 мг/кг соответствующего агента РНКи ЛПА на 48 сутки. Брали образцы крови и анализировали в отношении уровней аро(а), липидных уровней и маркеров токсичности, как было описано ранее. Наблюдали существенный нокдаун ЛП(а) со средним максимальным нокдауном 62% в случае AD03272 на 15 сутки, 28% в случае AD03462 на 15 сутки, 47% в случае AD03549 на 29 сутки, 44% в случае AD03547 на 15 сутки, 53% в случае AD03668 на 22 сутки, 79% в случае AD03460 на 29 сутки и 71% в случае AD03536 на 22 сутки (Фиг. 6). В течение эксперимента у обработанных животных не наблюдали связанной с дозированием токсичности.

Пример 18. Нокдаун аполипопротеина (а) (аро(а)) у приматов после доставки молекулы (аро(а))-специфического агента РНКи ЛПА. Агент РНКи ЛПА готовили и смешивали в фармацевтически приемлемом буфере, как описано в данном документе для подкожной (П/К) инъекции. На 1 сутки приматов яванских макаков (*Macaca fascicularis*) подкожно инъецировали физраствором или 2 мг/кг AD03460, AD03536, AD03851, AD03853 или AD04110. Брали образцы крови и анализировали в отношении уровней аро(а), липидных уровней и маркеров токсичности на 8 и 15 сутки, как было описано ранее. Уровни ЛП(а) нормализовали относительно среднего уровня по трем значениям до дозирования.

Таблица 20. Уровни липопротеина (а) у приматов яванских макаков после введения физраствора или 2 мг/кг AD03460, AD03536, AD03851, AD03853 или AD04110.

	Нормализованное значение ЛП(а) 8 сутки	Нормализованное значение ЛП(а) 8 сутки
Физраствор	1,01 ± 0,06	1,15 ± 0,07
AD03460	0,68 ± 0,12	0,40 ± 0,13
AD03536	0,54 ± 0,07	0,21 ± 0,06
AD03851	0,41 ± 0,08	0,18 ± 0,08
AD03853	0,50 ± 0,23	0,27 ± 0,17
AD04110	0,59 ± 0,13	0,43 ± 0,10

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Агент РНК-интерференции (РНКи) гена аро(а) (ЛПА), содержащий смысловую цепь и антисмысловую цепь, причем указанная антисмысловая цепь содержит последовательность любой из SEQ ID NO:1280, SEQ ID NO:1282, SEQ ID NO:1246, SEQ ID NO:1242, SEQ ID NO:1244 или SEQ ID NO:1254, причем смысловая цепь содержит последовательность, комплементарную последовательности антисмысловой цепи.

2. Агент РНКи ЛПА по п.1, в котором смысловая цепь и антисмысловая цепь каждая имеет длину от 19 до 26 нуклеотидов.

3. Агент РНКи ЛПА по п.2, в котором смысловая цепь и антисмысловая цепь каждая имеет длину 26 нуклеотидов.

4. Агент РНКи ЛПА по п.2, в котором смысловая цепь и антисмысловая цепь каждая имеет длину 21 нуклеотид.

5. Агент РНКи ЛПА по любому из пп.1-4, содержащий один или два липких конца.

6. Агент РНКи ЛПА по п.5, содержащий липкий конец на 3' конце антисмысловой цепи.

7. Агент РНКи ЛПА по п.5, содержащий липкий конец на 3' конце антисмысловой цепи и липкий конец на 3' конце смысловой цепи.

8. Агент РНКи ЛПА по любому из пп.1-4, содержащий один или два тупых конца.

9. Агент РНКи ЛПА по п.8, содержащий один тупой конец и один расщепленный конец.

10. Агент РНКи ЛПА по п.8, содержащий два тупых конца.

11. Агент РНКи ЛПА по любому из пп.1-10, в котором смысловая цепь, антисмысловая цепь или как смысловая, так и антисмысловая цепь содержат один или более модифицированных нуклеотидов.

12. Агент РНКи ЛПА по п.11, в котором один или более модифицированных нуклеотидов независимо выбраны из 2'-модифицированного нуклеотида, закрытого нуклеотида, нуклеотида с удаленным азотистым основанием, инвертированного дезокси-нуклеотида, морфолино-нуклеотида, 2',3'-секо нуклеотидного миметика или нуклеотида, содержащего неприродное основание.

13. Агент РНКи ЛПА по п.12, в котором 2'-модифицированный нуклеотид представляет собой 2'-О-метил-нуклеотид, 2'-дезоксиде-2'-фтор-нуклеотид, 2'-дезоксинуклеотид, 2'-метоксиэтил-нуклеотид, 2'-амино-нуклеотид или 2'-алкил-нуклеотид.

14. Агент РНКи ЛПА по любому из пп.1-13, содержащий одну или более тиофосфатных межнуклеозидных связей.

15. Агент РНКи ЛПА по п.14, в котором как смысловая цепь, так и антисмысловая цепь независимо содержат 1, 2, 3 или 4 тиофосфатных межнуклеозидных связей.

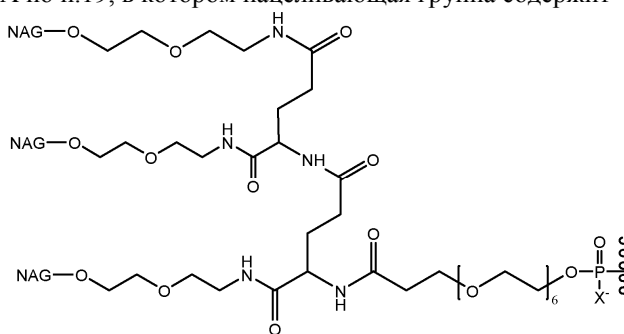
16. Агент РНКи ЛПА по любому из пп.1-15, дополнительно содержащий нацеливающую группу.

17. Агент РНКи ЛПА по п.16, в котором нацеливающая группа содержит лиганд рецептора асиалогликопротеина.

18. Агент РНКи ЛПА по п.17, в котором лиганд рецептора асиалогликопротеина содержит галактозу, галактозамин, N-ацетилгалактозамин или производное галактозы.

19. Агент РНКи ЛПА по п.16, в котором нацеливающая группа представляет собой (Chol-TEG), (TEG-Chol), (C11-PEG3-NAG3), (C6-PEG4-NAG3), (NAG3), (NAG4), (NAG3-AA2), (NAG3-Palm), (NAG13), (NAG18), (NAG24), (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG27), (NAG28), (NAG29), (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG13), (NAG31s), (NAG32), (NAG33), (NAG34), (NAG35), (NAG36) или (NAG37).

20. Агент РНКи ЛПА по п.19, в котором нацеливающая группа содержит



где NAG представляет собой N-ацетил-галактозамин, а X выбран из группы, состоящей из O и S.

21. Агент РНКи ЛПА по любому из пп.16-20, в котором нацеливающая группа конъюгирована с 3' концом смысловой цепи.

22. Агент РНКи ЛПА по любому из пп.16-20, в котором нацеливающая группа конъюгирована с 5' концом смысловой цепи.

23. Агент РНКи ЛПА по любому из пп.1-22, в котором

a) антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:1246, а смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:1247;

b) антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:1242, а смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:1243;

c) антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:1244, а смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:1245;

d) антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:1254, а смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:1255;

e) антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:1280, а смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:1260;

f) антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:1280, а смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:1284; или

g) антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:1282, а смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:1259.

24. Агент РНКи ЛПА по любому из пп.1-22, в котором

a) антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:156, а смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:310;

b) антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:164, а смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:357;

c) антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:188, а смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:384;

d) антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:164, а смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:376 или

e) антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:164, а смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:384.

25. Агент РНКи ЛПА по любому из пп.1-24, в котором

a) антисмысловая цепь содержит последовательность модифицированных нуклеотидов согласно

SEQ ID NO: 790, а смысловая цепь содержит последовательность модифицированных нуклеотидов согласно SEQ ID NO: 1189;

b) антисмысловая цепь содержит последовательность модифицированных нуклеотидов согласно SEQ ID NO: 637, а смысловая цепь содержит последовательность модифицированных нуклеотидов согласно SEQ ID NO: 1132;

c) антисмысловая цепь содержит последовательность модифицированных нуклеотидов согласно SEQ ID NO: 709, а смысловая цепь содержит последовательность модифицированных нуклеотидов согласно SEQ ID NO: 1135;

d) антисмысловая цепь содержит последовательность модифицированных нуклеотидов согласно SEQ ID NO: 787, а смысловая цепь содержит последовательность модифицированных нуклеотидов согласно SEQ ID NO: 1191; или

e) антисмысловая цепь содержит последовательность модифицированных нуклеотидов согласно SEQ ID NO: 788, а смысловая цепь содержит последовательность модифицированных нуклеотидов согласно SEQ ID NO: 1189.

26. Фармацевтическая композиция для ингибирования экспрессии гена ЛПА, содержащая агент РНКи ЛПА по любому из пп.1-25 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

27. Способ ингибирования экспрессии ЛПА в организме субъекта, включающий: введение указанному субъекту агента РНКи ЛПА по любому из пп.1-25.

28. Способ по п.27, в котором субъект имеет или у него есть риск сердечно-сосудистого заболевания.

29. Способ по п.27, в котором субъект имеет или у него есть риск стеноза аортального клапана, заболевания периферических артерий, острого коронарного синдрома, гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии или гомозиготной семейной гиперхолестеринемии.

30. Способ лечения сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества агента РНКи ЛПА по любому из пп.1-25.

31. Способ по п.30, в котором эффективное количество является достаточным для снижения уровня экспрессии аро(а) у субъекта по меньшей мере на около 40% относительно уровня экспрессии аро(а) данного субъекта до введения указанного агента РНКи ЛПА.

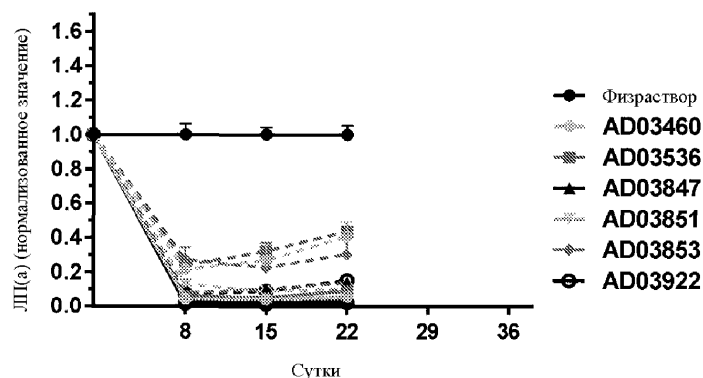
32. Способ лечения заболевания, связанного с экспрессией ЛПА, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту агента РНКи ЛПА по любому из пп.1-25.

33. Способ по п.32, в котором заболевание представляет собой стеноз аортального клапана, заболевание периферических артерий, острый коронарный синдром, гетерозиготную семейную гиперхолестеринемии или гомозиготную семейную гиперхолестеринемиию.

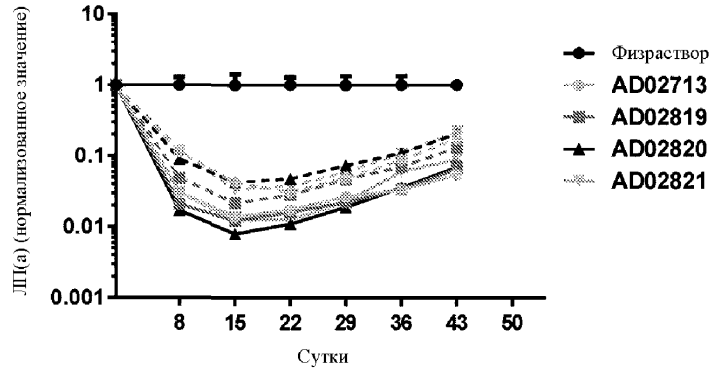
34. Применение агента РНКи ЛПА по любому из пп.1-25 в изготовлении лекарственного средства для лечения сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, нуждающегося в этом.

35. Применение агента РНКи ЛПА по любому из пп.1-25 в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с экспрессией LPA, у субъекта, нуждающегося в этом.

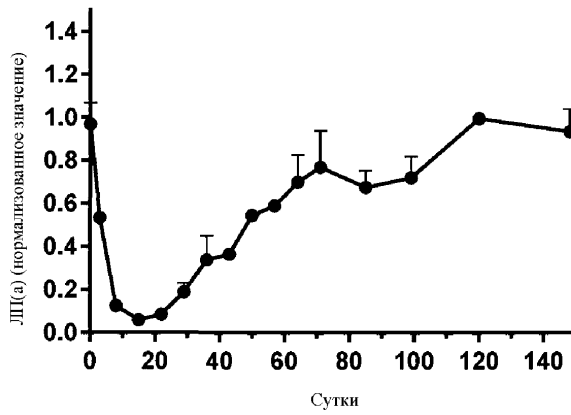
36. Применение по п.35, причем заболевание представляет собой стеноз аортального клапана, заболевание периферических артерий, острый коронарный синдром, гетерозиготную семейную гиперхолестеринемиию или гомозиготную семейную гиперхолестеринемиию.



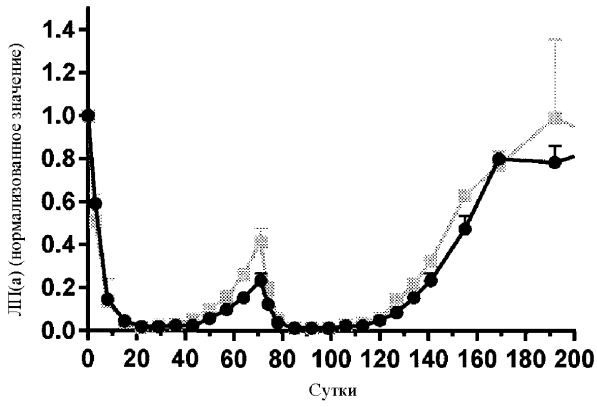
Фиг. 1



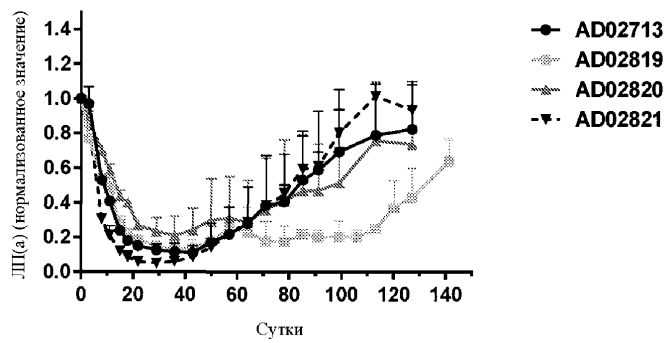
Фиг. 2



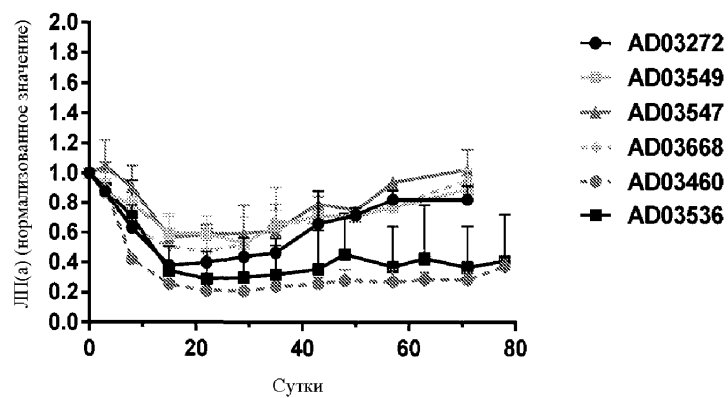
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6