

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202291254** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2022.08.10**

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

(22) Дата подачи заявки  
**2020.10.21**

---

(54) **КОМПОЗИЦИИ иРНК КОМПОНЕНТА КОМПЛЕМЕНТА С3 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

---

(31) **62/924,210**

(32) **2019.10.22**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/056563**

(87) **WO 2021/081026 2021.04.29**

(71) Заявитель:

**ЭЛНИЛЭМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Китинг Марк, Макиннич Джеймс Д.,  
Юсиус Кристина, Каиттанис  
Чараламбос, Касторено Адам,  
Соломон Сара, Фишилевич Элейн,  
Шлегель Марк К. (US)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к агентам РНКи, например агентам двухцепочечной РНК (дцРНК), таргетирующим ген компонента комплемента С3 (С3). Изобретение также относится к способам применения таких агентов РНКи для ингибирования экспрессии гена С3 и к способам профилактики и лечения нарушения, связанного с С3, например болезни холодových агглютининов (CAD), тепловой аутоиммунной гемолитической анемии и пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), волчаночного нефрита (LN), буллезного пемфигоида, пузырчатки, например обыкновенной пузырчатки (PV) и листовидной пузырчатки (PF), и гломерулопатии С3.

**A1**

**202291254**

**202291254**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573696EA/032

### КОМПОЗИЦИИ ИРНК КОМПОНЕНТА КОМПЛЕМЕНТА С3 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

#### Родственные заявки

По данной заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 62/924,210, поданной 22 октября 2019 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

#### Перечень последовательностей

Настоящая заявка содержит Перечень последовательностей, который был представлен в электронном виде в формате ASCII и полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Указанная копия ASCII, созданная 16 октября 2020 г., называется 121301\_10520\_SL.txt и имеет размер 1327438 байт.

#### Уровень техники

Комплемент был впервые обнаружен в 1890-х годах, когда было обнаружено, что он помогает или «дополняет» уничтожение бактерий термостабильными антителами, присутствующими в нормальной сыворотке (Walport, M.J. (2001) *N Engl J Med.* 344:1058). Система комплемента состоит из более чем 30 белков, которые либо присутствуют в виде растворимых белков в крови, либо присутствуют в виде мембраноассоциированных белков. Активация комплемента приводит к последовательному каскаду ферментативных реакций, известных как пути активации комплемента, приводящие к образованию сильнодействующих анафилатоксинов С3а и С5а, которые вызывают множество физиологических ответов, которые варьируются от хемотаксиса до апоптоза. Первоначально считалось, что комплемент играет важную роль во врожденном иммунитете, когда возникает сильный и быстрый ответ против вторжения патогенов. Однако, в последнее время становится все более очевидным, что этот комплемент также играет важную роль в адаптивном иммунитете с участием Т- и В-клеток, которые помогают в устранении патогенов (Dunkelberger JR and Song WC. (2010) *Cell Res.* 20:34; Molina H, *et al.* (1996) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 93:3357), в поддержании иммунологической памяти, предотвращающей повторную инвазию патогенов, и участвует в многочисленных патологических состояниях человека (Qu, H, *et al.* (2009) *Mol Immunol.* 47:185; Wagner, E. and Frank MM. (2010) *Nat Rev Drug Discov.* 9:43).

Известно, что активация комплемента происходит тремя различными путями: альтернативным, классическим и лектиновым (фигура 1), включающим белки, которые в основном существуют в виде не активных зимогенов, которые затем последовательно расщепляются и активируются.

Классический путь часто активируется комплексами антитело-антиген или С-реактивным белком (CRP), оба из которых взаимодействуют с компонентом комплемента C1q. Кроме того, классический путь может активироваться фосфатидилсеринем, присутствующим в апоптотических тельцах в отсутствие иммунных комплексов.

Лектиновый путь инициируется маннозосвязывающими лектинами (MBL), которые связываются со сложными углеводными остатками на поверхности патогенов. Активация классического пути или лектинового пути приводит к активации конвертазы (C4b2b) C3.

Альтернативный путь активируется связыванием C3b, который спонтанно образуется в результате гидролиза C3, на таргетных поверхностях. Этот поверхностно-связанный C3b затем распознается фактором В, образуя комплекс C3bВ. Комплекс C3bВ, в свою очередь, расщепляется фактором D с образованием активной формы C3 конвертазы AP (C3bBb). Оба типа C3 конвертаз расщепляют C3, образуя C3b. Затем C3b либо связывается с большим количеством фактора В, усиливая активацию комплемента через AP (так называемая альтернативная или амплификационная петля), либо приводит к образованию активной C5 конвертазы (C3bBbC3b или C4bC2bC3b), которая расщепляет C5 и запускает поздние события, приводящие к образованию мембраноатакующего комплекса (MAC) (C5b-9).

Неадекватная активация системы комплемента ответственна за распространение и/или инициацию патологии при многих различных заболеваниях, включая, например, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS), оптикомиелит (NMO), мультифокальную моторную невропатию (MMN), миастению гравис (MG), гломерулонефрит C3, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, ишемически-реперфузионные повреждения и нейродегенеративные заболевания.

Существует ограниченное количество методов лечения заболеваний, связанных с компонентом комплемента C3, которые требуют длительного и инвазивного введения при высокой стоимости. Соответственно, в данной области техники существует потребность в альтернативных методах лечения и комбинированных методах лечения для субъектов, имеющих заболевание, связанное с компонентом комплемента C3.

### **Сущность изобретения**

Настоящее изобретение относится к композициям иРНК, которые воздействуют на опосредованное РНК-индуцированным комплексом сайленсинга (RISC) расщепление РНК транскриптов гена, кодирующего компонент комплемента C3. Компонент комплемента C3 может находиться внутри клетки, *например*, клетки субъекта, такого как человек.

В одном аспекте, изобретение относится к агенту на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии компонента комплемента C3 в клетке, где агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область, где смысловая цепь содержит, по меньшей мере, 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:1, и антисмысловая цепь содержит, по меньшей мере, 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 1, 2 или 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:5.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к двухцепочечной рибонуклеиновой кислоте (дцРНК) для ингибирования экспрессии компонента

комплемента С3 в клетке, где указанная дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующую двухцепочечную область, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности мРНК, кодирующей компонент комплемента С3, и где область комплементарности содержит, по меньшей мере, 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от любой из антисмысловых последовательностей нуклеотидов в любой из таблиц 2-7, 15, 18, 20-23, 30 и 31.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к двухцепочечной рибонуклеиновой кислоте (дцРНК) для ингибирования экспрессии компонента комплемента С3 в клетке, где указанная дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующую двухцепочечную область, где смысловая цепь содержит, по меньшей мере, 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от любой из последовательностей нуклеотидов 475-497, 487-509, 490-512, 491-513, 705-727, 809-831, 813-835, 1147-1169, 1437-1459, 1439-1461, 1447-1469, 2596-2618, 2634-2656, 3012-3034, 3334-3356, 3611-3633, 3614-3636, 3622-3655, 3809-3831, 3846-3868, 3847-3869, 3920-3942, 4047-4069, 4061-4083, 4156-4178, 4157-4177, 4162-4184, 4178-4200, 4226-4248, 4369-4391, 4392-4414, 4521-4543, 4522-4544, 4523-4545, 5012-5034 из нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:1, и антисмысловая цепь содержит, по меньшей мере, 19 непрерывных нуклеотидов из соответствующей нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:5.

В одном варианте осуществления, смысловая цепь содержит, по меньшей мере, 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от любой из последовательностей нуклеотидов 705-727, 809-831 или 634-2656 из SEQ. ID NO: 1. В другом варианте осуществления, смысловая цепь содержит, по меньшей мере, 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности нуклеотидов 634-2656 из SEQ ID NO: 1.

В одном варианте осуществления, антисмысловая цепь содержит, по меньшей мере, 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от любой из последовательностей нуклеотидов антисмысловой цепи дуплекса, выбранного из группы, состоящей из AD-565541.2, AD-564742, AD-567304, AD-568978, AD-569164, AD-569272.2, AD-569765.2, AD-564730.2, AD-567315, AD-564745.2, AD-571715.2, AD-570714, AD-571826, AD-572041.2, AD-572039.2, AD-572387, AD-568586.2, AD-566837.2, AD-566444.2, AD-567700.2, AD-567814.2, AD-568003.2, AD-569164.2, AD-569763.2, AD-565281.2, AD-571539.2, AD-572389.2, AD-567315.2, AD-571752.2, AD-568026.2, AD-571298, AD-572110.2, AD-572062.2, AD-572388.2, AD-572040.2, AD-567713.2, AD-567521.2, AD-567066.2, AD-1181519, AD-569268 или AD-570714.

В одном варианте осуществления, антисмысловая цепь содержит, по меньшей мере, 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от любой из последовательностей нуклеотидов антисмысловой цепи дуплекса, выбранного из группы, состоящей из AD-1181519, AD-569268 или AD-570714. В другом варианте осуществления, антисмысловая цепь содержит, по меньшей мере, 15 непрерывных

нуклеотидов, отличающихся не более чем на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от антисмысловой цепи нуклеотидных последовательностей AD-570714.

В одном варианте осуществления, агент дцРНК содержит, по меньшей мере, один модифицированный нуклеотид.

В одном варианте осуществления, по существу все нуклеотиды смысловой цепи; по существу все нуклеотиды антисмысловой цепи содержат модификацию; или по существу все нуклеотиды смысловой цепи и по существу все нуклеотиды антисмысловой цепи содержат модификацию.

В одном варианте осуществления, все нуклеотиды смысловой цепи содержат модификацию; все нуклеотиды антисмысловой цепи содержат модификацию; или все нуклеотиды смысловой цепи и все нуклеотиды антисмысловой цепи содержат модификацию.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из дезоксинуклеотида, 3'-концевого дезокситиминового (dT) нуклеотида, 2'-О-метил-модифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезоксид-модифицированного нуклеотида, закрытого нуклеотида, открытого нуклеотида, конформационно ограниченного нуклеотида, конформационно затрудненного этилом нуклеотида, нуклеотида с удаленным азотистым основанием, 2'-амино-модифицированного нуклеотида, 2'-О-аллил-модифицированного нуклеотида, 2'-С-алкил-модифицированного нуклеотида, 2'-гидрокси-модифицированного нуклеотида, 2'-метоксиэтил-модифицированного нуклеотида, 2'-О-алкил-модифицированного нуклеотида, морфолинонуклеотида, фосфорамидата, нуклеотида, содержащего основание не природного происхождения, нуклеотид, тетрагидропиран-модифицированного, нуклеотида, 1,5-ангидрогексит-модифицированного нуклеотида, циклогексенил-модифицированного нуклеотида, нуклеотида, содержащего фосфоротиоатную группу, нуклеотида, содержащего метилфосфонатную группу, нуклеотида, содержащего 5'-фосфат, нуклеотида, содержащего миметик 5'-фосфата, термически дестабилизирующего нуклеотида, гликоль-модифицированного нуклеотида (GNA), и нуклеотид, 2'-О-(N-метилацетамид)-модифицированного нуклеотида; и их комбинаций.

В одном варианте осуществления, модификации нуклеотидов выбраны из группы, состоящей из LNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтила, 2'-О-алкила, 2'-О-аллила, 2'-С-аллила, 2'-фтора, 2'-дезокси, 2'-гидроксила и гликоля; и их комбинаций.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из дезоксинуклеотида, 2'-О-метил-модифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезоксид-модифицированного нуклеотида, гликоль-модифицированного нуклеотида (GNA), например, Ggn, Cgn, Tgn или Agn, и винилфосфонатного нуклеотида и их комбинаций.

В другом варианте осуществления, по меньшей мере, одна из модификаций нуклеотидов представляет собой термически дестабилизирующую модификацию

нуклеотида.

В одном варианте осуществления, термически дестабилизирующая модификация нуклеотида выбрана из группы, состоящей из модификации с удаленным азотистым основанием, ошибочного спаривания с противоположным нуклеотидом в дуплексе; и дестабилизирующей модификации сахара, 2'-дезоксид-модификации, ациклического нуклеотида, открытых нуклеиновых кислот (UNA) и нуклеиновой кислоты глицерина (GNA).

Двухцепочечная область участок может иметь длину 19-30 пар нуклеотидов, 19-25 пар нуклеотидов, 19-23 пары нуклеотидов, 23-27 пар нуклеотидов или 21-23 пары нуклеотидов.

В одном варианте осуществления, каждая цепь независимо имеет длину не более 30 нуклеотидов.

В одном варианте осуществления, смысловая цепь имеет длину 21 нуклеотид, а антисмысловая цепь имеет длину 23 нуклеотида.

Область комплементарности может иметь длину, по меньшей мере, 17 нуклеотидов; длину от 19 до 23 нуклеотидов; или длину 19 нуклеотидов.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, одна цепь содержит 3' липкий конец, по меньшей мере, из 1 нуклеотида. В другом варианте осуществления, по меньшей мере, одна цепь содержит 3' липкий конец, по меньшей мере, из 2 нуклеотидов.

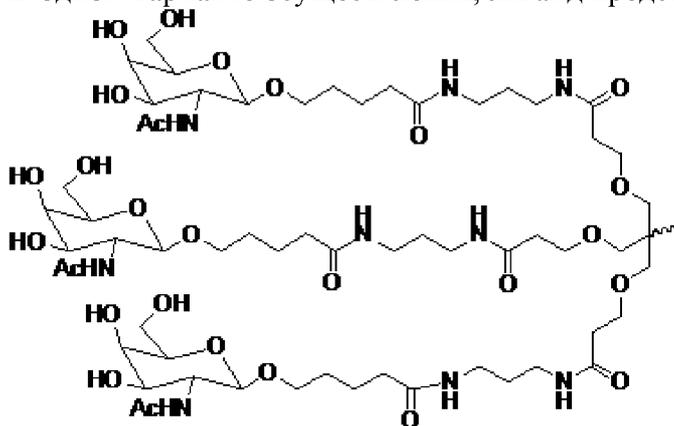
В одном варианте осуществления, агент дцРНК дополнительно содержит лиганд.

В одном варианте осуществления, лиганд конъюгирован с 3' концом смысловой цепи агента дцРНК.

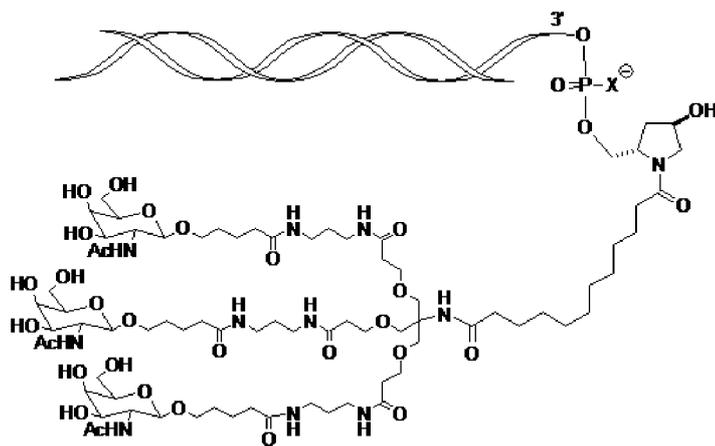
В одном варианте осуществления, лиганд представляет собой производное N-ацетилгалактозамина (GalNAc).

В одном варианте осуществления, лиганд представляет собой одно или несколько производных GalNAc, присоединенных через одновалентный, двухвалентный или трехвалентный разветвленный линкер.

В одном варианте осуществления, лиганд представляет собой



В одном варианте осуществления, агент дцРНК конъюгирован с лигандом, как показано на следующей схеме.



и где X представляет собой O или S.

В одном варианте осуществления, X представляет собой O.

В одном варианте осуществления, агент дцРНК дополнительно содержит, по меньшей мере, одну фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь.

В одном варианте осуществления, фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 3' конце одной цепи, *например*, антисмысловой цепи или смысловой цепи.

В другом варианте осуществления, фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 5' конце одной цепи, *например*, антисмысловой цепи или смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится как на 5', так и на 3' конце одной цепи. В одном варианте осуществления, цепь представляет собой антисмысловую цепь.

В одном варианте осуществления, пара оснований в положении 1 5' конца антисмысловой нити дуплекса представляет собой пару оснований AU.

Настоящее изобретение также относится к клеткам, содержащим любой из агентов дцРНК по изобретению, и фармацевтическим композициям, содержащим любой из агентов дцРНК по изобретению.

Фармацевтическая композиция по изобретению может включать агент дцРНК в незабуферном растворе, *например*, в солевом растворе или воде, или фармацевтическая композиция по изобретению может включать агент дцРНК в буферном растворе, *например*, буферном растворе, содержащем ацетат, цитрат, проламин, карбонат или фосфат или любую их комбинацию; или фосфатно-солевым буфере (PBS).

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу ингибирования экспрессии гена компонента комплемента C3 в клетке, который включает контакт клетки с любой из дцРНК по изобретению или любой из фармацевтических композиций по изобретению, тем самым ингибируя экспрессию гена компонента комплемента C3 в клетке.

В одном варианте осуществления, клетка находится внутри субъекта, *например*, человека, *например*, субъекта, имеющего нарушение, связанное с компонентом комплемента C3, такое как нарушение, связанное с компонентом комплемента C3,

выбранное из группы, состоящей из болезни холодовых агглютининов (CAD), тепловой аутоиммунной гемолитической анемии и пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), волчаночного нефрита (LN), буллезного пемфигоида, пузырчатки, *например*, вульгарной пузырчатки (PV) и листовидной пузырчатки (PF), и гломеруллопатии С3.

В одном варианте осуществления, контакт клетки с агентом дцРНК ингибирует экспрессию компонента комплемента С3, по меньшей мере, на 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

В одном варианте осуществления, ингибирование экспрессии компонента комплемента С3 снижает уровень белка компонента комплемента С3 в сыворотке субъекта, по меньшей мере, на 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего заболеванием, для которого было бы полезно снижение экспрессии компонента комплемента С3. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества любой из дцРНК по изобретению или любой фармацевтических композиций по изобретению, тем самым вылечивая субъекта, страдающего нарушением, для которого было бы полезно снижение экспрессии компонента комплемента С3.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу профилактики, по меньшей мере, одного симптома у субъекта, страдающего заболеванием, при котором было бы полезно снижение экспрессии компонента комплемента С3. Способ включает введение субъекту профилактически эффективного количества любой из дцРНК по изобретению или любой из фармацевтических композиций по изобретению, предотвращая, таким образом, по меньшей мере, один симптом у субъекта, страдающего нарушением, для которого было бы полезным снижение экспрессии компонента комплемента С3.

В одном варианте осуществления, нарушение представляет собой нарушение, связанное с компонентом комплемента С3, *например*, нарушение, связанное с компонентом комплемента С3, выбранное из группы, состоящей из болезни холодовых агглютининов (CAD), тепловой аутоиммунной гемолитической анемии и пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), волчаночного нефрита (LN), буллезного пемфигоида, пузырчатки, *например*, вульгарной пузырчатки (PV) и листовидной пузырчатки (PF), и гломеруллопатии С3.

В одном варианте осуществления, нарушение, связанное с компонентом комплемента С3, представляет собой болезнь холодовых агглютининов (CAD).

В одном варианте осуществления, субъектом является человек.

В одном варианте осуществления, введение агента субъекту вызывает уменьшение гемолиза и/или уменьшение накопления белка С3.

В одном варианте осуществления, агент дцРНК вводят субъекту в дозе от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг.

В одном варианте осуществления, агент дцРНК вводят субъекту подкожно.

В одном варианте осуществления, способы по изобретению включают дополнительное определение уровня компонента комплемента С3 в образцах субъекта.

В одном варианте осуществления, уровень компонента комплемента C3 в образцах субъекта представляет собой уровень белка компонента комплемента C3 в образцах крови или сыворотки.

В одном варианте осуществления, способы по изобретению дополнительно включают введение субъекту дополнительного терапевтического агента для лечения гемолиза.

Настоящее изобретение также представляет наборы, включающие любую из дцРНК по изобретению или любую из фармацевтических композиций по изобретению, и, необязательно, инструкции по применению.

### **Краткое описание чертежей**

На **Фигуре 1** схематически изображены три пути комплемента: альтернативный, классический и лектиновый.

На **Фигуре 2** представлен график, показывающий уровни мРНК C3 у мышей (n=3 в группе), которым подкожно вводят разовую дозу 2 мг/кг указанных дуплексов дцРНК, на 14 день после дозирования. Уровни мРНК C3 показаны относительно контрольных уровней, обнаруженных при лечении PBS.

На **Фигуре 3** представлен график, показывающий уровни мРНК C3 у мышей (n=3 в группе), которым подкожно вводят разовую дозу 2 мг/кг указанных дуплексов дцРНК, на 14 день после дозирования. Уровни мРНК C3 показаны относительно контрольных уровней, обнаруженных при лечении PBS.

На **Фигуре 4** представлен график, показывающий уровни мРНК C3 у мышей (n=3 в группе), которым подкожно вводят разовую дозу 2 мг/кг указанных дуплексов дцРНК, на 14 день после дозирования. Уровни мРНК C3 показаны относительно контрольных уровней, обнаруженных при лечении PBS.

На **Фигуре 5** представлена таблица, показывающая группы лечения *яванских макаков*, которым подкожно вводят разовую дозу 3 мг/кг или 25 мг/кг указанных дуплексов дцРНК.

На **Фигуре 6** представлен график, показывающий влияние подкожного введения разовой дозы 3 мг/кг или 25 мг/кг указанных дуплексов дцРНК на % уровней белка C3, остающихся нормализованными к среднему уровню белка C3 до введения дозы в сыворотке *яванских макаков*. Исходный уровень был скорректирован до дозы 1 дня для всех групп.

На **Фигуре 7** представлена таблица, показывающая группы лечения *яванских макаков*, которым подкожно вводят разовую дозу 3 мг/кг или 25 мг/кг указанных дуплексов дцРНК.

На **Фигуре 8** представлен график, показывающий влияние подкожного введения разовой дозы 3 мг/кг или 25 мг/кг указанных дуплексов дцРНК на % уровней белка C3, остающихся нормализованными к среднему уровню белка C3 до введения дозы в сыворотке *яванских макаков*.

На **Фигуре 9** представлена таблица, показывающая группы лечения и сроки введения и биопсии для *яванских макаков*, которым подкожно вводят разовую дозу 3 мг/кг,

9 мг/кг или 25 мг/кг, или многократную дозу 3 мг/кг (3×3) указанных дуплексов дцРНК.

На **Фигуре 10** представлен график, показывающий влияние подкожного введения разовой дозы 3 мг/кг или 25 мг/кг указанных дуплексов дцРНК на% уровней белка С3, остающихся нормализованными к среднему уровню белка С3 до введения дозы в сыворотке *яванских макаков*. Для группы 2, -6 день на графике соответствует -27 дню, а 1 день представляет собой день, в который вводят дуплекс.

### **Подробное описание изобретения**

Настоящее изобретение относится к композициям иРНК, которые воздействуют на опосредованное РНК-индуцированным комплексом сайленсинга (RISC) расщепление РНК транскриптов гена компонента комплемента С3. Ген может находиться внутри клетки, *например*, клетки субъекта, такого как человек. Использование этих иРНК делает возможным таргетную деградацию мРНК соответствующего гена (гена компонента комплемента С3) у млекопитающих.

мРНК по изобретению были разработаны для таргетирования гена компонента комплемента С3 человека, включая части гена, которые сохраняются в ортологах компонента комплемента С3 других видов млекопитающих. Не намереваясь ограничиваться теорией, считается, что комбинация или субкомбинация вышеуказанных свойств и конкретных сайтов-мишеней или конкретных модификаций этих иРНК придает иРНК по изобретению повышенную эффективность, стабильность, активность, долговечность и безопасность.

Соответственно, в настоящем изобретении предложены способы лечения и профилактики нарушений, связанных с компонентом комплемента С3, *например*, болезни холодовых агглютининов (CAD), тепловой аутоиммунной гемолитической анемии и пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), волчаночного нефрита (LN), буллезного пемфигоида, пузырчатки, *например*, обыкновенной пузырчатки (PV) и листовидной пузырчатки (PF), и гломеруллопатии С3, с использованием композиций иРНК, которые воздействуют на опосредованное РНК-индуцированным комплексом сайленсинга (RISC) расщепление РНК транскриптов гена компонента комплемента С3.

иРНК по изобретению включают цепь РНК (антисмысловую цепь), имеющую область длиной примерно до 30 нуклеотидов или меньше, *например*, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24, 20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 нуклеотида в длину, где эта область по существу комплементарна, по меньшей мере, части транскрипта мРНК гена компонента комплемента С3.

В некоторых вариантах осуществления, одна или обе цепи агентов двухцепочечной РНКи по изобретению имеют длину до 66 нуклеотидов, *например*, длину 36-66, 26-36, 25-36, 31-60, 22-43, 27-53 нуклеотида, с областью, по меньшей мере, из 19 непрерывных нуклеотидов, которая по существу комплементарна, по меньшей мере, части мРНК-транскрипта гена компонента комплемента С3. В некоторых вариантах осуществления, такие агенты иРНК имеют более длинные антисмысловые цепи, предпочтительно могут

включать вторую цепь РНК (смысловую цепь) длиной 20-60 нуклеотидов, где смысловая и антисмысловая цепи образуют дуплекс из 18-30 непрерывных нуклеотидов.

Применение иРНК по изобретению обеспечивает таргетную деградацию мРНК соответствующего гена (ген компонента комплемента С3) у млекопитающих. Используя анализы *in vitro* и *in vivo*, авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что иРНК, таргетирующие ген С3, могут эффективно опосредовать РНКи, приводя к значительному ингибированию экспрессии гена С3. Таким образом, способы и композиции, включающие эти иРНК, применимы для лечения субъекта, имеющего нарушение, связанное с компонентом комплемента С3, *например*, болезнь холодовых агглютининов (CAD), тепловую аутоиммунную гемолитическую анемию и пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), волчаночный нефрит (LN), буллезный пемфигоид, пузырчатку, *например*, вульгарную пузырчатку (PV) и листовидную пузырчатку (PF), и гломерулопатию С3.

Соответственно, в настоящем изобретении представлены способы и комбинированная терапия для лечения субъекта, страдающего нарушением, при котором было бы полезно ингибировать или снижать экспрессию гена С3, *например*, заболеванием, связанным с компонентом комплемента С3, таким как болезнь холодовых агглютининов (CAD), тепловая аутоиммунная гемолитическая анемия и пароксизмальная ночная гемоглобинурия (PNH), волчаночный нефрит (LN), буллезный пемфигоид, пузырчатка, *например*, обыкновенная пузырчатка (PV) и листовидная пузырчатка (PF), и гломерулопатия С3, с использованием композиций иРНК, которые влияют на опосредованное РНК-индуцированным комплексом сайленсинга (RISC) расщепление транскриптов РНК гена С3.

Настоящее изобретение также относится к способам профилактики, по меньшей мере, одного симптома у субъекта, страдающего нарушением, при котором было бы полезно ингибировать или снижать экспрессию гена С3, *например*, болезнью холодовых агглютининов (CAD), тепловой аутоиммунной гемолитической анемией и пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH), волчаночным нефритом (LN), буллезным пемфигоидом, пузырчаткой, *например*, обыкновенной пузырчаткой (PV) и листовидной пузырчаткой (PF), и гломерулопатией С3.

Например, у субъекта с болезнью холодовых агглютининов (CAD) способы по настоящему изобретению могут предотвращать, по меньшей мере, один симптом у субъекта, включая, *например*, гемолиз, отложение MAC и повреждение тканей, воспаление (*например*, хроническое воспаление); у субъекта, имеющего тепловую аутоиммунную гемолитическую анемию, способы по настоящему изобретению могут предотвращать, по меньшей мере, один симптом у субъекта, включая, *например*, гемолиз, воспаление (*например*, хроническое воспаление) и повреждение ткани MAC; у субъекта, имеющего пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), способы по настоящему изобретению могут предотвращать, по меньшей мере, один симптом у субъекта, включая, *например*, гемолиз, воспаление (*например*, хроническое воспаление), тромбоз и недостаточность

кроветворения; у субъекта, страдающего волчаночным нефритом (LN), способы по настоящему изобретению могут предотвращать, по меньшей мере, один симптом у субъекта, включая, *например*, воспаление (*например*, хроническое воспаление), гематурию, протеинурию, отек, гипертензию и почечную недостаточность; у субъекта, страдающего буллезным пемфигоидом, способы по настоящему изобретению могут предотвращать, по меньшей мере, один симптом у субъекта, включая, *например*, образование пузырей, воспаление (*например*, хроническое воспаление), отложение С3 и повреждение ткани МАС; у субъекта, страдающего пузырьчаткой, *например*, вульгарной пузырьчаткой (PV) и листовидной пузырьчаткой (PF), способы по настоящему изобретению могут предотвращать, по меньшей мере, один симптом у субъекта, включая, *например*, образование пузырей, воспаление (*например*, хроническое воспаление), отложение С3 и повреждение ткани МАС; и у субъекта, страдающего гломерулопатией С3, способы по настоящему изобретению могут предотвращать, по меньшей мере, один симптом у субъекта, включая, *например*, воспаление (*например*, хроническое воспаление), гематурию, протеинурию, отек, артериальную гипертензию и почечную недостаточность.

Следующее подробное описание описывает способы получения и применения композиций, содержащих иРНК, для ингибирования экспрессии гена компонента комплемента С3, а также композиции, применение и способы лечения субъектов, у которых было бы полезно ингибирование и/или снижение экспрессии гена компонента комплемента С3, *например*, субъектов, предрасположенных к нарушению, связанному с компонентом комплемента С3, или с диагнозом этого заболевания.

## **I. Определения**

Чтобы настоящее изобретение можно было легче понять, сначала определяются некоторые термины. Кроме того, следует отметить, что всякий раз, когда указывается значение или диапазон значений параметра, предполагается, что значения и диапазоны, промежуточные по отношению к указанным значениям, также являются частью настоящего изобретения.

Артикли «а» и «an» используются в настоящем документе для обозначения одного или более чем одного (*т. е.*, по меньшей мере, одного) грамматического объекта артикля. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента, *например*, множество элементов.

Термин «включая» используется в настоящем документе для обозначения, и используется взаимозаменяемо с фразой «включая, но не ограничиваясь ими».

Термин «или» используется в настоящем документе для обозначения, и используется взаимозаменяемо с термином «и/или», если в контексте явно не указано иное. Например, «смысловая цепь или антисмысловая цепь» понимается как «смысловая цепь или антисмысловая цепь или смысловая цепь и антисмысловая цепь».

Термин «примерно» используется в настоящем документе для обозначения в пределах типовых диапазонов допусков в данной области техники. Например, «примерно» можно понимать как примерно 2 стандартных отклонений от среднего значения. В

некоторых вариантах осуществления, примерно означает  $\pm 10\%$ . Например, примерно означает  $\pm 5\%$ . Когда примерно присутствует перед рядом чисел или диапазоном, подразумевается, что «примерно» может изменить каждое из чисел в ряду или диапазоне.

Под термином «по меньшей мере» перед числом или рядом чисел понимается число, стоящее рядом с термином «по меньшей мере», и все последующие числа или целые числа, которые могут быть включены логически, как ясно из контекста. Например, число нуклеотидов в молекуле нуклеиновой кислоты должно быть целым числом. Например, «по меньшей мере, 19 нуклеотидов в молекуле нуклеиновой кислоты из 21 нуклеотида» означает, что указанным свойством обладают 19, 20 или 21 нуклеотидов. Когда «по меньшей мере» стоит перед рядом чисел или диапазоном, подразумевается, что «по меньшей мере» может модифицировать каждое из чисел в ряду или диапазоне.

В данном контексте под «не более чем» или «менее чем» понимается значение, примыкающее к фразе, и логические меньшие значения или целые числа, как логично следует из контекста, до нуля. Например, дуплекс с липким концом из «не более 2 нуклеотидов» имеет липкий конец из 2, 1 или 0 нуклеотидов. Когда «не более чем» присутствует перед рядом чисел или диапазоном, подразумевается, что «не более чем» может модифицировать каждое из чисел в ряду или диапазоне. Используемый в настоящем документе диапазон включает как верхний, так и нижний пределы.

В случае конфликта между последовательностью и ее указанным сайтом в транскрипте или другой последовательности, приоритет имеет нуклеотидная последовательность, указанная в описании.

Используемый в настоящем документе термин «компонент комплемента 3», используемый взаимозаменяемо с термином «С3», относится к хорошо известному гену и полипептиду, также известному в данной области как ARMD9, анафилатоксин С3а, ASP, компонент комплемента С3а, С3а, компонент комплемента С3b, С3b, препро-С3, продукт стимулированного ацилированием расщепления белка, CPAMD1, комплемент С3, С3 и белок 1, содержащий PZP-подобный альфа-2-макроглобулиновый домен, компонент комплемента С3 и AHUS5. Термин «С3» включает С3 человека, аминокислотная и нуклеотидная последовательности которого может быть найдена, например, в GenBank под № доступа NM\_000064.3 (GI:726965399; SEQ ID NO:1); С3 мыши, аминокислотная и нуклеотидная последовательности которого может быть найдена, например, в GenBank под № доступа NM\_009778.3 (GI:773669943; SEQ ID NO:2); и С3 крысы, аминокислотная и нуклеотидная последовательности которого может быть найдена, например, в GenBank под № доступа NM\_016994.2 (GI: 158138560; SEQ ID NO: 3).

Термин «С3» также включает С3 *Macaca fascicularis*, аминокислотная и нуклеотидная последовательности которого может быть найдена, например, в GenBank под № доступа XM\_005587719.2 (GI:982312947; SEQ ID NO:4) и в записи для гена ENSP00000245907 (locus=chr19:6921416:6963034) на веб-сайте проекта генома *Macaca* (<http://macaque.genomics.org.cn/page/species/index.jsp>).

Дополнительные примеры последовательностей мРНК С3 легко доступны с

использованием, *например*, GenBank, UniProt, OMIM и веб-сайта проекта генома Масаса.

Примеры нуклеотидных последовательностей С3 также можно найти в SEQ ID NO: 1-8. SEQ ID NO: 5-8 представляют собой последовательности, обратно комплементарные SEQ ID NO: 1-4, соответственно.

Дополнительная информация о С3 представлена, например, в базе данных NCBI Gene по адресу <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/718>.

Полное содержание каждого из вышеуказанных номеров доступа GenBank и номеров базы данных Gene включено в настоящий документ посредством ссылки на дату подачи настоящей заявки.

Термины «компонент комплемента С3» и «С3», используемые в настоящем документе, также относятся к встречающимся в природе вариациям последовательности ДНК гена С3. Были идентифицированы многочисленные вариации последовательности в гене С3, которые можно найти, например, в NCBI dbSNP и UniProt (см., *например*, [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp?LinkName=gene\\_snp&from\\_uid=718](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp?LinkName=gene_snp&from_uid=718), полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки на дату подачи настоящей заявки).

Используемый в настоящем документе термин «последовательность-мишень» относится к непрерывной части нуклеотидной последовательности молекулы мРНК, образованной во время транскрипции гена компонента комплемента С3, включая мРНК, являющуюся продуктом процессинга РНК продукта первичной транскрипции последовательности. Часть последовательности-мишень будет, по меньшей мере, достаточно длинной, чтобы служить субстратом для иРНК-направленного расщепления в или рядом с той частью нуклеотидной последовательности молекулы мРНК, образованной во время транскрипции гена компонента С3. В одном варианте осуществления, последовательность-мишень находится в кодирующей белок области компонента комплемента С3.

Последовательность-мишень может иметь длину примерно 19-36 нуклеотидов, *например*, предпочтительно, длину примерно 19-30 нуклеотидов. Например, последовательность-мишень может иметь длину примерно 19-30 нуклеотидов, длину 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24, 20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 нуклеотидов. Диапазоны и длины, промежуточные по отношению к указанным выше диапазонам и длинам, также рассматриваются как часть изобретения.

Используемый в настоящем документе термин «цепь, содержащая последовательность» относится к олигонуклеотиду, содержащему цепь нуклеотидов, которая описывается последовательностью, на которую ссылаются, с использованием стандартной номенклатуры нуклеотидов.

«G», «C», «A», «T» и «U» обычно обозначают нуклеотид, содержащий гуанин, цитозин, аденин, тимидин и урацил в качестве основания, соответственно. Однако должно быть понятно, что термин «рибонуклеотид» или «нуклеотид» может также относиться к

модифицированному нуклеотиду, как более подробно описано ниже, или к суррогатной замещающей группе (см., *например*, Таблицу 1). Специалисту в данной области техники хорошо известно, что гуанин, цитозин, аденин, и урацил могут быть заменены другими группами без существенного изменения свойств спаривания оснований олигонуклеотида, содержащего нуклеотид, несущий такую заменяющую группу. Например, без ограничения, нуклеотид, содержащий инозин в качестве его основания, может образовывать пару оснований с нуклеотидами, содержащими аденин, цитозин, или урацил. Следовательно, нуклеотиды, содержащие урацил, гуанин или аденин, могут быть заменены в нуклеотидных последовательностях двухцепочечной РНК, представленных в изобретении, нуклеотидом, содержащим, например, инозин. В другом примере, аденин и цитозин в любом месте олигонуклеотида можно заменить на гуанин и урацил, соответственно, с образованием пары оснований GU Wobble с мРНК-мишенью. Последовательности, содержащие такие заменяющие группы, подходят для композиций и способов, представленных в изобретении.

Термины «иРНК», «агент РНКи», «агент иРНК», «агент РНК интерференции», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, относятся к агенту, который содержит РНК, как этот термин определен в настоящем документе, и который опосредует таргетное расщепление РНК транскрипта *через* путь РНК-индуцированного комплекса сайленсинга (RISC). иРНК направляет сиквенс-специфичную деградацию мРНК посредством процесса, известного как РНК интерференция (RNAи). иРНК модулирует, *например*, ингибирует экспрессию гена компонента комплемента С3 в клетке, *например*, клетке внутри субъекта, такого как субъект-млекопитающее.

В одном варианте осуществления, агент РНК интерференции по изобретению включает одноцепочечную РНК, которая взаимодействует с последовательностью РНК-мишени, *например*, последовательностью мРНК-мишени компонента комплемента С3, чтобы направлять расщепление РНК-мишени. Не желая быть связанными теорией, считается, что длинная двухцепочечная РНК, введенная в клетки, расщепляется на киРНК эндонуклеазой типа III, известной как Dicer (Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15:485). Dicer, фермент, подобный рибонуклеазе-III, обрабатывает дцРНК в короткие интерферирующие РНК из 19-23 пар оснований с характерными 3' липкими концами из двух оснований (Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409:363). Затем киРНК включают в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC), где одна или несколько геликаз раскручивают дуплекс киРНК, позволяя комплементарной антисмысловой цепи направлять распознавание мишени (Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309). При связывании с соответствующей мРНК-мишенью, одна или несколько эндонуклеаз в RISC расщепляют мишень, вызывая сайленсинг (Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:188). Таким образом, в одном аспекте, изобретение относится к одноцепочечной РНК (миРНК), генерируемой внутри клетки и способствующей образованию комплекса RISC для сайленсинга гена-мишени, *т. е.* гена компонента комплемента С3. Соответственно, термин «миРНК» также используется в настоящем документе для обозначения иРНК, как описано выше.

В некоторых вариантах осуществления, агент РНК интерференции может

представлять собой одноцепочечную киРНК (оцРНКи), которую вводят в клетку или организм для ингибирования мРНК-мишени. Агенты одноцепочечной РНК-интерференции связываются с эндонуклеазой RISC, Argonaute 2, которая затем расщепляет мРНК-мишень. Одноцепочечные миРНК обычно состоят из 15-30 нуклеотидов и химически модифицированы. Конструирование и тестирование одноцепочечных миРНК описаны в патенте США № 8,101,348 и в Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150:883-894, полное содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Любая из антисмысловых нуклеотидных последовательностей, описанных в настоящем документе, может быть использована в виде одноцепочечной миРНК, как описано в настоящем документе, или химически модифицирована способами, описанными в Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150:883-894.

В некоторых вариантах осуществления, «иРНК» для применения в композициях, применениях и способах по изобретению представляет собой двухцепочечную РНК и называется в настоящем документе как «агент двухцепочечной РНК», «молекула двухцепочечной РНК (дцРНК)», «агент дцРНК» или «дцРНК». Термин «дцРНК» относится к комплексу молекул рибонуклеиновой кислоты, имеющих дуплексную структуру, включающую две анти-параллельные и по существу комплементарные цепи нуклеиновой кислоты, называемые имеющими «смысловые» и «антисмысловые» ориентации по отношению к РНК-мишени, *т. е.*, ген компонента комплемента С3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, двухцепочечная РНК (дцРНК) запускает деградацию РНК-мишени, *например*, мРНК, посредством пост-транскрипционного механизма сайленсинга генов, называемого в настоящем документе РНК интерференцией или РНКи.

Как правило, большинство нуклеотидов каждой цепи молекулы двухцепочечной РНК представляют собой рибонуклеотиды, но, как подробно описано в настоящем документе, каждая или обе цепи могут также включать один или несколько не рибонуклеотидов, *например*, дезоксирибонуклеотид или модифицированный нуклеотид. Кроме того, как используется в настоящем описании, «иРНК» может включать рибонуклеотиды с химическими модификациями; иРНК может включать существенные модификации нескольких нуклеотидов. Используемый в настоящем документе термин «модифицированный нуклеотид» относится к нуклеотиду, имеющему, независимо, модифицированную сахарную группу, модифицированную межнуклеотидную связь или модифицированное нуклеотидное основание, или любую их комбинацию. Таким образом, термин «модифицированный нуклеотид» включает замену, добавление или удаление, *например*, функциональной группы или атома, в межнуклеозидных связях, сахарных группах или нуклеотидных основаниях. Модификации, подходящие для использования в агентах по изобретению, включают все типы модификаций, описанных в настоящем документе или известных в данной области техники. Любые такие модификации, применяемые в молекуле типа киРНК, охватываются терминами «иРНК» или «агент РНКи» для целей настоящего описания и формулы изобретения.

Область дуплекса может иметь любую длину, которая обеспечивает специфическую

деградацию желаемой РНК-мишени посредством пути RISC, и может иметь длину примерно от 19 до 36 пар оснований, *например*, длину примерно 19-30 пар оснований, *например*, длину примерно 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 пар оснований, *например*, длину примерно 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24, 20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 пар оснований. Диапазоны и длины, промежуточные по отношению к указанным выше диапазонам и длинам, также считаются частью изобретения.

Две цепи, образующие дуплексную структуру, могут быть разными частями одной большей молекулы РНК, или они могут быть отдельными молекулами РНК. Если две цепи являются частью одной большей молекулы и, следовательно, связаны непрерывной цепью нуклеотидов между 3' концом одной цепи и 5' концом соответствующей другой цепи, образующих дуплексную структуру, соединительная цепь РНК называется «шпилечной петлей». Шпилечная петля может содержать, по меньшей мере, один неспаренный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления, шпилечная петля может содержать, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 23 или более неспаренных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, шпилечная петля может состоять из 10 или менее нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, шпилечная петля может состоять из 8 или менее неспаренных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, шпилечная петля может состоять из 4-10 неспаренных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, шпилечная петля может содержать 4-8 нуклеотидов.

Если две по существу комплементарные цепи дцРНК содержатся в двух отдельных молекулах РНК, эти молекулы не обязательно, но могут быть ковалентно связаны. Если две цепи соединены ковалентно средствами, отличными от непрерывной цепи нуклеотидов между 3' концом одной цепи и 5' концом соответствующей другой цепи, образующих дуплексную структуру, соединительная структура называется «линкером». Цепи РНК могут иметь одинаковое или разное количество нуклеотидов. Максимальное количество пар оснований представляет собой количество нуклеотидов в самой короткой цепи дцРНК за вычетом любых липких концов, присутствующих в дуплексе. Помимо структуры дуплекса, РНКи может содержать один или несколько нуклеотидных липких концов.

В некоторых вариантах осуществления, агент иРНК по изобретению представляет собой дцРНК, каждая цепь которой содержит 19-23 нуклеотида, которая взаимодействует с последовательностью РНК-мишени, *например*, с геном компонента комплемента С3, для прямого расщепления РНК-мишени.

В некоторых вариантах осуществления, иРНК по изобретению представляет собой дцРНК из 24-30 нуклеотидов, которая взаимодействует с последовательностью РНК-мишени, *например*, с компонента комплемента С3 РНК-мишени, для направления расщепления РНК-мишени.

Используемый в настоящем документе термин «нуклеотидный липкий конец» относится, по меньшей мере, к одному неспаренному нуклеотиду, выступающему из

дуплексной структуры двухцепочечной иРНК. Например, когда 3' конец одной цепи дцРНК выходит за пределы 5' конца другой цепи, или *наоборот*, имеется нуклеотидный липкий конец. дцРНК может содержать липкий конец, по меньшей мере, из одного нуклеотида; альтернативно, липкий конец может содержать, по меньшей мере, два нуклеотида, по меньшей мере, три нуклеотида, по меньшей мере, четыре нуклеотида, по меньшей мере, пять нуклеотидов или более. Нуклеотидный липкий конец может содержать или состоять из аналога нуклеотида/нуклеозида, включая дезоксинуклеотид/нуклеозид. Липкие концы могут находиться на смысловой цепи, антисмысловой цепи или любой их комбинации. Кроме того, нуклеотиды липкого конца могут присутствовать на 5' конце, 3' конце или на обоих концах либо антисмысловой, либо смысловой цепи дцРНК.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь дцРНК имеет 1-10 нуклеотидов, *например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов, являющихся липкими концами на 3' конце или 5' конце. В некоторых вариантах осуществления, липкий конец на смысловой цепи или на антисмысловой цепи, или на обеих, может иметь увеличенную длину более 10 нуклеотидов, *например* длину, 1-30 нуклеотидов, 2-30 нуклеотидов, 10-30 нуклеотидов, 10-25 нуклеотидов, 10-20 нуклеотидов или 10-15 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, удлиненный липкий конец находится на смысловой цепи дуплекса. В некоторых вариантах осуществления, удлиненный липкий конец находится на 3' конце смысловой цепи дуплекса. В некоторых вариантах осуществления, удлиненный липкий конец находится на 5' конце смысловой цепи дуплекса. В некоторых вариантах осуществления, удлиненный липкий конец находится на антисмысловой цепи дуплекса. В некоторых вариантах осуществления, удлиненный липкий конец находится на 3' конце антисмысловой цепи дуплекса. В некоторых вариантах осуществления, удлиненный липкий конец находится на 5' конце антисмысловой цепи дуплекса. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько нуклеотидов в удлиненном липком конце заменены нуклеозидтиофосфатом. В некоторых вариантах осуществления, липкий конец включает самокомплементарную часть, так что липкий конец способен образовывать шпильчатую структуру, стабильную в физиологических условиях.

Термин «тупой» или «тупой конец» означает отсутствие неспаренных нуклеотидов на этом конце двухцепочечного РНК-агента, *т. е.* отсутствие нуклеотидного липкого конца. Двухцепочечный РНК-агент с «тупым концом» является двухцепочечным по всей своей длине, *т. е.* нуклеотидные липкие концы отсутствуют на обоих концах молекулы. Агенты РНКи по изобретению включают агенты РНКи без нуклеотидных липких концов на одном конце (*т. е.* агенты с одним липким и одним тупым концами) или без нуклеотидных липких концов на обоих концах. Наиболее часто, такая молекула будет двухцепочечной по всей своей длине.

Термин «антисмысловая цепь» или «направляющая цепь» относится к цепи иРНК, *например*, дцРНК, которая включает область, которая по существу комплементарна последовательности-мишени, *например*, мРНК компонента комплемента С3.

Используемый в настоящем документе термин «область комплементарности»

относится к области на антисмысловой цепи, которая по существу комплементарна последовательности, например, последовательности-мишени, *например*, нуклеотидной последовательности компонента комплемента С3, как определено в настоящем документе. Если область комплементарности не полностью комплементарна последовательности-мишени, ошибочные спаривания могут быть во внутренних или концевых областях молекулы. Как правило, наиболее допустимые ошибочные спаривания находятся в концевых областях, *например*, в пределах 5, 4 или 3 нуклеотидов от 5' или 3' конца иРНК. В некоторых вариантах осуществления, двухцепочечный РНК агент по изобретению включает ошибочное спаривание нуклеотидов в антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь двухцепочечного РНК агента по изобретению содержит не более 4 ошибочных спариваний с мРНК-мишенью, *например*, антисмысловая цепь содержит 4, 3, 2, 1 или 0 ошибочных спариваний с мРНК-мишенью. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь двухцепочечного РНК-агента по изобретению содержит не более 4 ошибочных спариваний со смысловой цепью, *например*, антисмысловая цепь содержит 4, 3, 2, 1 или 0 ошибочных спариваний со смысловой цепью. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь двухцепочечного РНК агента по изобретению содержит не более 4 ошибочных спариваний с антисмысловой цепью, *например*, смысловая цепь содержит 4, 3, 2, 1 или 0 ошибочных спариваний с антисмысловой цепью. В некоторых вариантах осуществления, ошибочное спаривание нуклеотидов находится, например, в пределах 5, 4 и 3 нуклеотидов от 3' конца иРНК. В другом варианте осуществления, ошибочное спаривание нуклеотидов находится, например, на 3'-концевом нуклеотиде агента иРНК. В некоторых вариантах осуществления, ошибочные спаривания находятся не в затравочной области.

Таким образом, агент РНКи, описанный в настоящем документе, может содержать одно или несколько ошибочных спариваний с последовательностью-мишенью. В одном варианте осуществления, агент РНКи, описанный в настоящем документе, содержит не более 3 ошибочных спариваний (*т.е.* 3, 2, 1 или 0 ошибочных спариваний). В одном варианте осуществления, агент РНКи, описанный в настоящем документе, содержит не более 2 ошибочных спариваний. В одном варианте осуществления, агент РНКи, описанный в настоящем документе, содержит не более 1 ошибочного спаривания. В одном варианте осуществления, агент РНКи, описанный в настоящем документе, содержит 0 ошибочных спариваний. В некоторых вариантах осуществления, если антисмысловая цепь агента РНКи содержит ошибочные спаривания с последовательностью-мишенью, ошибочное спаривание может быть необязательно ограничено последними 5 нуклеотидами либо с 5', либо с 3' конца области комплементарности. Например, в таких вариантах осуществления, для агента РНКи из 23 нуклеотидов, цепь, которая комплементарна области гена С3, как правило, не содержит каких-либо ошибочных спариваний в пределах центральных 13 нуклеотидов. Способы, описанные в настоящем документе, или способы, известные в данной области техники, могут быть использованы для определения того, эффективен ли агент РНКи, содержащий ошибочное спаривание с последовательностью-мишенью, для

ингибирования экспрессии гена С3. Рассмотрение эффективности агентов РНКи с ошибочными спариваниями при ингибировании экспрессии гена С3 является важным, особенно если известно, что конкретная область комплементарности в гене С3 имеет вариацию в полиморфной последовательности в пределах популяции.

Термин «смысловая цепь» или «сопровождающая цепь», используемый в настоящем документе, относится к цепи иРНК, которая включает область, по существу комплементарную области антисмысловой цепи, как этот термин определен в настоящем документе.

Используемое в настоящем документе выражение «по существу все нуклеотиды модифицированы» означает в большей степени, но не полностью модифицированные, и может включать не более 5, 4, 3, 2 или 1 не модифицированного нуклеотида.

Используемый в настоящем документе термин «область расщепления» относится к области, расположенной непосредственно рядом с сайтом расщепления. Сайт расщепления представляет собой сайт на мишени, на котором происходит расщепление. В некоторых вариантах осуществления, область расщепления содержит три основания на любом конце, и непосредственно рядом, с сайтом расщепления. В некоторых вариантах осуществления, область расщепления содержит два основания на каждом конце и непосредственно рядом с сайтом расщепления. В некоторых вариантах осуществления, сайт расщепления конкретно находится на сайте, связанном с нуклеотидами 10 и 11 антисмысловой цепи, и область расщепления содержит нуклеотиды 11, 12 и 13.

Используемый в настоящем документе, и если не указано иное, термин «комплементарная» при использовании для описания первой нуклеотидной последовательности по отношению ко второй нуклеотидной последовательности, относится к способности олигонуклеотида или полинуклеотида, содержащего первую нуклеотидную последовательность, гибридизоваться и образовывать дуплексную структуру при определенных условиях с олигонуклеотидом или полинуклеотидом, содержащим вторую нуклеотидную последовательность, как будет понятно специалисту в данной области техники. Такие условия, например, могут быть жесткими условиями, где жесткие условия могут включать: 400 мМ NaCl, 40 мМ PIPES pH 6,4, 1 мМ ЭДТК, 50°C или 70°C в течение 12-16 часов с последующей промывкой (см., *например*, “Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook, *et al.* (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press). Могут применяться другие условия, такие как физиологически значимые условия, которые могут встречаться внутри организма. Специалист в данной области техники сможет определить набор условий, наиболее подходящих для тестирования комплементарности двух последовательностей в соответствии с конечным применением гибридизованных нуклеотидов.

Комплементарные последовательности в иРНК, *например*, в дцРНК, как описано в настоящем документе, включают спаривание оснований олигонуклеотида или полинуклеотида, содержащего первую нуклеотидную последовательность, с олигонуклеотидом или полинуклеотидом, содержащим вторую нуклеотидную

последовательность, по всей длине одной или обеих нуклеотидных последовательностей. Такие последовательности могут быть названы в настоящем документе как «полностью комплементарные» по отношению друг к другу. Однако, если первая последовательность названа в настоящем документе «по существу комплементарной» по отношению ко второй последовательности, две последовательности могут быть полностью комплементарными, или они могут образовывать одну или несколько, но обычно не более 5, 4, 3 или 2 ошибочно спаренных пар оснований при гибридизации для дуплекса до 30 пар оснований, сохраняя способность к гибридизации в условиях, наиболее подходящих для их конечного применения, *например*, при ингибировании экспрессии генов *через* путь RISC. Однако, когда два олигонуклеотида сконструированы для образования, при гибридизации, одной или нескольких одноцепочечных липких концов, такие липкие концы не должны рассматриваться как ошибочные спаривания в отношении определения комплементарности. Например, дцРНК, содержащая один олигонуклеотид длиной 21 нуклеотида и другой олигонуклеотид длиной 23 нуклеотида, где более длинный олигонуклеотид содержит последовательность из 21 нуклеотида, которая полностью комплементарна более короткому олигонуклеотиду, все еще может называться «полностью комплементарной» для целей, описанных в настоящем документе.

«Комплементарные» последовательности, используемые в настоящем документе, могут также включать или полностью образовываться из пар оснований не Watson-Crick, или пар оснований, образованных из не существующих в природе и модифицированных нуклеотидов, в той мере, в какой удовлетворяются вышеприведенные требования в отношении их способности к гибридизации. Такие пары оснований не Watson-Crick включают, но не ограничены ими, пары оснований G:U Wobble или Hoogsteen.

Термины «комплементарный», «полностью комплементарный» и «по существу комплементарный» в настоящем документе могут использоваться в отношении спаривания оснований между смысловой цепью и антисмысловой цепью дцРНК или между антисмысловой цепью двухцепочечного РНК агента и последовательностью-мишенью, как будет понятно из контекста их использования.

Используемый в настоящем документе полинуклеотид, который «по существу комплементарен, по меньшей мере, части» матричной РНК (мРНК), относится к полинуклеотиду, который по существу комплементарен непрерывной части представляющей интерес мРНК (*например*, мРНК, кодирующей ген компонента комплемента С3). Например, полинуклеотид комплементарен, по меньшей мере, части мРНК компонента комплемента С3, если последовательность по существу комплементарна непрерывной части мРНК, кодирующей ген компонента комплемента С3.

Следовательно, в некоторых вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, полностью комплементарны последовательности-мишени компонента комплемента С3. В других вариантах осуществления, описанные в настоящем документе антисмысловые полинуклеотиды по существу комплементарны последовательности-мишени компонента комплемента С3 и

содержат непрерывную нуклеотидную последовательность, которая, по меньшей мере, на 80% комплементарна по всей своей длине эквивалентной области нуклеотидной последовательности любой из SEQ ID NO: 1-4, или фрагменту любой из SEQ ID NO: 1-4, например, комплементарна на примерно 85%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99%.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, по существу комплементарны фрагменту последовательности-мишени компонента комплемента С3 и содержат непрерывную нуклеотидную последовательность, которая, по меньшей мере, на 80% комплементарна по всей своей длине фрагменту SEQ ID NO: 1, выбранному из группы нуклеотидов 475-497, 487-509, 490-512, 491-513, 705-727, 809-831, 813-835, 1147-1169, 1437-1459, 1439-1461, 1447-1469, 2596-2618, 2634-2656, 3012-3034, 3334-3356, 3611-3633, 3614-3636, 3622-3655, 3809-3831, 3846-3868, 3847-3869, 3920-3942, 4047-4069, 4061-4083, 4156-4178, 4157-4177, 4162-4184, 4178-4200, 4226-4248, 4369-4391, 4392-4414, 4521-4543, 4522-4544, 4523-4545, 5012-5034 SEQ ID NO: 1, например, комплементарна на примерно 85%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99%.

В других вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, по существу комплементарны фрагменту последовательности-мишени компонента комплемента С3 и содержат непрерывную нуклеотидную последовательность, которая, по меньшей мере, на 80% комплементарна по всей своей длине фрагменту SEQ ID NO: 1, выбранному из группы нуклеотидов 705-727, 809-831 или 2634-2656 SEQ ID NO: 1, например, комплементарна на примерно 85%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99%. В одном варианте осуществления, антисмысловые полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, по существу комплементарны фрагменту последовательности-мишени компонента комплемента С3 и содержат непрерывную нуклеотидную последовательность, которая, по меньшей мере, на 80% комплементарна по всей своей длине фрагменту SEQ ID NO: 1 из нуклеотидов 2634-2656, например, комплементарна на примерно 85%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99%.

В других вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, по существу комплементарны последовательности-мишени С3 и содержат непрерывную нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере, примерно на 80% комплементарна по всей своей длине любой из нуклеотидных последовательностей смысловой цепи в любой из Таблиц 2-7, 15, 18, 20-23, 30 и 31, или фрагменту любой из нуклеотидных последовательностей смысловой цепи в любой из Таблиц 2-7, 15, 18, 20-23, 30, и 31, например, комплементарна на примерно 85%, примерно

90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99% или 100%.

В одном варианте осуществления, агент РНКи по настоящему изобретению включает смысловую цепь, которая по существу комплементарна антисмысловому полинуклеотиду, который, в свою очередь, является таким же, как последовательность-мишень СЗ, и где полинуклеотид смысловой цепи содержит непрерывную нуклеотидную последовательность, которая находится на, по меньшей мере, примерно 80% комплементарна по всей своей длине эквивалентной области нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 5-8 или фрагменту любой из SEQ ID NO: 5-8, например, комплементарна на примерно 85%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99% или 100%.

В некоторых вариантах осуществления, иРНК по изобретению включает смысловую цепь, которая по существу комплементарна антисмысловому полинуклеотиду, который, в свою очередь, комплементарен последовательности-мишени компонента комплемента СЗ, и где полинуклеотид смысловой цепи содержит непрерывную нуклеотидную последовательность, которая на, по меньшей мере, примерно 80% комплементарна по всей своей длине любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи в любой из Таблиц 2-7, 15, 18, 20-23, 30 и 31, или фрагменту любой из последовательностей нуклеотидов антисмысловой цепи в любой из Таблиц 2-7, 15, 18, 20-23, 30 и 31, например, комплементарна на примерно 85%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99% или 100%.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи выбраны из любого из дуплексов AD-565541.2, AD-564742, AD-567304, AD-568978, AD-569164, AD-569272.2, AD-569765.2, AD-564730.2, AD-567315, AD-564745.2, AD-571715.2, AD-570714, AD-571826, AD-572041.2, AD-572039.2, AD-572387, AD-568586.2, AD-566837.2, AD-566444.2, AD-567700.2, AD-567814.2, AD-568003.2, AD-569164.2, AD-569763.2, AD-565281.2, AD-571539.2, AD-572389.2, AD-567315.2, AD-571752.2, AD-568026.2, AD-571298, AD-572110.2, AD-572062.2, AD-572388.2, AD-572040.2, AD-567713.2, AD-567521.2, AD-567066.2, AD-1181519, AD-569268 или AD-570714.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи выбраны из любого из дуплексов AD-1181519, AD-569268 или AD-570714. В одном варианте осуществления, дуплекс представляет собой AD-570714.

Как правило, «иРНК» включает рибонуклеотиды с химическими модификациями. Такие модификации могут включать все типы модификаций, описанные в настоящем документе или известные в данной области техники. Любые такие модификации, используемые в молекуле дцРНК, охватываются термином «иРНК» для целей настоящей спецификации и формулы изобретения.

В одном из аспектов изобретения, агент для применения в способах и композициях

по изобретению представляет собой молекулу одноцепочечного антисмыслового олигонуклеотида, которая ингибирует мРНК-мишень *посредством* механизма антисмыслового ингибирования. Молекула одноцепочечного антисмыслового олигонуклеотида комплементарна последовательности мРНК-мишени. Одноцепочечные антисмысловые олигонуклеотиды могут ингибировать трансляцию стехиометрическим образом за счет спаривания оснований с мРНК и физического блокирования механизма трансляции, см. Dias, N. *et al.*, (2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355. Молекула одноцепочечного антисмыслового олигонуклеотида может иметь длину от примерно 14 до примерно 30 нуклеотидов и иметь последовательность, комплементарную последовательности-мишени. Например, молекула одноцепочечного антисмыслового олигонуклеотида может содержать последовательность, которая составляет, по меньшей мере, примерно 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более непрерывных нуклеотидов из любой из описанных в настоящем документе антисмысловых последовательностей.

Фраза «контакт клетки с иРНК», такой как дцРНК, используемая в настоящем документе, включает контакт клетки любым возможным способом. Контакт клетки с иРНК включает контакт клетки *in vitro* с иРНК или контакт клетки *in vivo* с иРНК. Контакт может осуществляться прямо или косвенно. Так, например, иРНК может быть подвергнута физическому контакту с клеткой индивидуумом, выполняющим способ, или, альтернативно, иРНК может быть помещена в ситуацию, которая позволит или вызовет последующий контакт с клеткой.

Контакт с клеткой *in vitro* можно осуществить, например, путем инкубации клетки с иРНК. Контакт с клеткой *in vivo* можно осуществить, например, путем инъекции иРНК в или рядом с тканью, где расположена клетка, или путем инъекции иРНК в другую область, *например*, кровотока или подкожное пространство, так что агент впоследствии достигнет ткани, где расположена клетка, с которой необходимо вступить в контакт. Например, иРНК может содержать или быть связанной с лигандом, *например*, GalNAc, который направляет иРНК к представляющему интерес сайту, *например*, печени. Также возможны комбинации способов контакта *in vitro* и *in vivo*. Например, клетка также может контактировать *in vitro* с иРНК и впоследствии быть трансплантирована субъекту.

В некоторых вариантах осуществления, контакт клетки с иРНК включает «введение» или «доставку иРНК в клетку» путем облегчения или осуществления захвата или абсорбции в клетку. Абсорбция или захват иРНК может происходить через самостоятельную диффузию или активные клеточные процессы, или с помощью вспомогательных агентов или устройств. Введение иРНК в клетку может осуществляться *in vitro* или *in vivo*. Например, для введения *in vivo* иРНК можно инъецировать в участок ткани или вводить системно. Введение *in vitro* в клетку включает способы, известные в данной области техники, такие как электропорация и липофекция. Дополнительные подходы описаны ниже или известны в данной области техники.

Термин «липидная наночастица» или «LNP» представляет собой везикулу, содержащую липидный слой, инкапсулирующий фармацевтически активную молекулу,

такую как молекула нуклеиновой кислоты, *например*, иРНК или плазида, с которой транскрибируется иРНК. LNP описаны, *например*, в патентах США №№ 6,858,225, 6,815,432, 8,158,601 и 8,058,069, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Используемый в настоящем документе термин «субъект» представляет собой животное, такое как млекопитающее, включая примата (например, человека, примата, отличного от человека, *например*, обезьяну и шимпанзе), не примата (например, корову, свинью, лошадь, козу, кролика, овцу, хомяка, морскую свинку, кошку, собаку, крысу или мышь) или птицу, экспрессирующее ген-мишень эндогенно или гетерологично. В одном варианте осуществления, субъект представляет собой человека, например, человека, которого лечат или оценивают на наличие заболевания или нарушения, при котором может помочь снижение экспрессии компонента комплемента C3; человека с риском заболевания или нарушения, при котором может быть полезно снижение экспрессии C3; человека, страдающего заболеванием или нарушением, при котором может помочь снижение экспрессии компонента комплемента C3; или человека, проходящего лечение заболевания или нарушения, при котором может помочь снижение экспрессии компонента комплемента C3, как описано в настоящем документе. В других вариантах осуществления, субъект представляет собой человека мужского пола. В одном варианте осуществления, субъектом является взрослый субъект. В другом варианте осуществления, субъектом является педиатрический субъект.

Используемые в настоящем документе термины «лечение» или «лечение» относятся к полезному или желаемому результату, такому как уменьшение, по меньшей мере, одного признака или симптома нарушения, связанного с компонентом комплемента C3, *например*, гемолиза у субъекта. Лечение также включает уменьшение одного или нескольких признаков или симптомов, связанных с экспрессией нежелательного компонента комплемента C3, *например*, гемолиза; уменьшение степени активации или стабилизации нежелательного компонента комплемента C3; облегчение или временное ослабление активации или стабилизации нежелательного компонента комплемента C3. «Лечение» может также означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения.

Термин "более низкий" в контексте уровня экспрессии гена компонента комплемента C3 или продуцирования белка компонента комплемента C3 у субъекта, или маркера или симптома заболевания, относится к статистически значимому снижению такого уровня. Снижение может составлять, *например*, не менее 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% или быть ниже уровня обнаружения для способа обнаружения в соответствующей клетке или ткани, *например*, клетке печени, или другом образце от субъекта, *например*, крови или полученной из нее сыворотке, моче.

Используемый в настоящем документе термин «профилактика» или «предотвращение», когда он используется в отношении заболевания или нарушения, при которых может помочь снижение экспрессии гена компонента комплемента C3 или

продуцирования белка компонента комплемента С3, *например*, у субъекта восприимчивого к нарушению, связанному с компонентом комплемента С3 вследствие, *например*, старения, генетических факторов, гормональных изменений, диеты и малоподвижного образа жизни. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой, *например*, симптом нежелательной активации или стабилизации С3, такой как гемоллиз. Вероятность развития, *например*, гемоллиза снижается, например, когда у индивидуума, имеющего один или несколько факторов риска гемоллиза, либо не развивается гемоллиз, либо гемоллиз развивается с меньшей степенью тяжести по сравнению с популяцией, имеющей те же факторы риска и не получающей лечение, как описано в настоящем документе. Неспособность к развитию нарушения, связанного с компонентом комплемента С3, *например*, гемоллиза, или задержка времени развития гемоллиза на месяцы или годы считается эффективной профилактикой. Для профилактики может потребоваться введение более одной дозы агента иРНК.

Используемый в настоящем документе термин «заболевание, связанное с компонентом комплемента С3» или «заболевание, связанное с С3» представляет собой заболевание или нарушение, при котором может помочь снижение экспрессии компонента комплемента С3. Неограничивающие примеры заболеваний, связанных с компонентом комплемента С3, включают болезнь холодовых агглютининов (CAD), тепловую аутоиммунную гемолитическую анемию и пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), волчаночный нефрит (LN), буллезный пемфигоид, пузырчатку, *например*, обыкновенную пузырчатку (PV) и листовидную пузырчатку (PF), и гломерулопатию С3.

«Терапевтически эффективное количество» или «профилактически эффективное количество» также включает количество агента РНКи, которое оказывает желаемый эффект при разумном соотношении польза/риск, применимом к любому лечению. иРНК, используемая в способах по настоящему изобретению, может быть введена в количестве, достаточном для получения разумного соотношения польза/риск, применимого к такому лечению.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций или дозированных форм, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соответствующих разумному соотношению польза/риск.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель», используемая в настоящем документе, означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, вспомогательное средство (*например*, смазывающий агент, тальк, стеарат магния, кальция или цинка, или стербиновая кислота), или инкапсулирующий растворитель материал, участвующий в переносе или транспортировке рассматриваемого соединения из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том

смысле, что он совместим с другими ингредиентами препарата и не вреден для субъекта, которого лечат. Такие носители известны в данной области техники. Фармацевтически приемлемые носители включают носители для введения путем инъекции.

Используемый в настоящем документе термин «образец» включает набор аналогичных жидкостей, клеток или тканей, выделенных у субъекта, а также жидкостей, клеток или тканей, присутствующих в организме субъекта. Примеры биологических жидкостей включают кровь, сыворотку и серозные жидкости, плазму, спинномозговую жидкость, глазные жидкости, лимфу, мочу, слюну и подобные. Образцы тканей могут включать образцы тканей, органов или локализованных областей. Например, образцы могут быть получены из определенных органов, частей органов или жидкостей или клеток в этих органах. В некоторых вариантах осуществления, образцы могут быть получены из печени (*например*, цельной печени или определенных сегментов печени или определенных типов клеток в печени, таких как, *например*, гепатоциты). В некоторых вариантах осуществления, «образец, полученный от субъекта» относится к моче, полученной от субъекта. «Образец, полученный от субъекта» может относиться к крови или полученной из крови сыворотке или плазме субъекта.

## **II. иРНК по изобретению**

Настоящее изобретение относится к иРНК, которые ингибируют экспрессию гена компонента комплемента С3. В предпочтительных вариантах осуществления, иРНК включает молекулы двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии гена компонента комплемента С3 в клетке, такой как клетка субъекта, *например*, млекопитающего, такого как человек, предрасположенного к развитию нарушения, связанного с компонентом комплемента С3, *например*, гемолиза. Агент дцРНКи включает антисмысловую цепь, имеющую область комплементарности, которая комплементарна, по меньшей мере, части мРНК, образующейся при экспрессии гена компонента комплемента С3. Область комплементарности имеет длину примерно 19-30 нуклеотидов (*например*, длину примерно 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, или 19 нуклеотидов). При контакте с клеткой, экспрессирующей ген компонента комплемента С3, иРНК ингибирует экспрессию гена компонента комплемента С3 (*например*, гена компонента комплемента С3 человека, примата, не примата или крысы) на, по меньшей мере, 50%, по данным, например, ПЦР или способа на основе разветвленной ДНК (рДНК), или способа на основе белка, такого как иммунофлуоресцентный анализ, с использованием, например, способов вестерн-блоттинга или проточной цитометрии. В предпочтительных вариантах осуществления, ингибирование экспрессии определяют с помощью способа кПЦР, представленного в примерах, особенно в примере 2, с использованием миРНК в концентрации 10 нМ в соответствующей клеточной линии организма, представленной в настоящем документе. В предпочтительных вариантах осуществления, ингибирование экспрессии *in vivo* определяют с помощью нокдауна гена человека у грызунов, экспрессирующих ген человека, *например*, у мыши или мыши, инфицированной ААV, экспрессирующей ген-мишень человека, *например*, при введении в виде разовой дозы,

*например*, в дозе 3 мг/кг при минимальной экспрессии РНК. Экспрессию РНК в печени определяют с использованием способов ПЦР, представленных в примере 2.

дцРНК включает две цепи РНК, которые являются комплементарными и гибридизуются с образованием дуплексной структуры в условиях, в которых будет использоваться дцРНК. Одна цепь дцРНК (антисмысловая цепь) включает область комплементарности, которая по существу комплементарна и, как правило, полностью комплементарна последовательности-мишени. Последовательность-мишень может быть получена из последовательности мРНК, образованной во время экспрессии гена компонента комплемента С3. Другая цепь (смысловая цепь) включает область, комплементарную антисмысловой цепи, так что две цепи гибридизуются и образуют дуплексную структуру при объединении в подходящих условиях. Как описано в другом месте настоящего документа, и как известно в данной области техники, комплементарные последовательности дцРНК также могут содержаться в виде самокомплементарных областей одной молекулы нуклеиновой кислоты, а не в виде отдельных олигонуклеотидов.

В общем, дуплексная структура имеет длину от 19 до 30 пар оснований. Аналогично, область комплементарности последовательности-мишени имеет длину от 19 до 30 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления, дцРНК имеет длину от примерно 19 до примерно 23 нуклеотидов или от примерно 25 до примерно 30 нуклеотидов. В целом, дцРНК является достаточно длинной, чтобы служить субстратом для фермента Dicer. Например, в данной области техники хорошо известно, что дцРНК длиннее примерно 21-23 нуклеотидов могут служить субстратами для Dicer. Как известно специалисту, область с данной области техники, область РНК, таргетируемая для расщепления, чаще всего является частью более крупной молекулы РНК, часто, молекулы мРНК. Там, где это уместно, «часть» мРНК-мишени представляет собой непрерывную последовательность мРНК-мишени достаточной длины, чтобы позволить ей быть субстратом для РНК-направленного расщепления (*т. е.* расщепления через путь RISC).

Специалисту в данной области техники также будет понятно, что дуплексная область является основной функциональной частью дцРНК, *например*, дуплексная область от примерно 19 до примерно 30 пар оснований, *например*, примерно 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24, 20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 пар оснований. Таким образом, в одном варианте осуществления, в той мере, в какой она превращается в функциональный дуплекс, *например*, из 15-30 пар оснований, который таргетирует желаемую РНК для расщепления, молекула РНК или комплекс молекул РНК, имеющих дуплексную область более 30 пар нуклеотидов, представляет собой дцРНК. Таким образом, специалист в данной области техники поймет, что, в одном варианте осуществления, миРНК представляет собой дцРНК. В другом варианте осуществления, дцРНК не является встречающейся в природе миРНК. В другом варианте осуществления, агент иРНК, применимый для таргетирования экспрессии гена компонента комплемента

СЗ, не создается в клетке-мишени путем расщепления более крупной дцРНК.

дцРНК, как описано в настоящем документе, может дополнительно включать один или несколько одноцепочечных нуклеотидных липких концов, *например*, 1-4, 2-4, 1-3, 2-3, 1, 2, 3 или 4 нуклеотидов. дцРНК, имеющие, по меньшей мере, один нуклеотидный липкий конец, могут иметь превосходные ингибирующие свойства по сравнению с их аналогами с тупыми концами. Нуклеотидный липкий конец может содержать или состоять из аналога нуклеотида/нуклеозида, включая дезоксинуклеотид/нуклеозид. Липкие концы могут находиться на смысловой цепи, антисмысловой цепи, или любой их комбинации. Кроме того, нуклеотиды липкого конца могут находиться на 5' конце, 3' конце или на обоих концах антисмысловой или смысловой цепи дцРНК.

ДцРНК можно синтезировать стандартными способами, известными в данной области техники. Соединения двухцепочечной РНКи по изобретению можно получить с использованием двухстадийной процедуры. Сначала получают отдельные цепи двухцепочечной молекулы РНК по-отдельности. Затем составляющие цепи гибридизируют. Индивидуальные цепи соединения мРНК могут быть получены с использованием жидкофазного или твердофазного органического синтеза или обоих. Преимущество органического синтеза состоит в том, что олигонуклеотидные цепи, содержащие не существующие в природе или модифицированные нуклеотиды, могут быть легко получены. Аналогично, одноцепочечные олигонуклеотиды по изобретению могут быть получены с использованием органического синтеза в растворе или твердой фазе, или обоих.

В одном аспекте дцРНК по изобретению включает, по меньшей мере, две нуклеотидные последовательности, смысловую последовательность и антисмысловую последовательность. Смысловая цепь выбрана из группы последовательностей, представленных в любой из Таблиц 2-7, 15, 18, 20-23, 30 или 31, и соответствующая антисмысловая цепь смысловой цепи выбрана из группы последовательностей по любой из Таблиц 2-7, 15, 18, 20-23, 30 или 31. В этом аспекте, одна из двух последовательностей комплементарна другой из двух последовательностей, где одна из последовательностей по существу комплементарна последовательности мРНК, создаваемой при экспрессии гена компонента комплемента СЗ. Таким образом, в этом аспекте, дцРНК будет включать два олигонуклеотида, где один олигонуклеотид описан как смысловая цепь в любой из Таблиц 2-7, 15, 18, 20-23, 30 или 31, и второй олигонуклеотид описан как соответствующая смысловой цепи антисмысловая цепь в любой из Таблиц 2-7, 15, 18, 20 -23, 30 или 31. В некоторых вариантах осуществления, по существу комплементарные последовательности дцРНК содержатся в отдельных олигонуклеотидах. В других вариантах осуществления, по существу комплементарные последовательности дцРНК содержатся в одном олигонуклеотиде. В некоторых вариантах осуществления, смысловая или антисмысловая цепь выбрана из смысловой или антисмысловой цепи любого из дуплексов AD-565541.2, AD-564742, AD-567304, AD-568978, AD-569164, AD-569272.2, AD-569765.2, AD-564730.2, AD-567315, AD-564745.2, AD-571715.2, AD-570714, AD-571826, AD-572041.2, AD-

572039.2, AD-572387, AD-568586.2, AD-566837.2, AD-566444.2, AD-567700.2, AD-567814.2, AD-568003.2, AD-569164.2, AD-569763.2, AD-565281.2, AD-571539.2, AD-572389.2, AD-567315.2, AD-571752.2, AD-568026.2, AD-571298, AD-572110.2, AD-572062.2, AD-572388.2, AD-572040.2, AD-567713.2, AD-567521.2, AD-567066.2, AD-1181519, AD-569268 или AD-570714. В другом варианте осуществления, смысловая или антисмысловая цепь выбрана из смысловой или антисмысловой цепи любого из дуплексов AD-1181519, AD-569268 или AD-570714. В одном варианте осуществления, дуплекс представляет собой AD-570714.

Следует понимать, что хотя последовательности в таблицах 2, 4, 6, 20, 22 и 30 не описаны как модифицированные или конъюгированные последовательности, РНК из иРНК по изобретению, *например*, дцРНК по изобретению, может содержать любую из последовательностей, указанных в любой из Таблиц 3, 5, 7, 15, 18, 21, 23 или 31, которая является не модифицированной, не конъюгированной или модифицированной или конъюгированной иначе, чем описано в настоящем документе. Другими словами, изобретение охватывает дцРНК из Таблиц 2-7, 15, 18, 20-23, 30 или 31, которые являются не модифицированными, не конъюгированными, модифицированными или конъюгированными, как описано в настоящем документе.

Специалисту в данной области техники хорошо известно, что дцРНК, имеющие дуплексную структуру примерно из 20-23 пар оснований, *например*, 21 пары оснований, признаны особенно эффективными в индукции РНК интерференции (Elbashir *et al.*, *EMBO* 2001, 20:6877-6888). Однако другие исследователи обнаружили, что более короткие или более длинные дуплексные структуры РНК также могут быть эффективными (Chu and Rana (2007) *RNA* 14:1714-1719; Kim *et al.* (2005) *Nat Biotech* 23:222-226). В вариантах осуществления, описанных выше, благодаря природе олигонуклеотидных последовательностей, представленных в любой из Таблиц 2-7, 15, 18, 20-23, 30 или 31, дцРНК, описанная в настоящем документе, может включать, по меньшей мере, одну цепь длиной не менее 21 нуклеотида. Можно разумно ожидать, что более короткие дуплексы, имеющие любую из последовательностей в любой из Таблиц 2-7, 15, 18, 20-23, 30 или 31, за вычетом только нескольких нуклеотидов на одном или обоих концах, могут быть одинаково эффективны по сравнению с описанными выше дцРНК. Следовательно, дцРНК, имеющие последовательность из, по меньшей мере, 19, 20 или более непрерывных нуклеотидов, полученных из любой из последовательностей любой из Таблиц 2-7, 15, 18, 20-23, 30 или 31, и различающихся по своей способности ингибировать экспрессию гена компонента комплемента С3 на не более чем примерно 5, 10, 15, 20, 25 или 30% ингибирования, от дцРНК, содержащей полную последовательность, входит в объем настоящего изобретения.

Кроме того, РНК, представленные в таблицах 2-7, 15, 18, 20-23, 30 или 31, идентифицируют сайты в компоненте комплемента С3 транскрипта, который чувствителен к RISC-опосредованному расщеплению. Как таковое, настоящее изобретение дополнительно относится к иРНК, которые таргетируют в пределах одного из этих сайтов.

В настоящем документе говорят, что иРНК таргетирует конкретный сайт РНК транскрипта, если иРНК способствует расщеплению транскрипта в любом месте этого конкретного сайта. Такая иРНК, как правило, включает, по меньшей мере, примерно 19 непрерывных нуклеотидов из любой из последовательностей, представленных в любой из Таблиц 2-7, 15, 18, 20-23, 30 или 31, сопряженных с дополнительными нуклеотидными последовательностями, взятыми из области, непрерывной с выбранной последовательностью в гене компонента комплемента С3.

### **III. Модифицированные иРНК по изобретению**

В некоторых вариантах осуществления, РНК из иРНК по изобретению, *например*, дцРНК, является не модифицированной, и не содержит, *например*, химических модификаций или конъюгаций, известных в данной области техники и описанных в настоящем документе. В других вариантах осуществления, РНК из иРНК по изобретению, *например*, дцРНК, химически модифицируют для повышения стабильности или других полезных характеристик. В других вариантах осуществления изобретения, все нуклеотиды иРНК или по существу все нуклеотиды иРНК модифицированы, *т.е.* не более 5, 4, 3, 2 или 1 не модифицированных нуклеотидов присутствуют в цепи иРНК.

Нуклеиновые кислоты, представленные в изобретении, могут быть синтезированы или модифицированы способами, хорошо зарекомендовавшими себя в данной области техники, такими как описаны в "Current protocols in nucleic acid chemistry," Beaucage, S.L. *et al.* (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. Модификации включают, например, модификации концов, *например*, модификации 5' конца (фосфорилирование, конъюгация, инвертированные связи) или модификации 3' конца (конъюгация, нуклеотиды ДНК, инвертированные связи и *т. д.*); модификации оснований, *например*, замену стабилизирующими основаниями, дестабилизирующими основаниями или основаниями, образующими пары с расширенным репертуаром партнеров, удаление оснований (нуклеотиды с отсутствующими азотистыми основаниями), или конъюгированными основаниями; модификации сахаров (*например*, в 2' положении или 4' положении) или замену сахара; или модификации скелета, включая модификацию или замену фосфодиэфирных связей. Конкретные примеры соединений иРНК, применяемых в вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничены ими, РНК, содержащие модифицированные скелеты или не содержащие природные межнуклеозидные связи. РНК с модифицированными скелетами включают, среди прочего, те, которые не содержат фосфор в скелете. Для целей настоящего описания, и как иногда упоминается в данной области техники, модифицированные РНК, которые не имеют атом фосфор в своем межнуклеозидном скелете, также могут считаться олигонуклеозидами. В некоторых вариантах осуществления, модифицированная иРНК будет иметь атом фосфора в своем межнуклеозидном скелете.

Модифицированные скелеты РНК включают, например, фосфоротиоаты, хиральные фосфоротиоаты, фосфородитиоаты, фосфотриэфиры, аминоалкилфосфотриэфиры, метил- и другие алкилфосфонаты, включая 3'-алкиленфосфонаты и хиральные фосфонаты,

фосфинаты, фосфорамидаты, включая 3'-аминофосфорамидат и аминоксилфосфорамидаты, тионофосфорамидаты, тионоалкилфосфонаты, тионоалкилфосфотриэфиры и боранофосфаты, имеющие нормальные 3'-5' связи, их 2'-5'-связанные аналоги, а также соединения с обратной полярностью, в которых соседние пары нуклеозидных единиц связаны 3'-5' к 5'-3' или 2'-5' к 5'-2'. Также включены различные соли, смешанные соли и формы свободной кислоты. В некоторых вариантах осуществления изобретения, агенты дцРНК по изобретению находятся в форме свободной кислоты. В других вариантах осуществления, агенты дцРНК по изобретению находятся в форме соли. В одном варианте осуществления, агенты дцРНК по изобретению находятся в форме натриевой соли. В других вариантах осуществления, если агенты дцРНК по изобретению находятся в форме натриевой соли, ионы натрия присутствуют в агенте в качестве противоионов для по существу всех фосфодизфирных и/или фосфотиоатных групп, присутствующих в агенте. Агенты, в которых по существу все фосфодизфирные и/или фосфотиоатные связи имеют противоион натрия, включают не более 5, 4, 3, 2 или 1 фосфодизфирных и/или фосфотиоатных связей без противоиона натрия. В некоторых вариантах осуществления, когда агенты дцРНК по изобретению находятся в форме натриевой соли, ионы натрия присутствуют в агенте в качестве противоионов для всех фосфодизфирных и/или фосфотиоатных групп, присутствующих в агенте.

Типовые патенты США, в которых описано получение вышеуказанных фосфорсодержащих связей, включают, но не ограничены ими, патенты США №№ 3,687,808; 4,469,863; 4,476,301; 5,023,243; 5,177,195; 5,188,897; 5,264,423; 5,276,019; 5,278,302; 5,286,717; 5,321,131; 5,399,676; 5,405,939; 5,453,496; 5,455,233; 5,466,677; 5,476,925; 5,519,126; 5,536,821; 5,541,316; 5,550,111; 5,563,253; 5,571,799; 5,587,361; 5,625,050; 6,028,188; 6,124,445; 6,160,109; 6,169,170; 6,172,209; 6, 239,265; 6,277,603; 6,326,199; 6,346,614; 6,444,423; 6,531,590; 6,534,639; 6,608,035; 6,683,167; 6,858,715; 6,867,294; 6,878,805; 7,015,315; 7,041,816; 7,273,933; 7,321,029; и патент США № RE39464, полное содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Модифицированные скелеты РНК, которые не содержат атом фосфора, имеют скелеты, образованные короткоцепочечными алкильными или циклоалкильными межнуклеозидными связями, смешанными гетероатомами и алкильными или циклоалкильными межнуклеозидными связями, или одной или несколькими короткоцепочечными гетероатомными или гетероциклическими межнуклеозидными связями. Они включают те, которые имеют морфолиновые связи (образованные частично из сахарной части нуклеозида); силоксановые скелеты; сульфидные, сульфоксидные и сульфоновые скелеты; формацетильные и тиоформацетильные скелеты; метиленформацетильные и тиоформацетильные скелеты; алкенсодержащие скелеты; сульфаматные скелеты; метиленимино- и метиленигидразино скелеты; сульфонатные и сульфонамидные скелеты, амидные скелеты; и другие, имеющие смешанные компоненты N, O, S и CH<sub>2</sub>.

Типовые патенты США, в которых описано получение вышеуказанных олигонуклеозидов, включают, но не ограничены ими, патенты США №№ 5,034,506; 5,166,315; 5,185,444; 5,214,134; 5,216,141; 5,235,033; 5,64,562; 5,264,564; 5,405,938; 5,434,257; 5,466,677; 5,470,967; 5,489,677; 5,541,307; 5,561,225; 5,596,086; 5,602,240; 5,608,046; 5,610,289; 5,618,704; 5,623,070; 5,663,312; 5,633,360; 5,677,437; и 5,677,439, полное содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Подходящие миметики РНК рассматриваются для использования в иРНК, представленных в настоящем документе, в которых и сахар, и межнуклеозидная связь, *m. e.* скелет, нуклеотидных единиц заменены новыми группами. Основные единицы сохраняются для гибридизации с подходящим соединением нуклеиновой кислоты-мишени. Одно такое олигомерное соединение, в котором миметик РНК, который, как было показано, обладает превосходными свойствами гибридизации, названо пептидной нуклеиновой кислотой (PNA). В соединениях PNA, сахарный скелет РНК заменяется скелетом, содержащим амид, в частности аминоксилглициновым скелетом. Нуклеотидные основания сохраняются и связаны прямо или косвенно с атомом азота амидной части скелета. Типовые патенты США, в которых описано получение соединений PNA, включают, но не ограничены ими, патенты США №№ 5,539,082, 5,714,331 и 5,719,262, полное содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Дополнительные соединения PNA для применения в иРНК по изобретению описаны, например, в Nielsen *et al.*, *Science*, 1991, 254, 1497-1500.

Некоторые варианты осуществления, представленные в изобретении, включают РНК с фосфоротиоатными скелетами и олигонуклеозиды с гетероатомными скелетами и, в частности, --CH<sub>2</sub>--NH--CH<sub>2</sub>--, --CH<sub>2</sub>--N(CH<sub>3</sub>)--O--CH<sub>2</sub>-- [известный как метиленовый (метилимид) или MMI скелет], CH<sub>2</sub>--O--N(CH<sub>3</sub>)--CH<sub>2</sub>--, --CH<sub>2</sub>--N(CH<sub>3</sub>)--N(CH<sub>3</sub>)--CH<sub>2</sub>-- и --N(CH<sub>3</sub>)--CH<sub>2</sub>--CH<sub>2</sub>-- [где нативный фосфодиэфирный скелет представлен как --O--P--O--CH<sub>2</sub>--] из упомянутого выше патента США № 5,489,677, и амидные скелеты из упомянутого выше патента США № 5,602,240. В некоторых вариантах осуществления, РНК, представленные в настоящем документе, имеют структуры морфолино скелета из упомянутого выше патента США № 5,034,506.

Модифицированные РНК также могут содержать одну или несколько замещенных сахарных групп. иРНК, *например*, дцРНК, представленные в настоящем документе, могут включать одну из следующих групп в 2' положении: OH; F; O-, S- или N-алкил; O-, S- или N-алкенил; O-, S- или N-алкинил; или O-алкил-O-алкил, где алкил, алкенил и алкинил могут быть замещены или не замещены C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> алкилом или C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> алкенилом и алкинилом. Примеры подходящих модификаций включают O[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O]<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>ONH<sub>2</sub> и O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>ON[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, где n и m равны от 1 до примерно 10. В других вариантах осуществления, дцРНК включают одну из следующих в 2' положении: C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> низший алкил, замещенный низший алкил, алкарил, аралкил, O-алкарил или O-аралкил, SH, SCH<sub>3</sub>, OCN, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SOCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ONO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>,

$N_3$ ,  $NH_2$ , гетероциклоалкил, гетероциклоалкарил, аминокислотамино, полиаминокислотамино, замещенный силлил, РНК-расщепляющая группа, репортерная группа, интеркалятор, группу для улучшения фармакокинетических свойств иРНК или группу для улучшения фармакодинамических свойств иРНК, и другие заместители, обладающие сходными свойствами. В некоторых вариантах осуществления, модификация включает 2'-метоксиэтокси (2'-O--CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, также известный как 2'-O-(2-метоксиэтил) или 2'-МОЕ) (Martin *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486-504), *m.e.* алкокси-алкокси группу. Другой типовой модификацией является 2'-диметиламинооксиэтокси, *m. e.* группа O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, также известная как 2'-DMAOE, как описано в приведенных ниже примерах, и 2'-диметиламиноэтоксиэтокси (также известный в данной области техники как 2'-O-диметиламиноэтоксиэтил или 2'-DMAEOE), *m.e.* 2'-O--CH<sub>2</sub>--O--CH<sub>2</sub>--N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. Дополнительные типовые модификации включают: 5'-Me-2'-F нуклеотиды, 5'-Me-2'-OMe нуклеотиды, 5'-Me-2'-дезоксинуклеотиды (оба изомера R и S в этих трех семействах); 2'-алкоксиалкил; и 2'-NMA (N-метилацетамид).

Другие модификации включают 2'-метокси (2'-OCH<sub>3</sub>), 2'-аминопропокси (2'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) и 2'-фтор (2'-F). Подобные модификации также могут быть выполнены в других положениях РНК из иРНК, в частности, в 3' положении сахара на 3' конечном нуклеотиде или в 2'-5' связанных двухцепочечных РНК, и в 5' положении 5' конечного нуклеотида. иРНК также могут иметь миметики сахара такие как циклобутильные группы вместо пентофуранозилового сахара. Типовые патенты США, которые описывают получение таких структур модифицированных сахаров, включают, но не ограничены ими, патенты США №№ 4,981,957; 5,118,800; 5,319,080; 5,359,044; 5,393,878; 5,446,137; 5,466,786; 5,514,785; 5,519,134; 5,567,811; 5,576,427; 5,591,722; 5,597,909; 5,610,300; 5,627,053; 5,639,873; 5,646,265; 5,658,873; 5,670,633; и 5,700,920, некоторые из которых имеют общего собственника с настоящей заявкой. Полное содержание каждого из вышеперечисленных включено в настоящий документ посредством ссылки.

иРНК также может включать модификации или замены нуклеотидных оснований (часто называемых в данной области техники просто «основаниями»). Используемый в настоящем документе термин «не модифицированные» или «природные» нуклеотидные основания включает пуриновые основания аденин (A) и гуанин (G), и пиримидиновые основания тимин (T), цитозин (C) и урацил (U). К модифицированным нуклеотидным основаниям относятся другие синтетические и природные нуклеотидные основания, такие как дезокситимин (dT), 5-метилцитозин (5-me-C), 5-гидроксиметилцитозин, ксантин, гипоксантин, 2-аминоаденин, 6-метил и другие алкильные производные аденина и гуанина, 2-пропил и другие алкильные производные аденина и гуанина, 2-тиоурацил, 2-тиотимин и 2-тиоцитозин, 5-галоурацил и цитозин, 5-пропинилурацил и цитозин, 6-азоурацил, цитозин и тимин, 5-урацил (псевдоурацил), 4-тиоурацил, 8-галоген, 8-амино, 8-тиол, 8-тиоалкил, 8-гидроксил и другие 8-замещенные аденины и гуанины, 5-галоген, в частности, 5-бром, 5-трифторметил и другие 5-замещенные урацилы и цитозины, 7-метилгуанин и 7-метиладенин, 8-азагуанин и 8-азааденин, 7-деазагуанин и 7-дазааденин и 3-деазагуанин и

3-дезааденин. Другие нуклеотидные основания включают основания, описанные в патенте США № 3,687,808, описанные в *Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine*, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008; описанные в *The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering*, pages 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990; описанные в *Englisch et al.*, *Angewandte Chemie, International Edition*, 1991, 30, 613, и описанные в *Sanghvi, Y S.*, Chapter 15, *dsRNA Research and Applications*, pages 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993. Некоторые из этих нуклеотидных оснований особенно полезны для увеличения аффинности связывания олигомерных соединений, представленных в изобретении. Они включают 5-замещенные пиримидины, 6-азапиримидины и N-2, N-6 и 0-6 замещенные пурины, включая 2-аминопропиладенин, 5-пропинилурацил и 5-пропинилцитозин. Было показано, что замены 5-метилцитозином повышают стабильность дуплекса нуклеиновой кислоты на 0,6-1,2°C (*Sanghvi, Y. S.*, *Crooke, S. T. and Lebleu, B.*, Eds., *dsRNA Research and Applications*, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278) и являются типовыми заменами оснований, особенно в комбинации с модификациями 2'-О-метоксиэтил сахара.

Типовые патенты США, в которых описывается получение некоторых из указанных выше модифицированных нуклеотидных оснований, а также других модифицированных нуклеотидных оснований, включают, но не ограничены ими, упомянутые выше патенты США №№ 3,687,808, 4,845,205; 5,130,30; 5,134,066; 5,175,273; 5,367,066; 5,432,272; 5,457,187; 5,459,255; 5,484,908; 5,502,177; 5,525,711; 5,552,540; 5,587,469; 5,594,121, 5,596,091; 5,614,617; 5,681,941; 5,750,692; 6,015,886; 6,147,200; 6,166,197; 6,222,025; 6,235,887; 6,380,368; 6,528,640; 6,639,062; 6,617,438; 7,045,610; 7,427,672; и 7,495,088, полное содержание каждого из которых настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки.

РНК из иРНК также может быть модифицирована для включения одной или нескольких закрытых нуклеиновых кислот (LNA). Закрытая нуклеиновая кислота представляет собой нуклеотид, содержащий модифицированную группу рибозы, где группа рибозы содержит дополнительный мостик, соединяющий 2' и 4' атомы углерода. Эта структура эффективно «закрывает» рибозу в 3'-эндо структурной конформации. Было показано, что добавление закрытых нуклеиновых кислот к миРНК увеличивает стабильность миРНК в сыворотке и снижает эффекты вне мишени (*Elmen, J. et al.*, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447; *Mook, OR. et al.*, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843; *Grunweller, A. et al.*, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193).

В некоторых вариантах осуществления, РНК из иРНК также может быть модифицирована для включения одной или нескольких бициклических сахарных групп. «Бициклический сахар» представляет собой фуранозильное кольцо, модифицированное мостиковым соединением двух атомов. «Бициклический нуклеозид» («BNA») представляет собой нуклеозид, имеющий сахарную группу, содержащую мостик, соединяющий два атома углерода сахарного кольца, таким образом образуя систему бициклических колец. В некоторых вариантах осуществления, мостик соединяет 4'-углерод и 2'-углерод сахарного

кольца. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления агент по изобретению может включать одну или несколько закрытых нуклеиновых кислот (LNA). Закрытая нуклеиновая кислота представляет собой нуклеотид, содержащий модифицированную рибозную группу, где рибозная группа содержит дополнительный мостик, соединяющий 2' и 4' атомы углерода. Другими словами, LNA представляет собой нуклеотид, содержащий бициклическую сахарную группу, содержащую 4'-CH<sub>2</sub>-O-2' мостик. Эта структура эффективно «закрывает» рибозу в 3'-эндо структурной конформации. Было показано, что добавление закрытых нуклеиновых кислот к миРНК увеличивает стабильность миРНК в сыворотке, и для уменьшения эффектов вне мишени (Elmen, J. *et al.*, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447; Mook, OR. *et al.*, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843; Grunweller, A. *et al.*, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193). Примеры бициклических нуклеозидов для применения в полинуклеотидах по изобретению включают, без ограничения, нуклеозиды, содержащие мостик между 4' и 2' атомами рибозильного кольца. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотидные агенты по изобретению включают один или несколько бициклических нуклеозидов, содержащих 4'-2' мостик. Примеры таких 4'-2' мостиковых бициклических нуклеозидов, включают, но не ограничены ими, 4'-(CH<sub>2</sub>)-O-2' (LNA); 4'-(CH<sub>2</sub>)-S-2'; 4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-2' (ENA); 4'-CH(CH<sub>3</sub>)-O-2' (также названный «ограниченный этил» или «сEt») и 4'-CH(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)-O-2' (и его аналоги см., например, патент США № 7,399,845); 4'-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)-O-2' (и его аналоги; см., например, патент США № 8,278,283); 4'-CH<sub>2</sub>-N(OCH<sub>3</sub>)-2' (и аналоги, см., например, патент США № 8,278,425); 4'-CH<sub>2</sub>-O-N(CH<sub>3</sub>)-2' (см., например, публикацию патента США № 2004/0171570); 4'-CH<sub>2</sub>-N(R)-O-2', где R представляет собой H, C1-C12 алкил или защитную группу (см., например, патент США № 7,427,672); 4'-CH<sub>2</sub>-C(H)(CH<sub>3</sub>)-2' (см., например, Chattopadhyaya *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134) и 4'-CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-2' (и его аналоги; см., например, патент США № 8,278,426). Полное содержание каждого из вышеперечисленных включено в настоящий документ посредством ссылки.

Дополнительные типовые патенты США и патентные публикации США, в которых описано получение нуклеотидов закрытых нуклеиновых кислот, включают, но не ограничены ими, следующие: патенты США №№ 6,268,490; 6,525,191; 6,670,461; 6,770,748; 6,794,499; 6,998,484; 7,053,207; 7,034,133; 7,084,125; 7,399,845; 7,427,672; 7,569,686; 7,741,457; 8,022,193; 8,030,467; 8,278,425; 8,278,426; 8,278,283; US 2008/0039618; и US 2009/0012281, полное содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Любой из указанных выше бициклических нуклеозидов может быть получен с одной или несколькими стереохимическими конфигурациями сахаров, включая, например, α-L-рибофуранозу и β-D-рибофуранозу (см. WO 99/14226).

РНК из иРНК также может быть модифицирована для включения одного или нескольких затрудненных этилнуклеотидов. Используемый в настоящем документе термин «затрудненный этилнуклеотид» или «сEt» представляет собой закрытую нуклеиновую кислоту, содержащую бициклическую сахарную группу, содержащую 4'-CH(CH<sub>3</sub>)-O-2'

мостик. В одном варианте осуществления, затрудненный этилнуклеотид находится в S-конформации, обозначенной в настоящем документе как «S-cEt».

иРНК по изобретению может также включать один или несколько «конформационно ограниченных нуклеотидов» («CRN»). CRN представляют собой аналоги нуклеотидов с линкером, соединяющим C2' и C4' атомы углерода рибозы или C3 и -C5' атомы углерода рибозы. CRN закрывает рибозное кольцо в стабильной конформации и увеличивает аффинность гибридизации к мРНК. Линкер имеет достаточную длину, чтобы поместить кислород в оптимальное положение для стабильности и аффинности, что приводит к меньшему сморщиванию рибозного кольца.

Типовые публикации, в которых описано получение некоторых из указанных выше CRN, включают, но не ограничены ими, публикацию патента США № 2013/0190383; и публикацию PCT WO 2013/036868, полное содержание каждой из которых настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления, иРНК по изобретению содержит один или несколько мономеров, которые представляют собой нуклеотиды UNA (незакрытой нуклеиновой кислоты). UNA представляет собой незакрытую ациклическую нуклеиновую кислоту, в которой любая из связей сахара удалена, с образованием незакрытого «сахарного» остатка. В одном примере, UNA также включает мономер с удаленными связями между C1'-C4' (*m.e.* ковалентной связью углерод-кислород-углерод между C1' и C4' атомами углерода). В другом примере, C2'-C3' связь (*m.e.* ковалентная связь углерод-углерод между C2' и C3' атомами углерода) сахара была удалена (см. *Nuc. Acids Symp. Series*, 52, 133-134 (2008) and *Fluiter et al., Mol. Biosyst.*, 2009, 10, 1039, которые включены в настоящий документ посредством ссылки).

Типовые публикации США, в которых описано получение UNA, включают, но не ограничены ими, патент США № 8,314,227 и публикации патентов США №№ 2013/0096289, 2013/0011922 и 2011/0313020, полное содержание каждой из которых настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки.

Потенциально стабилизирующие модификации концов молекул РНК могут включать N-(ацетиламинокапроил)-4-гидроксипролинол (Нур-С6-ННAc), N-(капроил-4-гидроксипролинол (Нур-С6), N-(ацетил-4-гидроксипролинол) (Нур-ННAc), тимидин-2'-0-дезокситимидин (простой эфир), N-(аминокапроил)-4-гидроксипролинол (Нур-С6-амино), 2-докозаноилуридин-3"-фосфат, инвертированное основание dT (idT) и другие. Описание этой модификации можно найти в публикации PCT № WO 2011/005861.

Другие модификации нуклеотидов иРНК по изобретению включают 5' фосфат или миметик 5' фосфата, *например*, 5'-концевой фосфат или миметик фосфата на антисмысловой цепи иРНК. Подходящие миметики фосфата описаны, например, в публикации патента США № 2012/0157511, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

#### *A. Модифицированные иРНК, содержащие мотивы по изобретению*

В некоторых аспектах изобретения, двухцепочечные РНК агенты по изобретению

включают агенты с химическими модификациями, как описано, например, в WO 2013/075035, полное содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки. WO 2013/075035 представляет три идентичные модификации трех непрерывных нуклеотидов в смысловой цепи или антисмысловой цепи агента дцРНКи, особенно в месте расщепления или рядом с ним. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь и антисмысловая цепь агента дцРНКи могут быть полностью модифицированы. Введение этих мотивов прерывает порядок модификации, если присутствует, смысловой или антисмысловой цепи. Агент дцРНКи может быть необязательно конъюгирован с лигандом, производным GalNAc, например, на смысловой цепи.

Более конкретно, когда смысловая цепь и антисмысловая цепь двухцепочечного РНК агента полностью модифицированы, чтобы иметь один или несколько мотивов из трех идентичных модификаций на трех непрерывных нуклеотидах в сайте расщепления, по меньшей мере, одной цепи дцРНКи агента, или рядом с ним, наблюдается активность агента дцРНКи по сайленсингу генов.

Соответственно, изобретение относится к двухцепочечным РНК агентам, способным ингибировать экспрессию гена-мишени (*m.e.* гена компонента комплемента С3) *in vivo*. РНКи агент содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь. Каждая цепь агента РНКи может быть, например, 17-30 нуклеотидов в длину, 25-30 нуклеотидов в длину, 27-30 нуклеотидов в длину, 19-25 нуклеотидов в длину, 19-23 нуклеотидов в длину, 19-21 нуклеотидов в длину, 21-25 нуклеотидов в длину или 21-23 нуклеотида в длину.

Смысловая цепь и антисмысловая цепь обычно образуют двухцепочечную РНК («дцРНК»), также называемую в настоящем документе «агент дцРНКи». Дуплексная область дцРНКи агента может быть, например, дуплексной областью, которая может иметь 27-30 пар нуклеотидов в длину, 19-25 пар нуклеотидов в длину, 19-23 пары нуклеотидов в длину, 19-21 пару нуклеотидов в длину, 21-25 пар нуклеотидов в длину или 21-23 пары нуклеотидов в длину. В другом примере, дуплексная область выбрана из 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 и 27 нуклеотидов в длину.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНКи может содержать один или несколько областей липких концов или кэпирующих групп на 3' конце, 5' конце или на обоих концах одной или обеих цепей. Липкий конец может независимо иметь 1-6 нуклеотидов в длину, например, 2-6 нуклеотидов в длину, 1-5 нуклеотидов в длину, 2-5 нуклеотидов в длину, 1-4 нуклеотида в длину, 2-4 нуклеотида в длину, 1-3 нуклеотида в длину, 2-3 нуклеотида в длину или 1-2 нуклеотида в длину. В некоторых вариантах осуществления, области липких концов могут включать удлиненные области липких концов, как указано выше. Липкие концы могут быть результатом того, что одна цепь длиннее другой, или результатом смещения двух цепей одной и той же длины. Липкий конец может образовывать ошибочное спаривание с мРНК-мишенью, или он может быть комплементарным последовательности таргетируемого гена, или может быть другой последовательностью. Первая и вторая цепи также могут быть соединены, *например,*

дополнительными основаниями с образованием шпильки, или другими не основными линкерами.

В некоторых вариантах осуществления, каждый из нуклеотидов области липкого конца дцРНКи агента может независимо представлять собой модифицированный или не модифицированный нуклеотид, включая, но не ограничиваясь этим, модифицированный 2'-сахар, такой как 2'-F, 2'-O-метил, тимидин (Т), 2'-O-метоксиэтил-5-метилуридин (Тео), 2'-O-метоксиэтиладенозин (Аео), 2'-O-метоксиэтил-5-метилцитидин (m5Ceo) и любые их комбинации. Например, ТТ может представлять собой последовательность липкого конца для любого конца на любой цепи. Липкий конец может образовывать ошибочное спаривание с мРНК-мишенью, или он может быть комплементарным последовательности таргетируемого гена, или может представлять собой другую последовательность.

5'- или 3' липкие концы на смысловой цепи, антисмысловой цепи или на обеих цепях агента дцРНКи могут быть фосфорилированы. В некоторых вариантах осуществления, области липких концов содержат два нуклеотида, имеющих фосфоротиоат между двумя нуклеотидами, где два нуклеотида могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления, липкий конец присутствует на 3'-конце смысловой цепи, антисмысловой цепи или обеих цепей. В некоторых вариантах осуществления, этот 3'-липкий конец присутствует в антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, этот 3'-липкий конец присутствует в смысловой цепи.

Агент дцРНКи может содержать только один липкий конец, что может усилить интерференционную активность РНКи, не влияя на ее общую стабильность. Например, одноцепочечный липкий конец может быть расположен на 3'-конце смысловой цепи или, альтернативно, на 3'-конце антисмысловой цепи. РНКи может также иметь тупой конец, расположенный на 5'-конце антисмысловой цепи (или 3'-конце смысловой цепи) или *наоборот*. Как правило, антисмысловая цепь агента дцРНКи имеет нуклеотидный липкий конец на 3'-конце, и 5'-конец является тупым. Не желая быть связанным теорией, асимметричный тупой конец на 5'-конце антисмысловой цепи и липкий конец на 3'-конце антисмысловой цепи способствует загрузке направляющей цепи в процесс RISC.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНКи представляет собой двухконечный тупой элемент длиной 19 нуклеотидов, где смысловая цепь содержит, по меньшей мере, один мотив из трех модификаций 2'-F на трех непрерывных нуклеотидах в положениях 7, 8, 9 от 5' конца. Антисмысловая цепь содержит, по меньшей мере, один мотив из трех 2'-O-метильных модификаций на трех непрерывных нуклеотидах в положениях 11, 12, 13 от 5' конца.

В других вариантах осуществления, агент дцРНКи представляет собой двухконечный тупой элемент длиной 20 нуклеотидов, где смысловая цепь содержит, по меньшей мере, один мотив из трех модификаций 2'-F на трех непрерывных нуклеотидах в положениях 8, 9, 10 от 5' конца. Антисмысловая цепь содержит, по меньшей мере, один мотив из трех 2'-O-метильных модификаций на трех непрерывных нуклеотидах в положениях 11, 12, 13 от 5' конца.

В других вариантах осуществления, агент дцРНКи представляет собой двухконечный тупой элемент длиной 21 нуклеотид, где смысловая цепь содержит, по меньшей мере, один мотив из трех модификаций 2'-F на трех непрерывных нуклеотидах в положениях 9, 10, 11 от 5'-нуклеотида. Антисмысловая цепь содержит, по меньшей мере, один мотив из трех 2'-O-метильных модификаций на трех непрерывных нуклеотидах в положениях 11, 12, 13 от 5' конца.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНКи содержит смысловую цепь из 21 нуклеотида и антисмысловую цепь из 23 нуклеотидов, где смысловая цепь содержит, по меньшей мере, один мотив из трех модификаций 2'-F на трех непрерывных нуклеотидах в положениях 9, 10, 11 от 5' конца; антисмысловая цепь содержит, по меньшей мере, один мотив из трех 2'-O-метильных модификаций на трех непрерывных нуклеотидах в положениях 11, 12, 13 от 5' конца, где один конец РНКи агента является тупым, а другой конец содержит липкий конец из 2 нуклеотидов. Предпочтительно, липкий конец из 2 нуклеотидов находится на 3' конце антисмысловой цепи.

Когда липкий конец из 2 нуклеотидов находится на 3' конце антисмысловой цепи, между тремя концевыми нуклеотидами могут быть две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи, где два из трех нуклеотидов представляют собой нуклеотиды липкого конца, и третий нуклеотид представляет собой спаренный нуклеотид, следующий за нуклеотидом липкого конца. В одном варианте осуществления, агент РНКи дополнительно имеет две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между тремя концевыми нуклеотидами как на 5' конце смысловой цепи, так и на 5' конце антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, каждый нуклеотид в смысловой цепи и антисмысловой цепи агента дцРНКи, включая нуклеотиды, которые являются частью мотивов, представляют собой модифицированные нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления, каждый остаток независимо модифицирован 2'-O-метилом или 3'-фтором, *например*, в чередующемся мотиве. Необязательно, агент дцРНКи дополнительно содержит лиганд (предпочтительно GalNAc<sub>3</sub>).

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНКи содержит смысловую и антисмысловую цепи, где смысловая цепь имеет длину 25-30 нуклеотидных остатков, где, начиная с 5' концевого нуклеотида (положение 1), положения 1-23 первой цепи содержат, по меньшей мере, 8 рибонуклеотидов; антисмысловая цепь имеет длину 36-66 нуклеотидных остатков и, начиная с 3' концевого нуклеотида, содержит, по меньшей мере, 8 рибонуклеотидов в положениях, спаренных с положениями 1-23 смысловой цепи, с образованием дуплекса; где, по меньшей мере, 3' концевой нуклеотид антисмысловой цепи не спарен со смысловой цепью, и вплоть до 6 непрерывных 3' концевых нуклеотидов не спарены со смысловой цепью, таким образом, образуя 3' одноцепочечный липкий конец из 1-6 нуклеотидов; где 5' конец антисмысловой цепи содержит от 10-30 непрерывных нуклеотидов, которые не спарены со смысловой цепью, тем самым образуя одноцепочечный 5' липкий конец из 10-30 нуклеотидов; где, по меньшей мере, 5' концевые и 3' концевые нуклеотиды смысловой цепи представляют собой основания, спаренные с

нуклеотидами антисмысловой цепи, когда смысловая и антисмысловая цепи выровнены для максимальной комплементарности, тем самым образуя по существу дуплексную область между смысловой и антисмысловой цепями; и антисмысловая цепь достаточно комплементарна РНК-мишени вдоль, по меньшей мере, 19 рибонуклеотидов по длине антисмысловой цепи для снижения экспрессии гена-мишени при введении двухцепочечной нуклеиновой кислоты в клетку млекопитающего; и где смысловая цепь содержит, по меньшей мере, один мотив из трех модификаций 2'-F на трех непрерывных нуклеотидах, где, по меньшей мере, один из мотивов находится в сайте расщепления или рядом с ним. Антисмысловая цепь содержит, по меньшей мере, один мотив из трех 2'-O-метильных модификаций на трех непрерывных нуклеотидах в сайте расщепления или рядом с ним.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНКи содержит смысловую и антисмысловую цепи, где агент дцРНКи содержит первую цепь длиной, по меньшей мере, 25 и не более 29 нуклеотидов, и вторую цепь длиной не более 30 нуклеотидов с, по меньшей мере, одним мотивом из трех модификаций 2'-O-метила на трех непрерывных нуклеотидах в положениях 11, 12, 13 от 5' конца; где 3' конец первой цепи и 5' конец второй цепи образуют тупой конец, и вторая цепь на 1-4 нуклеотида длиннее на своем 3' конце, чем первая цепь, где дуплексная область имеет длину, по меньшей мере, 25 нуклеотидов, и вторая цепь достаточно комплементарна мРНК-мишени вдоль, по меньшей мере, 19 нуклеотидов по длине второй цепи, для снижения экспрессии гена-мишени при введении агента РНКи в клетку млекопитающего, и где Dicer расщепление агента дцРНКи предпочтительно приводит к образованию миРНК, содержащей 3' конец второй цепи, тем самым уменьшая экспрессию гена-мишени у млекопитающего. Необязательно, агент дцРНКи дополнительно содержит лиганд.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь агента дцРНКи содержит, по меньшей мере, один мотив из трех идентичных модификаций на трех непрерывных нуклеотидах, где один из мотивов находится на сайте расщепления в смысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь агента дцРНКи также может содержать, по меньшей мере, один мотив из трех идентичных модификаций на трех непрерывных нуклеотидах, где один из мотивов находится на сайте расщепления или рядом с ним в антисмысловой цепи.

Для агента дцРНКи, имеющего дуплексную область длиной 19-23 нуклеотида, сайт расщепления антисмысловой цепи обычно находится вокруг 10, 11 и 12 положений от 5'-конца. Таким образом, мотивы трех идентичных модификаций могут встречаться на 9, 10, 11 положениях; 10, 11, 12 положениях; 11, 12, 13 положениях; 12, 13, 14 положениях; или 13, 14, 15 положениях антисмысловой цепи, где отсчет начинается с первого нуклеотида с 5'-конца антисмысловой цепи, или отсчет начинается с первого спаренного нуклеотида в области дуплекса от 5'-конца антисмысловой цепи. Сайт расщепления в антисмысловой цепи также может изменяться в зависимости от длины дуплексной области агента дцРНКи от 5'-конца.

Смысловая цепь агента дцРНКи может содержать, по меньшей мере, один мотив из

трех идентичных модификаций трех непрерывных нуклеотидов в сайте расщепления цепи; и антисмысловая цепь может иметь, по меньшей мере, один мотив из трех идентичных модификаций трех непрерывных нуклеотидов на сайте расщепления цепи или рядом с ним. Когда смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплекс дцРНК, смысловая цепь и антисмысловая цепь могут быть выровнены таким образом, что один мотив из трех нуклеотидов на смысловой цепи и один мотив из трех нуклеотидов на антисмысловой цепи имеют, по меньшей мере, наложение одного нуклеотида, *т. е.*, по меньшей мере, один из трех нуклеотидов мотива в смысловой цепи образует пару оснований с, по меньшей мере, одним из трех нуклеотидов мотива в антисмысловой цепи. Альтернативно, два нуклеотида могут накладываться, или все три нуклеотида могут накладываться.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь агента дцРНКи может содержать более одного мотива из трех идентичных модификаций трех непрерывных нуклеотидов. Первый мотив может находиться на сайте расщепления цепи или рядом с ним, и другие мотивы могут представлять собой модификацию крыла. Термин «модификация крыла» в настоящем документе относится к мотиву, встречающемуся на другом участке цепи, который отделен от мотива на сайте расщепления той же цепи или рядом с ним. Модификация крыла либо прилегает к первому мотиву, либо отделена, по меньшей мере, одним или несколькими нуклеотидами. Когда мотивы непосредственно примыкают друг к другу, тогда химия мотивов отличается друг от друга, и когда мотивы разделены одним или несколькими нуклеотидами, химия может быть одинаковой или разной. Может присутствовать две или несколько модификаций крыла. Например, когда присутствуют две модификации крыла, каждая модификация крыла может происходить на одном конце по отношению к первому мотиву, который находится на сайте расщепления или рядом с ним, или по обе стороны от ведущего мотива.

Подобно смысловой цепи, антисмысловая цепь агента дцРНКи может содержать более одного мотива из трех идентичных модификаций на трех непрерывных нуклеотидах, где, по меньшей мере, один из мотивов находится на сайте расщепления цепи или рядом с ним. Эта антисмысловая цепь может также содержать одну или несколько модификаций крыла при выравнивании, аналогичных модификациям крыла, которые могут присутствовать на смысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, модификация крыла на смысловой или антисмысловой цепи агента дцРНКи обычно не включает первые один или два концевых нуклеотида на 3' конце, 5' конце или на обоих концах цепи.

В других вариантах осуществления, модификация крыла на смысловой или антисмысловой цепи агента дцРНКи обычно не включает первые один или два спаренных нуклеотида в области дуплекса на 3' конце, 5' конце или обоих концах цепи.

Когда смысловая цепь и антисмысловая цепь агента дцРНКи содержат, по меньшей мере, одну модификацию крыла, модификации крыла могут приходиться на один и тот же конец дуплексной области и иметь наложение одного, двух или трех нуклеотидов.

Когда смысловая цепь и антисмысловая цепь агента дцРНКи содержат, по меньшей

мере, две модификации крыла, смысловая цепь и антисмысловая цепь могут быть выровнены таким образом, что две модификации, каждая из одной цепи, попадают на один конец дуплексной области, имея наложение из одного, двух или трех нуклеотидов; две модификации, каждая из одной цепи, попадают на другой конец дуплексной области, имея наложение из одного, двух или трех нуклеотидов; две модификации одной цепи попадают на каждую сторону ведущего мотива, имея наложение одного, двух или трех нуклеотидов в области дуплекса.

В некоторых вариантах осуществления, каждый нуклеотид в смысловой цепи и антисмысловой цепи агента дцРНКи, включая нуклеотиды, которые являются частью мотивов, может быть модифицирован. Каждый нуклеотид может быть модифицирован одной и той же или другой модификацией, которая может включать одно или несколько изменений одного или обоих не связывающих атомов кислорода фосфата или одного или нескольких связывающих атомов кислорода фосфата; изменение составляющей сахара рибозы, *например*, 2'-гидроксила на сахаре рибозе; массовую замену фосфатной группы на «дефосфо» линкеры; модификацию или замену встречающегося в природе основания; и замену или модификацию рибозо-фосфатного скелета.

Поскольку нуклеиновые кислоты представляют собой полимеры субъединиц, многие модификации происходят в положении, которое повторяется внутри нуклеиновой кислоты, *например*, модификация основания или фосфатной группы, или не связывающего О фосфатной группы. В некоторых случаях, модификация будет происходить во всех рассматриваемых положениях нуклеиновой кислоты, но во многих случаях этого не произойдет. Например, модификация может происходить только в 3' или 5' концевом положении, может происходить только в концевом положении, *например*, в положении на концевом нуклеотиде или в последних 2, 3, 4, 5 или 10 нуклеотидах цепи. Модификация может происходить в двухцепочечной области, одноцепочечной области или в обеих. Модификация может происходить в двухцепочечной области РНК или может происходить только в одноцепочечной области или РНК. Например, фосфоротиоатная модификация в не связывающем положении О может происходить только на одном или обоих концах, может происходить только в концевой области, *например*, в положении на концевом нуклеотиде или в последних 2, 3, 4, 5, или 10 нуклеотидов в цепи, или может происходить в двухцепочечных и одноцепочечных областях, особенно на концах. 5' конец или концы могут быть фосфорилированы.

Возможно, *например*, повысить стабильность, включить определенные основания в липкие концы или включить модифицированные нуклеотиды или заменители нуклеотидов в одноцепочечные липкие концы, *например*, в 5' или 3' липкий конец, или в оба. Например, может быть желательно включить пуриновые нуклеотиды в липкие концы. В некоторых вариантах осуществления, все или некоторые основания в 3'- или 5'-липком конце могут быть модифицированы, *например*, с помощью модификации, описанной в настоящем документе. Модификации могут включать, *например*, использование модификаций в положении 2' сахара рибозы с модификациями, известными в данной области техники,

*например*, использование дезоксирибонуклеотидов, 2'-дезокси-2'-фтор (2'-F) или 2'-О-метила, модифицированного вместо рибосахара нуклеотидного основания, и модификации в фосфатной группе, *например*, фосфоротиоатные модификации. Липкие концы не обязательно должны быть гомологичны с последовательностью-мишенью.

В некоторых вариантах осуществления, каждый остаток смысловой цепи и антисмысловой цепи независимо модифицирован LNA, CRN, cET, UNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтилом, 2'-О-метилом, 2'-О-аллилом, 2'-С-аллилом, 2'-дезокси, 2'-гидроксилем или 2'-фтором. Цепи могут содержать более одной модификации. В одном варианте осуществления, каждый остаток смысловой цепи и антисмысловой цепи независимо модифицирован 2'-О-метилом или 2'-фтором.

Как правило, на смысловой и антисмысловой цепях присутствуют, по меньшей мере, две различные модификации. Эти две модификации могут быть 2'-О-метил или 2'-фтор модификациями, или другими.

В некоторых вариантах осуществления,  $N_a$  или  $N_b$  содержат модификации чередующегося порядка. Термин «чередующийся мотив», используемый в настоящем документе, относится к мотиву, имеющему одну или несколько модификаций, где каждая модификация происходит на чередующихся нуклеотидах одной цепи. Чередующийся нуклеотид может относиться к одному на каждый второй нуклеотид или по одному на каждые три нуклеотида или аналогичный порядок. Например, если каждый из А, В и С представляет один тип модификации нуклеотида, чередующийся мотив может быть «АВАВАВАВАВАВ...», «ААВВААВВААВВ...», «АВААВААВААВ...», «АААВВАААВВВ...» или «АВСАВСАВСАВС...» и *т. д.*

Типы модификаций, содержащихся в чередующемся мотиве, могут быть одинаковыми или разными. Например, если каждый из А, В, С, D представляет один тип модификации нуклеотида, чередующийся порядок, *т. е.* модификации каждого второго нуклеотида, могут быть одинаковыми, но каждая из смысловой цепи или антисмысловой цепи может быть выбрана из нескольких возможных модификаций в чередующемся мотиве, таких как «АВАВАВ...», «АСАСАС...», «ВДВДВД...» или «СДСДСД...» и *т. д.*

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНКи по изобретению содержит порядок модификации для чередующегося мотива на смысловой цепи, сдвинутый относительно порядка модификации для чередующегося мотива на антисмысловой цепи. Сдвиг может быть таким, что модифицированная группа нуклеотидов смысловой цепи соответствует по-разному модифицированной группе нуклеотидов антисмысловой цепи, и *наоборот*. Например, при спаривании смысловой цепи с антисмысловой цепью в дуплексе дцРНК, чередующийся мотив в смысловой цепи может начинаться с «АВАВАВ» от 5' к 3' цепи, и чередующийся мотив в антисмысловой цепи может начинаться с "ВАВАВА" от 5' к 3' цепи в области дуплекса. В качестве другого примера, чередующийся мотив в смысловой цепи может начинаться с "ААВВААВВ" от 5' к 3' цепи, и чередующийся мотив в антисмысловой цепи может начинаться с "ВВААВВАА" от 5' к 3' цепи в области дуплекса, так что имеется полный или частичный сдвиг порядков модификации между смысловой

цепью и антисмысловой цепью.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНКи содержит чередующийся порядок мотива 2'-О-метильной модификации и 2'-F модификации на смысловой цепи, изначально имеющий сдвиг относительно чередующегося порядка мотива 2'-О-метильной модификации и 2'-F модификации на антисмысловой цепи, *т. е.* 2'-О-метилмодифицированный нуклеотид на смысловой цепи образует пары оснований с 2'-F-модифицированным нуклеотидом на антисмысловой цепи, и наоборот. Положение 1 смысловой цепи может начинаться с 2'-F модификации, и положение 1 антисмысловой цепи может начинаться с 2'-О-метильной модификации.

Введение одного или нескольких мотивов трех идентичных модификаций трех непрерывных нуклеотидов в смысловую или антисмысловую цепь прерывает первоначальный порядок модификации, присутствующий в смысловой или антисмысловой цепи. Такое прерывание порядка модификации смысловой или антисмысловой цепи путем введения одного или нескольких мотивов из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов в смысловую или антисмысловую цепь может усилить активность сайленсинга гена в отношении гена-мишени.

В некоторых вариантах осуществления, когда мотив из трех идентичных модификаций трех непрерывных нуклеотидов вводится в любую из цепей, модификация нуклеотида, следующего за мотивом, является модификацией, отличной от модификации мотива. Например, часть последовательности, содержащей мотив, представляет собой «...N<sub>a</sub>YYYN<sub>b</sub>...», где «Y» представляет собой модификацию мотива из трех идентичных модификаций на трех непрерывных нуклеотидах, а «N<sub>a</sub>» и «N<sub>b</sub>» представляют собой модификацию нуклеотида рядом с мотивом «YYY», который отличается от модификации Y, и где N<sub>a</sub> и N<sub>b</sub> могут быть одинаковыми или разными модификациями. Альтернативно, N<sub>a</sub> или N<sub>b</sub> могут присутствовать или отсутствовать, когда присутствует модификация крыла.

иРНК может дополнительно содержать, по меньшей мере, одну фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь. Модификация фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи может встречаться на любом нуклеотиде смысловой цепи, антисмысловой цепи или обеих цепей в любом положении цепи. Например, модификация межнуклеотидной связи может происходить на каждом нуклеотиде в смысловой или антисмысловой цепи; модификация каждой межнуклеотидной связи может происходить в чередующемся порядке на смысловой цепи или антисмысловой цепи; или смысловая цепь или антисмысловая цепь может содержать модификации обеих межнуклеотидных связей в чередующемся порядке. Чередующийся порядок модификации межнуклеотидной связи на смысловой цепи может быть таким же или отличаться от антисмысловой цепи, и чередующийся порядок модификации межнуклеотидной связи на смысловой цепи может иметь сдвиг по сравнению с чередующимся порядком модификации межнуклеотидной связи на антисмысловой цепи. В одном варианте осуществления, двухцепочечный РНКи агент содержит 6-8 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит две фосфоротиоатные

межнуклеотидные связи на 5' конце и две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи на 3' конце, и смысловая цепь содержит, по меньшей мере, две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи либо на 5' конце, либо на 3' конце.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНКи содержит модификацию фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи в области липкого конца. Например, область липкого конца может содержать два нуклеотида, имеющих фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь между двумя нуклеотидами. Модификации межнуклеотидной связи также могут быть сделаны для связывания нуклеотидов липкого конца с концевыми парными нуклеотидами в области дуплекса. Например, по меньшей мере, 2, 3, 4 или все нуклеотиды липкого конца могут быть связаны через фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь, и, необязательно, могут быть дополнительные фосфоротиоатные или метилфосфонатные межнуклеотидные связи, связывающие нуклеотид липкого конца с парным нуклеотидом, который находится рядом с нуклеотидом липкого конца. Например, между тремя концевыми нуклеотидами может быть, по меньшей мере, две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи, в которых два из трех нуклеотидов являются нуклеотидами липкого конца, и третий представляет собой спаренный нуклеотид рядом с нуклеотидом липкого конца. Эти три концевых нуклеотида могут находиться на 3' конце антисмысловой цепи, 3' конце смысловой цепи, 5' конце антисмысловой цепи или 5' конец антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, 2-нуклеотидный липкий конец находится на 3' конце антисмысловой цепи, и между тремя концевыми нуклеотидами имеются две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи, где два из трех нуклеотидов являются нуклеотидами липкого конца, и третий нуклеотид представляет собой спаренный нуклеотид рядом с нуклеотидом липкого конца. Необязательно, агент дцРНКи может дополнительно иметь две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между тремя концевыми нуклеотидами как на 5' конце смысловой цепи, так и на 5' конце антисмысловой цепи.

В одном варианте осуществления, агент дцРНКи содержит ошибочные спаривания с мишенью в пределах дуплекса, или их комбинации. Ошибочное спаривание может возникать в области липкого конца или области дуплекса. Пара оснований может быть ранжирована на основе их склонности способствовать диссоциации или плавлению (*например*, по свободной энергии ассоциации или диссоциации конкретного спаривания, самый простой подход состоит в том, чтобы исследовать пары на основе отдельных пар, хотя можно также использовать анализ ближайшего соседа или аналогичный). Что касается способствованию диссоциации: A:U предпочтительнее, чем G:C; G:U предпочтительнее, чем G:C; и I:C предпочтительнее, чем G:C (I=инозин). Ошибочные спаривания, *например*, не каноническое или отличное от канонического спаривание (как описано в другом месте в настоящем документе) предпочтительнее канонического (A:T, A:U, G:C) спаривания; и спаривание, которое включает универсальное основание, предпочтительнее канонического

спаривания.

В некоторых вариантах осуществления агент дцРНКи содержит, по меньшей мере, одну из первых 1, 2, 3, 4 или 5 пар оснований в областях дуплекса от 5' конца антисмысловой цепи, независимо выбранных из группы: A:U, G:U, I:C, и ошибочно спаренные пары, *например*, не канонические или отличные от канонических спаривания или спаривания, которые включают универсальное основание, чтобы способствовать диссоциации антисмысловой цепи на 5' конце дуплекса.

В некоторых вариантах осуществления, нуклеотид в положении 1 в области дуплекса от 5' конца антисмысловой цепи выбран из A, dA, dU, U и dT. Альтернативно, по меньшей мере, одна из первых 1, 2, или 3 пар оснований в области дуплекса от 5' конца антисмысловой цепи представляют собой пару оснований AU. Например, первая пара оснований в области дуплекса от 5' конца антисмысловой цепи представляет собой пару оснований AU.

В других вариантах осуществления, нуклеотид на 3' конце смысловой цепи представляет собой дезокситимин (dT) или нуклеотид на 3' конце антисмысловой цепи представляет собой дезокситимин (dT). Например, существует короткая последовательность дезокситиминовых нуклеотидов, например, два dT нуклеотида на 3' конце смысловой, антисмысловой цепи или обеих цепей.

В некоторых вариантах осуществления, последовательность смысловой цепи может быть представлена формулой (I):



где:

каждый из  $i$  и  $j$  независимо равен 0 или 1;

каждый из  $p$  и  $q$  независимо равен 0-6;

каждый  $N_a$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 модифицированных нуклеотидов, где каждая последовательность содержит, по меньшей мере, два по-разному модифицированных нуклеотида;

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

каждый  $n_p$  и  $n_q$  независимо представляет собой нуклеотид липкого конца;

где  $N_b$  и  $Y$  не имеют одинаковых модификаций; и

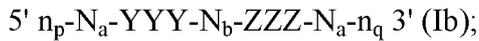
$XXX$ ,  $YYY$  и  $ZZZ$ , каждый независимо, представляет собой один мотив из трех идентичных модификаций трех непрерывных нуклеотидов. Предпочтительно,  $YYY$  представляет собой все 2'-F-модифицированные нуклеотиды.

В некоторых вариантах осуществления,  $N_a$  или  $N_b$  содержат модификации с чередующимся порядком.

В некоторых вариантах осуществления, мотив  $YYY$  находится на сайте расщепления смысловой цепи или рядом с ним. Например, когда агент дцРНКи имеет дуплексную область длиной 17-23 нуклеотида, мотив  $YYY$  может встречаться на сайте расщепления или рядом с ним (*например*, может находиться в положениях 6, 7, 8; 7, 8, 9; 8, 9, 10; 9, 10, 11; 10,

11, 12 или 11, 12, 13) смысловой цепи, где подсчет начинается с первого нуклеотида, с 5'-конца; или, необязательно, подсчет начинается с первого спаренного нуклеотида в области дуплекса, с 5'-конца.

В одном варианте осуществления,  $i$  равно 1 и  $j$  равно 0, или  $i$  равно 0 и  $j$  равно 1, или оба  $i$  и  $j$  равны 1. Таким образом, смысловая цепь может быть представлена следующими формулами:



Когда смысловая цепь представлена формулой (Ib),  $N_b$  представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый  $N_a$  независимо может представлять собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда смысловая цепь представлена формулой (Ic),  $N_b$  представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый  $N_a$  может независимо представлять собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда смысловая цепь представлена формулой (Id), каждый  $N_b$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Предпочтительно,  $N_b$  равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Каждый  $N_a$  может независимо представлять собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Каждый из X, Y и Z может быть одинаковым или отличаться друг от друга.

В других вариантах осуществления,  $i$  равно 0 и  $j$  равно 0, и смысловая цепь может быть представлена формулой:



Когда смысловая цепь представлена формулой (Ia), каждый  $N_a$  независимо может представлять собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

В одном варианте осуществления, последовательность антисмысловой цепи РНКи может быть представлена формулой (II):



где:

$k$  и  $l$  каждый независимо равен 0 или 1;

$p'$  и  $q'$  каждый независимо равен 0-6;

каждый  $N_a'$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 модифицированных нуклеотидов, где каждая последовательность содержит, по меньшей мере, два по-разному модифицированных

нуклеотида;

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

каждый  $n_p'$  и  $n_q'$  независимо представляет собой нуклеотид липкого конца;

где  $N_b'$  и  $Y'$  не имеют одинаковых модификаций; и

$X'X'X'$ ,  $Y'Y'Y'$  и  $Z'Z'Z'$  каждый независимо представляет один мотив из трех идентичных модификаций трех непрерывных нуклеотидов.

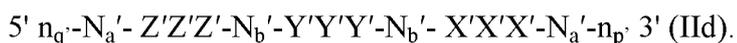
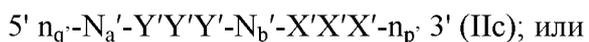
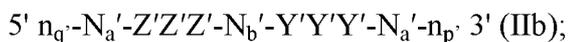
В некоторых вариантах осуществления,  $N_a'$  или  $N_b'$  содержат модификации с чередующимся порядком.

Мотив  $Y'Y'Y'$  встречается на сайте расщепления антисмысловой цепи или рядом с ним. Например, когда агент дцРНК имеет дуплексную область длиной 17-23 нуклеотида, мотив  $Y'Y'Y'$  может встречаться на сайте расщепления антисмысловой цепи в положениях 9, 10, 11; 10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14; или 13, 14, 15 антисмысловой цепи, где отсчет начинается с первого нуклеотида, с 5'-конца или, необязательно, отсчет начинается с первого спаренного нуклеотида в области дуплекса с 5' конца. Предпочтительно, мотив  $Y'Y'Y'$  находится в положениях 11, 12, 13.

В некоторых вариантах осуществления, мотив  $Y'Y'Y'$  представляет собой все нуклеотиды, модифицированные 2'-ОМе.

В некоторых вариантах осуществления,  $k$  равно 1 и  $l$  равно 0, или  $k$  равно 0 и  $l$  равно 1, или оба  $k$  и  $l$  равны 1.

Таким образом, антисмысловая цепь может быть представлена следующими формулами:

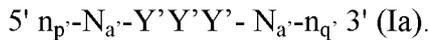


Когда антисмысловая цепь представлена формулой (IIb),  $N_b'$  представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый  $N_a'$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда антисмысловая цепь представлена формулой (IIc),  $N_b'$  представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый  $N_a'$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда антисмысловая цепь представлена формулой (IId), каждый  $N_b'$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2, или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый  $N_a'$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов. Предпочтительно,  $N_b'$  равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В других вариантах осуществления,  $k$  равно 0 и  $l$  равно 0, и антисмысловая цепь может быть представлена формулой:



Когда антисмысловая цепь представлена формулой (IIa), каждый  $N_a'$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Каждый из  $X'$ ,  $Y'$  и  $Z'$  может быть одинаковым или отличным друг от друга.

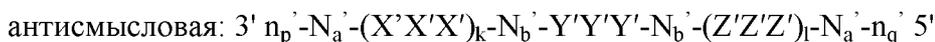
Каждый нуклеотид смысловой цепи и антисмысловой цепи может быть независимо модифицирован LNA, CRN, UNA, cEt, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтилом, 2'-О-метилом, 2'-О-аллилом, 2'-С-аллилом, 2'-гидрокси или 2'-фтором. Например, каждый нуклеотид смысловой цепи и антисмысловой цепи независимо модифицирован 2'-О-метилом или 2'-фтором. Каждый  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $X'$ ,  $Y'$  и  $Z'$ , в частности, могут представлять собой модификацию 2'-О-метилом или модификацию 2'-фтором.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь агента дцРНК может содержать мотив  $YYY$ , встречающийся в положениях 9, 10 и 11 цепи, когда дуплексная область составляет 21 нуклеотид, где отсчет начинается с первого нуклеотида с 5'-конца, или, необязательно, отсчет начинается с первого спаренного нуклеотида в области дуплекса, с 5' конца; и  $Y$  представляет собой модификацию 2'-F. Смысловая цепь может дополнительно содержать мотив  $XXX$  или мотивы  $ZZZ$  в виде модификаций крыла на противоположном конце дуплексной области; и  $XXX$  и  $ZZZ$ , каждый независимо, представляет собой модификацию 2'-ОМе или модификацию 2'-F.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь может содержать мотив  $Y'Y'Y'$ , расположенный в положениях 11, 12, 13 цепи, где отсчет начинается с первого нуклеотида с 5'-конца или, необязательно, отсчет начинается с первого спаренного нуклеотида в области дуплекса, с 5' конца; и  $Y'$  представляет собой модификацию 2'-О-метилом. Антисмысловая цепь может дополнительно содержать мотив  $X'X'X'$  или мотивы  $Z'Z'Z'$  в качестве модификаций крыла на противоположном конце дуплексной области; и каждый из  $X'X'X'$  и  $Z'Z'Z'$  независимо представляет собой модификацию 2'-ОМе или модификацию 2'-F.

Смысловая цепь, представленная любой из приведенных выше формул (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), образует дуплекс с антисмысловой цепью, представленной любой из формул (IIa), (IIb), (IIc) и (IId), соответственно.

Соответственно, агенты дцРНК для применения в способах по изобретению могут содержать смысловую цепь и антисмысловую цепь, каждая из которых имеет от 14 до 30 нуклеотидов, где дуплекс иРНК представлен формулой (III):



(III)

где:

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

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

каждый  $N_a$  and  $N_a'$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 модифицированных нуклеотидов, где каждая последовательность содержит, по меньшей мере, два по-разному модифицированных нуклеотида;

каждый  $N_b$  and  $N_b'$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 модифицированных нуклеотидов;

где каждый  $n_p'$ ,  $n_p$ ,  $n_q'$  и  $n_q$ , каждый из которых может присутствовать или не присутствовать, независимо представляет собой нуклеотид липкого конца; и

$XXX$ ,  $YYY$ ,  $ZZZ$ ,  $X'X'X'$ ,  $Y'Y'Y'$  и  $Z'Z'Z'$ , каждый независимо, представляет собой один мотив из трех идентичных модификаций трех непрерывных нуклеотидов.

В одном варианте осуществления,  $i$  равно 0 и  $j$  равно 0; или  $i$  равно 0 и  $j$  равно 1; или оба  $i$  и  $j$  равны 0, или оба  $i$  и  $j$  равны 1. В другом варианте осуществления,  $k$  равно 0 и  $l$  равно 0; или  $k$  равно 1 и  $l$  равно 0;  $k$  равно 0 и  $l$  равно 1; или оба  $k$  и  $l$  равны 0; или оба  $k$  и  $l$  равны 1.

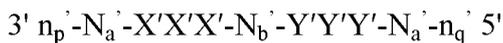
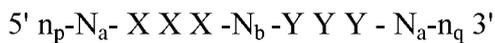
Примеры комбинаций смысловой цепи и антисмысловой цепи, образующих дуплекс иРНК, включают следующие формулы:



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)



(III d)

Когда агент дцРНКи представлен формулой (IIIa), каждый  $N$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда агент дцРНКи представлен формулой (IIIb), каждый  $N_b$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 1-10, 1-7, 1-5 или 1-4 модифицированных нуклеотида. Каждый  $N_a$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Если агент дцРНКи представлен формулой (IIIc), каждый  $N_b$ ,  $N_b'$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый  $N_a$  независимо

представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда агент дцРНКи представлен формулой (III<sub>d</sub>), каждый  $N_b$ ,  $N_b'$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый  $N_a$ ,  $N_a'$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов. Каждый из  $N_a$ ,  $N_a'$ ,  $N_b$  и  $N_b'$  независимо содержит модификации чередующегося порядка.

Каждый из X, Y и Z в формулах (III), (III<sub>a</sub>), (III<sub>b</sub>), (III<sub>c</sub>) и (III<sub>d</sub>) может быть одинаковым или отличаться друг от друга.

Когда агент дцРНКи представлен формулами (III), (III<sub>a</sub>), (III<sub>b</sub>), (III<sub>c</sub>) и (III<sub>d</sub>), по меньшей мере, один из нуклеотидов Y может образовывать пару оснований с одним из нуклеотидов Y'. Альтернативно, по меньшей мере, два из нуклеотидов Y образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Y'; или все три нуклеотида Y образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Y'.

Когда агент дцРНКи представлен формулой (III<sub>b</sub>) или (III<sub>d</sub>), по меньшей мере один из нуклеотидов Z может образовывать пару оснований с одним из нуклеотидов Z'. Альтернативно, по меньшей мере два нуклеотида Z образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Z'; или все три нуклеотида Z образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Z'.

Когда агент дцРНКи представлен формулой (III<sub>c</sub>) или (III<sub>d</sub>), по меньшей мере один из нуклеотидов X может образовывать пару оснований с одним из нуклеотидов X'. Альтернативно, по меньшей мере два нуклеотида X образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами X'; или все три нуклеотида X образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами X'.

В некоторых вариантах осуществления, модификация нуклеотида Y отличается от модификации нуклеотида Y', модификация нуклеотида Z отличается от модификации нуклеотида Z' или модификация нуклеотида X отличается от модификации нуклеотида X'.

В некоторых вариантах осуществления, когда агент дцРНКи представлен формулой (III<sub>d</sub>), модификации  $N_a$  представляют собой модификации 2'-О-метилом или 2'-фтором. В других вариантах осуществления, когда агент РНКи представлен формулой (III<sub>d</sub>), модификации  $N_a$  представляют собой модификации 2'-О-метилом или 2'-фтором и  $n_p' > 0$  и, по меньшей мере, один  $n_p'$  связан с соседним нуклеотидом *посредством* фосфоротиоатной связи. В других вариантах осуществления, когда агент РНКи представлен формулой (III<sub>d</sub>), модификации  $N_a$  представляют собой модификации 2'-О-метилом или 2'-фтором,  $n_p' > 0$  и, по меньшей мере, один  $n_p'$  связан с соседним нуклеотидом *посредством* фосфоротиоатной связи, и смысловая цепь конъюгирована с одним или несколькими производными GalNAc, присоединенными через двухвалентный или трехвалентный разветвленный линкер (описано ниже). В других вариантах осуществления, когда агент РНКи представлен формулой (III<sub>d</sub>), модификации  $N_a$  представляют собой модификации 2'-О-метилом или 2'-

фтором,  $n_p' > 0$  и, по меньшей мере, один  $n_p'$  связан с соседним нуклеотидом *посредством* фосфоротиоатной связи, смысловая цепь содержит, по меньшей мере, одну фосфоротиоатную связь, и смысловая цепь конъюгирована с одним или несколькими производными GalNAc, присоединенными через двухвалентный или трехвалентный разветвленный линкер.

В некоторых вариантах осуществления, когда агент дцРНКи представлен формулой (Ша), модификации  $N_a$  представляют собой модификации 2'-О-метилом или 2'-фтором,  $n_p' > 0$  и, по меньшей мере, один  $n_p'$  связан с соседним нуклеотидом *посредством* фосфоротиоатной связи, смысловая цепь содержит, по меньшей мере, одну фосфоротиоатную связь, и смысловая цепь конъюгирована с одним или несколькими производными GalNAc, присоединенными через двухвалентный или трехвалентный разветвленный линкер.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНКи представляет собой мультимер, содержащий, по меньшей мере, два дуплекса, представленных формулами (Ш), (Ша), (Шб), (Шс) и (Шд), где дуплексы соединены линкером. Линкер может быть расщепляемым или не расщепляемым. Необязательно, мультимер дополнительно содержит лиганд. Каждый из дуплексов может таргетировать один и тот же ген или на два разных гена; или каждый из дуплексов может таргетировать один и тот же ген в двух разных сайтах-мишенях.

В некоторых вариантах осуществления агент дцРНКи представляет собой мультимер, содержащий три, четыре, пять, шесть или несколько дуплексов, представленных формулами (Ш), (Ша), (Шб), (Шс) и (Шд), где дуплексы соединены линкером. Линкер может быть расщепляемым или нерасщепляемым. Необязательно, мультимер дополнительно содержит лиганд. Каждый из дуплексов может таргетировать один и тот же ген или на два разных гена; или каждый из дуплексов может таргетировать один и тот же ген в двух различных сайтах-мишенях.

В одном варианте осуществления, два агента дцРНКи, представленные, по меньшей мере, одной из формул (Ш), (Ша), (Шб), (Шс) и (Шд), связаны друг с другом на 5' конце, и одном или обоих из 3' концов, и необязательно конъюгированы с лигандом. Каждый из агентов может таргетировать один и тот же ген или два разных гена; или каждый из агентов может таргетировать один и тот же ген на двух разных сайтах-мишенях.

В некоторых вариантах осуществления, агент РНКи по изобретению может содержать низкое количество нуклеотидов, содержащих модификацию 2'-фтором, *например*, 10 или менее нуклеотидов с модификацией 2'-фтором. Например, агент РНКи может содержать 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов с модификацией 2'-фтором. В конкретном варианте осуществления, агент РНКи по изобретению содержит 10 нуклеотидов с модификацией 2'-фтором, *например*, 4 нуклеотида с модификацией 2'-фтором в смысловой цепи и 6 нуклеотидов с модификацией 2'-фтором в антисмысловой цепи. В другом конкретном варианте осуществления, агент РНКи по изобретению содержит 6 нуклеотидов с модификацией 2'-фтором, *например*, 4 нуклеотида с модификацией 2'-

фтором в смысловой цепи и 2 нуклеотида с модификацией 2'-фтором в антисмысловой цепи.

В других вариантах осуществления, агент РНКи по изобретению может содержать сверхнизкое количество нуклеотидов, содержащих модификацию 2'-фтором, *например*, 2 или менее нуклеотидов, содержащих модификацию 2'-фтором. Например, агент РНКи может содержать 2, 1 или 0 нуклеотидов с модификацией 2'-фтором. В конкретном варианте осуществления, агент РНКи может содержать 2 нуклеотида с модификацией 2'-фтором, *например*, 0 нуклеотидов с модификацией 2'-фтором в смысловой цепи и 2 нуклеотида с модификацией 2'-фтором в антисмысловой цепи.

В различных публикациях описаны мультимерные иРНК, которые можно использовать в способах по изобретению. Такие публикации включают WO 2007/091269, патент США № 7,858,769, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 и WO2011/031520, полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

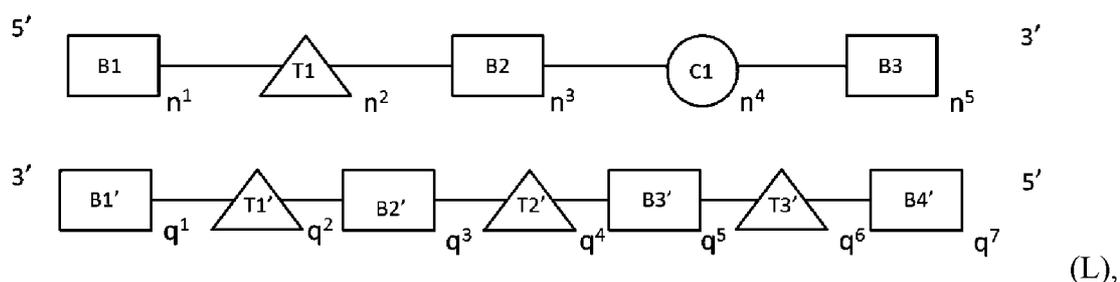
Как более подробно описано ниже, иРНК, которая содержит конъюгации одной или нескольких углеводных групп с иРНК, может оптимизировать одно или несколько свойств иРНК. Во многих случаях, углеводная часть будет присоединена к модифицированной субъединице иРНК. Например, сахар рибозы одной или нескольких рибонуклеотидных субъединиц иРНК может быть заменен другой группой, *например*, не углеводным (предпочтительно, циклическим) носителем, к которому присоединен углеводный лиганд. Рибонуклеотидная субъединица, в которой сахар рибозы субъединицы был заменена таким образом, упоминается в настоящем документе как субъединица модификации замены рибозы (RRMS). Циклический носитель может представлять собой карбоциклическую кольцевую систему, *т. е.* все атомы кольца представляют собой атомы углерода, или гетероциклическую кольцевую систему, *т. е.* один или несколько атомов кольца могут представлять собой гетероатом, *например*, азот, кислород, серу. Циклический носитель может представлять собой моноциклическую систему колец, или может содержать два или несколько колец, *например*, конденсированных колец. Циклический носитель может представлять собой полностью насыщенную систему колец, или он может содержать одну или несколько двойных связей.

Лиганд может быть присоединен к полинуклеотиду *через* носитель. Носители включают (i) по меньшей мере, одну «скелетную точку присоединения», предпочтительно две «скелетные точки присоединения» и (ii) по меньшей мере, одну «связывающую точку присоединения». «Скелетная точка присоединения», как используется в настоящем документе, относится к функциональной группе, *например*, гидроксильной группе, или, как правило, к связи, доступной для, и которая подходит для введения носителя в скелет, *например*, фосфату или модифицированному фосфату, *например*, серосодержащему, скелету, рибонуклеиновой кислоты. «Связывающая точка присоединения» (TAP) в некоторых вариантах осуществления относится к составляющему кольцевому атому кольца циклического носителя, *например*, атому углерода или гетероатому (отличному от атома,

который обеспечивает скелетную точку присоединения), который соединяет выбранную группу. Группа может представлять собой, *например*, углевод, *например*, моносахарид, дисахарид, трисахарид, тетрасахарид, олигосахарид или полисахарид. Необязательно, выбранная группа соединена промежуточной связью с циклическим носителем. Таким образом, циклический носитель часто будет включать функциональную группу, *например*, аминогруппу, или, как правило, обеспечивать связь, подходящую для включения или связывания другого химического соединения, *например*, лиганда, с составляющим кольцом.

иРНК может быть конъюгирована с лигандом *через* носитель, где носитель может представлять собой циклическую группу или ациклическую группу; предпочтительно циклическая группа выбрана из пирролидинила, пиразолинила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, [1,3]диоксолана, оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, хиноксалинила, пиридазинонила, тетрагидрофурила и декалина; предпочтительно, ациклическая группа представляет собой скелет серинола или скелет диэтанолamina.

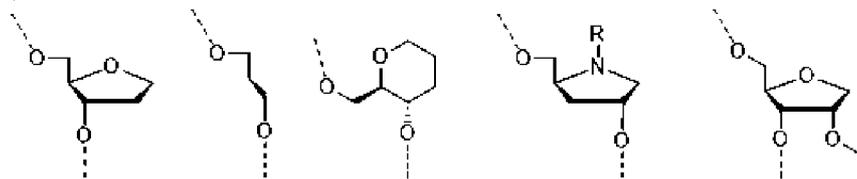
В другом варианте осуществления изобретения, агент иРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, каждая из которых имеет от 14 до 40 нуклеотидов. Агент РНКи может быть представлено формулой (L):



В формуле (L) каждый B1, B2, B3, B1', B2', B3' и B4' независимо представляет собой нуклеотид, содержащий модификацию, выбранную из группы, состоящей из 2'-O-алкила, 2'-замещенного алкокси, 2'-замещенного алкила, 2'-галогена, ENA и BNA/LNA. В одном варианте осуществления, каждый из B1, B2, B3, B1', B2', B3' и B4' содержит модификации 2'-OMe. В одном варианте осуществления, B1, B2, B3, B1', B2', B3' и B4' содержат модификации 2'-OMe или 2'-F. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из B1, B2, B3, B1', B2', B3' и B4' содержит модификацию 2'-ON-метилацетамида (2'-O-NMA).

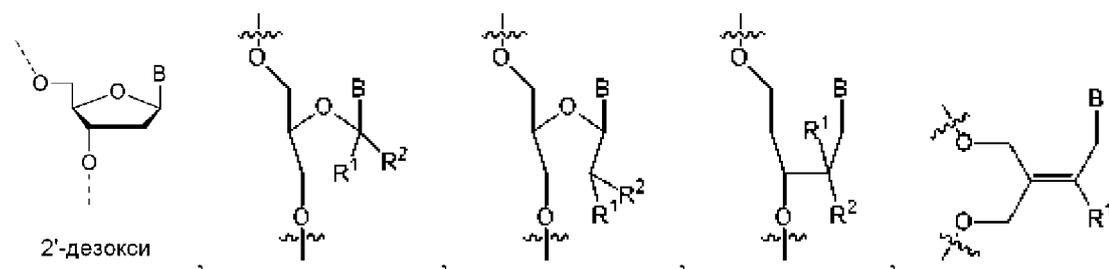
C1 представляет собой термически дестабилизирующий нуклеотид, расположенный на сайте, противоположном затравочной области антисмысловой цепи (*т.е.* в положениях 2-8 5' конца антисмысловой цепи). Например, C1 находится в положении смысловой цепи, которое спаривается с нуклеотидом в положениях 2-8 5' конца антисмысловой цепи. В одном примере, C1 находится в положении 15 от 5' конца смысловой цепи. Нуклеотид C1 несет термически дестабилизирующую модификацию, которая может включать модификацию с удаленным азотистым основанием; ошибочное спаривание с противоположным нуклеотидом в дуплексе; и модификацию сахара, такую как модификация 2'-дезоксидеокси или ациклический нуклеотид, *например*, открытые нуклеиновые

кислоты (UNA) или глицериннуклеиновую кислоту (GNA). В одном варианте осуществления, термически дестабилизирующая модификация выбрана из группы, состоящей из: i) ошибочного спаривания с противоположным нуклеотидом в антисмысловой цепи; ii) модификации с удаленным азотистым основанием, выбранной из группы, состоящей из:

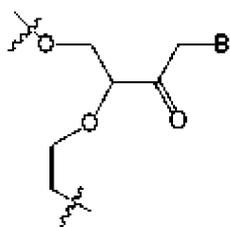


; и iii) модификации

сахара, выбранной из группы, состоящей из:



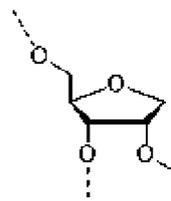
и



, где В представляет собой модифицированное или не модифицированное

нуклеотидное основание,  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляют собой H, галоген,  $OR_3$  или алкил; и  $R_3$  представляет собой H, алкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил или сахар.

В одном варианте осуществления, термически дестабилизирующая модификация в С1 представляет собой ошибочное спаривание, выбранное из группы, состоящей из G:G, G:A, G:U, G:T, A:A, A:C, C:C, C:U, C:T, U:U, T:T и U:T; и, необязательно, по меньшей мере одно нуклеотидное основание в ошибочно спаренной паре представляет собой 2'-дезоксинуклеотидное основание. В одном примере, термически дестабилизирующая



модификация в С1 представляет собой GNA или

T1, T1', T2' и T3', каждый независимо, представляют собой нуклеотид, содержащий модификацию, придающую нуклеотиду пространственный объем, который меньше или равен пространственному объему модификации 2'-ОМе. Пространственный объем относится к сумме пространственных эффектов модификации. Способы определения пространственных эффектов модификации нуклеотида известны специалистам в данной области техники. Модификация может быть в положении 2' рибозного сахара нуклеотида,

или модификация не рибозного нуклеотида, ациклического нуклеотида или скелета нуклеотида, которое аналогично или эквивалентно 2' положению рибозного сахара, и обеспечивает нуклеотиду пространственную массу, меньшую или равную пространственной массе модификации 2'-Ome. Например, каждый из T1, T1', T2' и T3' независимо выбран из ДНК, РНК, LNA, 2'-F и 2'-F-5'-метила. В одном варианте осуществления, T1 представляет собой ДНК. В одном варианте осуществления, T1' представляет собой ДНК, РНК или LNA. В одном варианте осуществления, T2' представляет собой ДНК или РНК. В одном варианте осуществления, T3' представляет собой ДНК или РНК.

$n^1$ ,  $n^3$  и  $q^1$  независимо имеют длину от 4 до 15 нуклеотидов.

$n^5$ ,  $q^3$  и  $q^7$  независимо имеют длину 1-6 нуклеотидов.

$n^4$ ,  $q^2$  и  $q^6$  независимо имеют длину 1-3 нуклеотида; альтернативно,  $n^4$  равно 0.

$q^5$  независимо имеет длину 0-10 нуклеотидов.

$n^2$  и  $q^4$  независимо имеют длину 0-3 нуклеотида.

Альтернативно,  $n^4$  имеет длину 0-3 нуклеотида.

В одном варианте осуществления,  $n^4$  может быть равно 0. В одном примере  $n^4$  равно 0, и  $q^2$  и  $q^6$  равны 1. В другом примере,  $n^4$  равно 0, и  $q^2$  и  $q^6$  равны 1, с двумя модификациями фосфоротиоатной интернуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи), и двумя модификациями фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2, и двумя модификациями фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца антисмысловой цепи).

В одном варианте осуществления, каждый из  $n^4$ ,  $q^2$  и  $q^6$  равен 1.

В одном варианте осуществления, каждый из  $n^2$ ,  $n^4$ ,  $q^2$ ,  $q^4$  и  $q^6$  равен 1.

В одном варианте осуществления, C1 находится в положении 14-17 5' конца смысловой цепи, когда длина смысловой цепи составляет 19-22 нуклеотида, и  $n^4$  равно 1. В одном варианте осуществления, C1 находится в положении 15 5' конца смысловой цепи

В одном варианте осуществления, T3' начинается в положении 2 от 5' конца антисмысловой цепи. В одном примере, T3' находится в положении 2 от 5' конца антисмысловой цепи, и  $q^6$  равно 1.

В одном варианте осуществления, T1' начинается в положении 14 от 5' конца антисмысловой цепи. В одном примере, T1' находится в положении 14 от 5' конца антисмысловой цепи, и  $q^2$  равно 1.

В типовом варианте осуществления, T3' начинается с положения 2 от 5' конца антисмысловой цепи, и T1' начинается с положения 14 от 5' конца антисмысловой цепи. В одном примере, T3' начинается с положения 2 от 5' конца антисмысловой цепи и  $q^6$  равен 1, и T1' начинается с положения 14 от 5' конца антисмысловой цепи, и  $q^2$  равен 1.

В одном варианте осуществления, T1' и T3' разделены 11 нуклеотидами в длину (*m.e.* не считая нуклеотиды T1' и T3').

В одном варианте осуществления, T1' находится в положении 14 от 5' конца антисмысловой цепи. В одном примере, T1' находится в положении 14 от 5' конца

антисмысловой цепи, и  $q^2$  равно 1, и модификация в 2' положении или положениях в не рибозной, ациклической или скелетной цепи, которые обеспечивают меньший пространственный объем, чем 2'-ОМе рибоза.

В одном варианте осуществления, ТЗ' находится в положении 2 от 5' конца антисмысловой цепи. В одном примере, ТЗ' находится в положении 2 от 5' конца антисмысловой цепи, и  $q^6$  равно 1, и модификация в 2' положении или положениях в не рибозной, ациклической или скелетной цепи, которые обеспечивают меньший или равный пространственный объем, чем 2'-ОМе рибоза.

В одном варианте осуществления, Т1 находится на сайте расщепления смысловой цепи. В одном примере, Т1 находится в положении 11 от 5' конца смысловой цепи, когда длина смысловой цепи составляет 19-22 нуклеотида, и  $n^2$  равно 1. В типовом варианте осуществления, Т1 находится на сайте расщепления смысловой цепи в положении 11 от 5' конца смысловой цепи, когда длина смысловой цепи составляет 19-22 нуклеотида, и  $n^2$  равно 1.

В одном варианте осуществления, Т2' начинается в положении 6 от 5' конца антисмысловой цепи. В одном примере, Т2' находится в положениях 6-10 от 5' конца антисмысловой цепи, и  $q^4$  равно 1.

В типовом варианте осуществления, Т1 находится на сайте расщепления смысловой цепи, например, в положении 11 от 5' конца смысловой цепи, когда длина смысловой цепи составляет 19-22 нуклеотида, и  $n^2$  равно 1; Т1' находится в положении 14 от 5' конца антисмысловой цепи, и  $q^2$  равно 1, и модификация Т1' находится в 2' положении рибозного сахара или в положениях не рибозной, ациклической или скелетной цепи, которые обеспечивают меньший пространственный объем, чем 2'-ОМе рибоза; Т2' находится в положениях 6-10 от 5' конца антисмысловой цепи, и  $q^4$  равно 1; и ТЗ' находится в положении 2 от 5' конца антисмысловой цепи, и  $q^6$  равно 1, и модификация ТЗ' находится в положении 2' или в положениях не рибозной, ациклической или скелетной цепи, которые обеспечивают пространственный объем, меньший или равный, чем 2'-ОМе рибоза.

В одном варианте осуществления, Т2' начинается в положении 8 от 5' конца антисмысловой цепи. В одном примере, Т2' начинается в положении 8 от 5' конца антисмысловой цепи, и  $q^4$  равно 2.

В одном варианте осуществления, Т2' начинается в положении 9 от 5' конца антисмысловой цепи. В одном примере, Т2' находится в положении 9 от 5' конца антисмысловой цепи, и  $q^4$  равно 1.

В одном варианте осуществления, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, Т2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 1, ВЗ' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 6, ТЗ' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2, и двумя модификации



равно 5, ТЗ' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и две модификации фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца антисмысловой цепи).

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, Т2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 1, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 6, ТЗ' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и  $q^7$  равно 1.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, Т2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 1, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 6, ТЗ' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца антисмысловой цепи).

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 5, Т2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 1, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, ТЗ' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе и  $q^7$  равно 1; необязательно с, по меньшей мере, 2 дополнительными ТТ на 3' конце антисмысловой цепи.

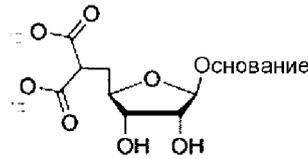
В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 5, Т2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 1, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, ТЗ' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и  $q^7$  равно 1; необязательно, по меньшей мере, с двумя дополнительными ТТ на 3' конце антисмысловой цепи; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая с 5' конца смысловой цепи), и двумя



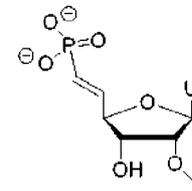
равно 4,  $q^4$  равно 0, ВЗ' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, ТЗ' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равно 1.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, ВЗ представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4,  $q^4$  равно 0, ВЗ' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, ТЗ' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5' конца антисмысловой цепи).

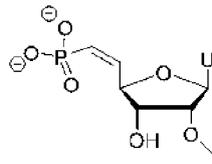
Агент РНКи может содержать фосфорсодержащую группу на 5' конце смысловой или антисмысловой цепи. 5' концевая фосфорсодержащая группа может представлять собой 5' концевой фосфат (5'-P), 5' концевой фосфотиоат (5'-PS), 5' концевой фосфородитиоат (5'-PS<sub>2</sub>), 5' концевой винилфосфонат (5'-VP), 5' концевой метилфосфонат



(MePhos) или 5'-дезоксидезокси-5'-C-малонил ( ). Когда 5' концевая фосфорсодержащая группа представляет собой 5' концевой винилфосфонат (5'-VP), 5'-VP



может быть 5'-E-VP изомером (т.е. транс-винилфосфатом,



изомером (т.е. цис-винилфосфатом, ), или их смесью.

В одном варианте осуществления, агент РНКи содержит фосфорсодержащую группу на 5' конце смысловой цепи. В одном варианте осуществления, агент РНКи содержит фосфорсодержащую группу на 5' конце антисмысловой цепи.

В одном варианте осуществления, агент РНКи содержит 5'-P. В одном варианте осуществления, агент РНКи содержит 5'-P в антисмысловой цепи.

В одном варианте осуществления, агент РНКи содержит 5'-PS. В одном варианте осуществления, агент РНКи содержит 5'-PS в антисмысловой цепи.

В одном варианте осуществления, агент РНКи содержит 5'-VP. В одном варианте осуществления, агент РНКи содержит 5'-VP в антисмысловой цепи. В одном варианте осуществления, агент РНКи содержит 5'-E-VP в антисмысловой цепи. В одном варианте





1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-PS<sub>2</sub>.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F, n<sup>1</sup> равно 8, Т1 представляет собой 2'F, n<sup>2</sup> равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе, n<sup>3</sup> равно 7, n<sup>4</sup> равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе, n<sup>5</sup> равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F, q<sup>1</sup> равно 9, Т1' представляет собой 2'-F, q<sup>2</sup> равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F, q<sup>3</sup> равно 4, Т2' представляет собой 2'-F, q<sup>4</sup> равно 2, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F, q<sup>5</sup> равно 5, Т3' представляет собой 2'-F, q<sup>6</sup> равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и q<sup>7</sup> равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-дезоксид-5'-С-малонил.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F, n<sup>1</sup> равно 8, Т1 представляет собой 2'F, n<sup>2</sup> равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе, n<sup>3</sup> равно 7, n<sup>4</sup> равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе, n<sup>5</sup> равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F, q<sup>1</sup> равно 9, Т1' представляет собой 2'-F, q<sup>2</sup> равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F, q<sup>3</sup> равно 4, q<sup>4</sup> равно 0, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F, q<sup>5</sup> равно 7, Т3' представляет собой 2'-F, q<sup>6</sup> равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе и q<sup>7</sup> равно 1. Агент РНКи также содержит 5'-Р.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F, n<sup>1</sup> равно 8, Т1 представляет собой 2'F, n<sup>2</sup> равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе, n<sup>3</sup> равно 7, n<sup>4</sup> равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе, n<sup>5</sup> равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F, q<sup>1</sup> равно 9, Т1' представляет собой 2'-F, q<sup>2</sup> равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F, q<sup>3</sup> равно 4, q<sup>4</sup> равно 0, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F, q<sup>5</sup> равно 7, Т3' представляет собой 2'-F, q<sup>6</sup> равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и q<sup>7</sup> равно 1. Агент дцРНК также содержит 5'-PS.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F, n<sup>1</sup> равно 8, Т1 представляет собой 2'F, n<sup>2</sup> равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе, n<sup>3</sup> равно 7, n<sup>4</sup> равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе, n<sup>5</sup> равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F, q<sup>1</sup> равно 9, Т1' представляет собой 2'-F, q<sup>2</sup> равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F, q<sup>3</sup> равно 4, q<sup>4</sup> равно 0, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F, q<sup>5</sup> равно 7, Т3' представляет собой 2'-F, q<sup>6</sup> равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и q<sup>7</sup> равно 1. Агент РНКи также содержит 5'-VP. 5'-VP может представлять собой 5'-E-VP, 5'-Z-VP или их комбинацию.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F, n<sup>1</sup> равно 8, Т1 представляет собой 2'F, n<sup>2</sup> равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе, n<sup>3</sup> равно 7, n<sup>4</sup> равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе, n<sup>5</sup> равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F, q<sup>1</sup>



антисмысловой цепи (считая с 5' конца). Агент РНКи также содержит 5'-VP. 5'-VP может быть 5'-E-VP, 5'-Z-VP или их комбинацией.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4,  $q^4$  равно 0, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая с 5' конца) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца). Агент РНКи также содержит 5'-PS<sub>2</sub>.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4,  $q^4$  равно 0, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая с 5' конца) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца). Агент РНКи также содержит 5'-дезоксидезокси-5'-С-малонил.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, Т2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равно 1. Агент РНКи также содержит 5'-P.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, Т2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равно 1. Агент РНКи также содержит 5'-PS.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно

9, T1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, B2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, T2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, B3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, T3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, B4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равно 1. Агент РНКи также содержит 5'-VP. 5'-VP может быть 5'-E-VP, 5'-Z-VP или их комбинацией.

В одном варианте осуществления, B1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, T1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, B2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, B3 представляет собой 2'ОМе,  $n^5$  равно 3, B1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, T1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, B2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, T2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, B3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, T3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, B4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равно 1. РНК агент дцРНКи также содержит 5'-PS<sub>2</sub>.

В одном варианте осуществления, B1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, T1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, B2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, B3 представляет собой 2'ОМе,  $n^5$  равно 3, B1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, T1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, B2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, T2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, B3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, T3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, B4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равно 1. Агент РНКи также содержит 5'-дезоксид-5'-C-малонил.

В одном варианте осуществления, B1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, T1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, B2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, B3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, B1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, T1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, B2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, T2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, B3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, T3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равен 1, B4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равен 1; с двумя модификациями фосфориотной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфориотной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфориотной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-P.

В одном варианте осуществления, B1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, T1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, B2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, B3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, B1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, T1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, B2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, T2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, B3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, T3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равен 1, B4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равен 1; с двумя модификациями фосфориотной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфориотной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфориотной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-PS.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, Т2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равен 1, В4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равен 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-VP. 5'-VP может представлять собой 5'-E-VP, 5'-Z-VP или их комбинацию.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, Т2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равен 1, В4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равен 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-PS<sub>2</sub>.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, Т2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равен 1, В4' представляет собой 2'-F, а  $q^7$  равен 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-дезоксид-5'-C-малонил.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4,  $q^4$  равно 0, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равно 1. Агент РНКи также содержит

5'-P.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4,  $q^4$  равно 0, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-F и  $q^7$  равно 1. Агент РНКи также содержит 5'-PS.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4,  $q^4$  равно 0, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равно 1. Агент РНКи также содержит 5'-VP. 5'-VP может представлять собой 5'-E-VP, 5'-Z-VP или их комбинацию.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4,  $q^4$  равно 0, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равно 1. Агент РНКи также содержит 5'-PS<sub>2</sub>.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4,  $q^4$  равно 0, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равно 1. Агент РНКи также содержит 5'-дезоксигуанозин-5'-С-малонил.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4,  $q^4$  равно 0, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфориоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфориоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфориоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-P.



фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-дезоксигуанилат-3'-фосфат-5'-С-малонил.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, Т2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5' конца антисмысловой цепи). Агент также содержит 5'-Р и таргетный лиганд. В одном варианте осуществления, 5'-Р находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, Т2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-PS и таргетный лиганд. В одном варианте осуществления, 5'-PS находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, Т2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями

фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-VP (например, 5'-E-VP, 5'-Z-VP или их комбинацию) и таргетный лиганд.

В одном варианте осуществления, 5'-VP находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, Т2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-PS<sub>2</sub> и таргетный лиганд В одном варианте осуществления, 5'-PS<sub>2</sub> находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, Т2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-дезоксидезокси-5'-C-малонил и таргетный лиганд. В одном варианте осуществления, 5'-дезоксидезокси-5'-C-малонил находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4,  $q^4$  равно 0, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая с 5' конца) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в пределах 18-23

положений антисмысловой цепи (считая с 5' конца). Агент РНКи также содержит 5'-Р и таргетный лиганд. В одном варианте осуществления, 5'-Р находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4,  $q^4$  равно 0, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая с 5' конца) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца). Агент РНКи также содержит 5'-PS и таргетный лиганд. В одном варианте осуществления, 5'-PS находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4,  $q^4$  равно 0, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая с 5' конца) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца). Агент РНКи также содержит 5'-VP (*например*, 5'-E-VP, 5'-Z-VP или их комбинацию) и таргетный лиганд. В одном варианте осуществления, 5'-VP находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4,  $q^4$  равно 0, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая с 5' конца) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца). Агент РНКи также содержит 5'-PS<sub>2</sub> и таргетный лиганд. В одном варианте осуществления, 5'-PS<sub>2</sub> находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4,  $q^4$  равно 0, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-ОМе, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая с 5' конца) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца). Агент РНКи также содержит 5'-дезоксид-5'-С-малонил и таргетный лиганд. В одном варианте осуществления, 5'-дезоксид-5'-С-малонил находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, Т2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равен 1, В4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равен 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-Р и таргетный лиганд. В одном варианте осуществления, 5'-Р находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, Т2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равен 1, В4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равен 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-PS и таргетный лиганд. В одном варианте осуществления, 5'-PS находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно

8, T1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, B2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, B3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, B1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, T1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, B2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, T2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, B3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, T3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равен 1, B4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равен 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-VP (*например*, 5'-E-VP, 5'-Z-VP или их комбинацию) и таргетный лиганд. В одном варианте осуществления, 5'-VP находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, B1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, T1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, B2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, B3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, B1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, T1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, B2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, T2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, B3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, T3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равен 1, B4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равен 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-PS<sub>2</sub> и таргетный лиганд В одном варианте осуществления, 5'-PS<sub>2</sub> находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, B1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, T1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, B2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, B3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, B1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, T1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, B2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4, T2' представляет собой 2'-F,  $q^4$  равно 2, B3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 5, T3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равен 1, B4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равен 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-дезоксидезокси-5'-C-малонил и таргетный лиганд. В одном варианте осуществления, 5'-дезоксидезокси-5'-C-малонил находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, B1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно

8, T1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, B2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, B3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, B1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, T1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, B2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4,  $q^4$  равно 0, B3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, T3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, B4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-Р и таргетный лиганд. В одном варианте осуществления, 5'-Р находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, B1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, T1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, B2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, B3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, B1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, T1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, B2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4,  $q^4$  равно 0, B3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, T3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, B4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-PS и таргетный лиганд. В одном варианте осуществления, 5'-PS находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, B1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, T1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, B2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, B3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, B1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, T1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, B2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4,  $q^4$  равно 0, B3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, T3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, B4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-VP (например, 5'-E-VP, 5'-Z-VP или их комбинацию) и таргетный лиганд. В одном варианте осуществления, 5'-VP находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце антисмысловой цепи. смысловая цепь.

В одном варианте осуществления, B1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, T1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, B2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно

0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4,  $q^4$  равно 0, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-PS<sub>2</sub> и таргетный лиганд. В одном варианте осуществления, 5'-PS<sub>2</sub> находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, В1 представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $n^1$  равно 8, Т1 представляет собой 2'F,  $n^2$  равно 3, В2 представляет собой 2'-ОМе,  $n^3$  равно 7,  $n^4$  равно 0, В3 представляет собой 2'-ОМе,  $n^5$  равно 3, В1' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^1$  равно 9, Т1' представляет собой 2'-F,  $q^2$  равно 1, В2' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^3$  равно 4,  $q^4$  равно 0, В3' представляет собой 2'-ОМе или 2'-F,  $q^5$  равно 7, Т3' представляет собой 2'-F,  $q^6$  равно 1, В4' представляет собой 2'-F, и  $q^7$  равно 1; с двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая от 5' конца смысловой цепи) и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя модификациями фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5' конца антисмысловой цепи). Агент РНКи также содержит 5'-дезоксидезокси-5'-C-малонил и таргетный лиганд. В одном варианте осуществления, 5'-дезоксидезокси-5'-C-малонил находится на 5' конце антисмысловой цепи, и таргетный лиганд находится на 3' конце смысловой цепи.

В конкретном варианте осуществления, агент РНКи по настоящему изобретению содержит:

а) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3' концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных через трехвалентный разветвленный линкер; и

(iii) модификации 2'-F в положениях 1, 3, 5, 7, 9-11, 13, 17, 19 и 21 и модификации 2'-ОМе в положениях 2, 4, 6, 8, 12, 14-16, 18 и 20 (считая с 5' конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 23 нуклеотида;

(ii) модификацию 2'-ОМе в положениях 1, 3, 5, 9, 11-13, 15, 17, 19, 21 и 23 и модификации 2'F в положениях 2, 4, 6-8, 10, 14, 16, 18, 20 и 22 (считая с 5' конца); и

(iii) фосфортиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 21 и 22 и между положениями нуклеотидов 22 и 23 (считая с 5' конца);

где агенты дцРНК имеют два нуклеотидных липких конца на 3' конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5' конце антисмысловой цепи.

В другом конкретном варианте осуществления, агент РНКи по настоящему изобретению содержит:

(а) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3' концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных через трехвалентный разветвленный линкер;

(iii) модификации 2'-F в положениях 1, 3, 5, 7, 9-11, 13, 15, 17, 19 и 21 и модификации 2'-ОМе в положениях 2, 4, 6, 8, 12, 14, 16, 18 и 20 (считая с 5' конца); и

(iv) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2 и между положениями нуклеотидов 2 и 3 (считая с 5' конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 23 нуклеотида;

(ii) модификации 2'-ОМе в положениях 1, 3, 5, 7, 9, 11-13, 15, 17, 19 и 21-23 и модификации 2'F в положениях 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16, 18 и 20 (считая с 5' конца); и

(iii) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2, между положениями нуклеотидов 2 и 3, между положениями нуклеотидов 21 и 22 и между положениями нуклеотидов 22 и 23 (считая с 5' конца);

где агенты РНКи имеют два нуклеотидных липких конца на 3' конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5' конце антисмысловой цепи.

В другом конкретном варианте осуществления, агент РНКи по настоящему изобретению содержит:

(а) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3' концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных через трехвалентный разветвленный линкер;

(iii) модификации 2'-ОМе в положениях с 1-6, 8, 10 и 12-21, модификации 2'-F в положениях 7 и 9 и дезоксинуклеотид (*например*, dT) в положении 11 (считая от 5' конца);

и

(iv) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2 и между положениями нуклеотидов 2 и 3 (считая с 5' конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 23 нуклеотида;

(ii) модификации 2'-ОМе в положениях 1, 3, 7, 9, 11, 13, 15, 17 и 19-23 и модификации 2'-F в положениях 2, 4-6, 8, 10, 12, 14, 16 и 18 (считая с 5' конца); и

(iii) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2, между положениями нуклеотидов 2 и 3, между положениями нуклеотидов 21 и 22 и между положениями нуклеотидов 22 и 23 (считая с 5' конца);

где агенты РНКи имеют два нуклеотидных липких конца на 3' конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5' конце антисмысловой цепи.

В другом конкретном варианте осуществления, агент РНКи по настоящему изобретению содержит:

(a) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3' концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных через трехвалентный разветвленный линкер;

(iii) модификации 2'-ОМе в положениях с 1-6, 8, 10, 12, 14 и 16-21 и модификации 2'-F в положениях 7, 9, 11, 13 и 15; и

(iv) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2 и между положениями нуклеотидов 2 и 3 (считая с 5' конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 23 нуклеотида;

(ii) модификации 2'-ОМе в положениях 1, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 и 21-23 и модификации 2'-F в положениях 2-4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 и 20 (считая с 5' конца); и

(iii) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2, между положениями нуклеотидов 2 и 3, между положениями нуклеотидов 21 и 22 и между положениями нуклеотидов 22 и 23 (считая с 5' конца);

где агенты РНКи имеют два нуклеотидных липких конца на 3' конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5' конце антисмысловой цепи.

В другом конкретном варианте осуществления, агент РНКи по настоящему изобретению содержит:

(a) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3' концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных через трехвалентный разветвленный линкер;

(iii) модификации 2'-ОМе в положениях с 1-9 и 12-21 и модификации 2'-F в положениях 10 и 11; и

(iv) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2 и между положениями нуклеотидов 2 и 3 (считая с 5' конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 23 нуклеотида;

(ii) модификации 2'-ОМе в положениях 1, 3, 5, 7, 9, 11-13, 15, 17, 19 и 21-23 и модификации 2'-F в положениях 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16, 18 и 20 (считая с 5' конца); и

(iii) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2, между положениями нуклеотидов 2 и 3, между положениями нуклеотидов 21 и 22 и между положениями нуклеотидов 22 и 23 (считая с 5' конца);

где агенты РНКи имеют два нуклеотидных липких конца на 3' конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5' конце антисмысловой цепи.

В другом конкретном варианте осуществления, агент РНКи по настоящему изобретению содержит:

(а) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3' концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных через трехвалентный разветвленный линкер;

(iii) модификации 2'-F в положениях 1, 3, 5, 7, 9-11 и 13 и модификации 2'-ОМе в положениях 2, 4, 6, 8, 12 и 14-21; и

(iv) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2 и между положениями нуклеотидов 2 и 3 (считая с 5' конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 23 нуклеотида;

(ii) модификации 2'-ОМе в положениях 1, 3, 5-7, 9, 11-13, 15, 17-19 и 21-23, а также модификации 2'-F в положениях 2, 4, 8, 10, 14, 16 и 20 (считая с 5' конца); и

(iii) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2, между положениями нуклеотидов 2 и 3, между положениями нуклеотидов 21 и 22 и между положениями нуклеотидов 22 и 23 (считая с 5' конца);

где агенты РНКи имеют два нуклеотидных липких конца на 3' конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5' конце антисмысловой цепи.

В другом конкретном варианте осуществления, агент РНКи по настоящему изобретению содержит:

(а) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3' концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных через трехвалентный разветвленный линкер;

(iii) модификации 2'-ОМе в положениях 1, 2, 4, 6, 8, 12, 14, 15, 17 и 19-21 и модификации 2'-F в положениях 3, 5, 7, 9-11, 13, 16 и 18; и

(iv) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2 и между положениями нуклеотидов 2 и 3 (считая с 5' конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 25 нуклеотидов;

(ii) модификации 2'-ОМе в положениях 1, 4, 6, 7, 9, 11-13, 15, 17 и 19-23, модификации 2'-F в положениях 2, 3, 5, 8, 10, 14, 16 и 18, и дезоксинуклеотиды (*например*, dT) в положениях 24 и 25 (считая с 5' конца); и

(iii) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2, между положениями нуклеотидов 2 и 3, между положениями нуклеотидов 21 и 22 и между положениями нуклеотидов 22 и 23 (считая с 5' конца);

где агенты РНКи имеют липкий конец из четырех нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5' конце антисмысловой цепи.

В другом конкретном варианте осуществления, агент РНКи по настоящему изобретению содержит:

(a) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3' концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных через трехвалентный разветвленный линкер;

(iii) модификации 2'-ОМе в положениях 1-6, 8 и 12-21 и модификации 2'-F в положениях 7 и 9-11; и

(iv) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2 и между положениями нуклеотидов 2 и 3 (считая с 5' конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 23 нуклеотида;

(ii) модификации 2'-ОМе в положениях 1, 3-5, 7, 8, 10-13, 15 и 17-23, и модификации 2'-F в положениях 2, 6, 9, 14 и 16 (считая с 5' конца); и

(iii) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2, между положениями нуклеотидов 2 и 3, между положениями нуклеотидов 21 и 22 и между положениями нуклеотидов 22 и 23 (считая с 5' конца);

где агенты РНКи имеют два нуклеотидных липких конца на 3' конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5' конце антисмысловой цепи.

В другом конкретном варианте осуществления, агент РНКи по настоящему изобретению содержит:

(a) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3' концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных через трехвалентный разветвленный линкер;

(iii) модификации 2'-ОМе в положениях 1-6, 8 и 12-21 и модификации 2'-F в положениях 7 и 9-11; и

(iv) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2 и между положениями нуклеотидов 2 и 3 (считая с 5' конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 23 нуклеотида;

(ii) модификации 2'-ОМе в положениях 1, 3-5, 7, 10-13, 15 и 17-23 и модификации 2'-F в положениях 2, 6, 8, 9, 14 и 16 (считая с 5' конца); и

(iii) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2, между положениями нуклеотидов 2 и 3, между положениями нуклеотидов 21 и 22 и между положениями нуклеотидов 22 и 23 (считая с 5' конца);

где агенты РНКи имеют два нуклеотидных липких конца на 3' конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5' конце антисмысловой цепи.

В другом конкретном варианте осуществления, агент РНКи по настоящему изобретению содержит:

(a) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 19 нуклеотидов;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3' концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных через трехвалентный разветвленный линкер;

(iii) модификации 2'-ОМе в положениях 1-4, 6 и 10-19 и модификации 2'-F в положениях 5 и 7-9; и

(iv) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2 и между положениями нуклеотидов 2 и 3 (считая с 5' конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) модификации 2'-ОМе в положениях 1, 3-5, 7, 10-13, 15 и 17-21 и модификации 2'-F в положениях 2, 6, 8, 9, 14 и 16 (считая с 5' конца); и

(iii) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2, между положениями нуклеотидов 2 и 3, между положениями нуклеотидов 19 и 20 и между положениями нуклеотидов 20 и 21 (считая с 5' конца);

где агенты РНКи имеют два нуклеотидных липких конца на 3' конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5' конце антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, иРНК для применения в способах по изобретению представляет собой агент, выбранный из агентов, перечисленных в любой из Таблиц 2-7, 15, 18, 20-23, 30 и 31. Эти агенты могут дополнительно содержать лиганд.

### **III. иРНК, конъюгированные с лигандами**

Другая модификация РНК иРНК по изобретению включает химическое связывание с иРНК одного или нескольких лигандов, групп или конъюгатов, которые усиливают активность, клеточное распределение или клеточное поглощение иРНК, *например*, в

клетку. Такие группы включают, но не ограничены ими, липидные группы, такие как холестериновая группа (Letsinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86: 6553-6556). В других вариантах осуществления, лиганд представляет собой холевую кислоту (Manoharan *et al.*, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4:1053-1060), тиоэфир, *например*, берил-S-тримилтиол (Manoharan *et al.*, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1992, 660:306-309; Manoharan *et al.*, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3:2765-2770), тиохолестерин (Oberhauser *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533-538), алифатическую цепь, *например*, додекандиоловые или ундецильные остатки (Saison-Behmoaras *et al.*, *EMBO J*, 1991, 10:1111-1118; Kabanov *et al.*, *FEBS Lett.*, 1990, 259:327-330; Svinarchuk *et al.*, *Biochimie*, 1993, 75:49-54), фосфолипид, *например*, дигексадецил-рац-глицерин или триэтиламмоний 1,2-ди-О-гексадецил-рац-глицеро-3-фосфонат (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654; Shea *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777-3783), цепь полиамина или полиэтиленгликоля (Manoharan *et al.*, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969-973) или адамантануксусную кислоту (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654), пальмитиловую группу (Mishra *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229-237) или октадециламиновою или гексиламинокарбонилкоксихолестериную группу (Crooke *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923-937).

В некоторых вариантах осуществления, лиганд изменяет распределение, таргетирование или продолжительность жизни агента иРНК, в который он включен. В предпочтительных вариантах осуществления, лиганд обеспечивает повышенную аффинность к выбранной мишени, *например*, молекуле, клетке или типу клеток, компартменту, *например*, клеточному или органному компартменту, ткани, органу или области тела, *например*, по сравнению с видом, в котором отсутствует такой лиганд. Предпочтительные лиганды не принимают участия в дуплексном спаривании в дуплексной нуклеиновой кислоте.

Лиганды могут включать природное вещество, такое как белок (*например*, сывороточный альбумин человека (HSA), липопротеин низкой плотности (LDL) или глобулин); углевод (*например*, декстран, пуллулан, хитин, хитозан, инулин, циклодекстрин, N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин или гиалуроновую кислоту); или липид. Лиганд также может быть рекомбинантной или синтетической молекулой, такой как синтетический полимер, *например*, синтетическая полиаминокислота. Примеры полиаминокислот включают полиаминокислоту полилизин (PLL), поли-L-аспарагиновую кислоту, поли-L-глутаминовую кислоту, сополимер стирола и ангидрида яблочной кислоты, сополимер поли(L-лактида и гликолида), сополимер дивинилового эфира и малеинового ангидрида, сополимер N-(2-гидроксипропил)метакриламида (НМРА), полиэтиленгликоль (PEG), поливиниловый спирт (PVA), полиуретан, поли(2-этилакриловую кислоту), полимеры N-изопропилакриламида или полифосфазин. Примеры полиаминов включают: полиэтиленимин, полилизин (PLL), спермин, спермидин, полиамин, псевдопептид-полиамин, пептидомиметический полиамин, дендримерный полиамин, аргинин, амидин, протамин, катионный липид, катионный порфирин,

четвертичную соль полиамина или альфа-спиральный пептид.

Лиганды также могут включать таргетные группы, *например*, таргетный агент для клетки или ткани, *например*, лектин, гликопротеин, липид или белок, *например*, антитело, которое связывается с определенным типом клеток, таким как клетка почки. Таргетной группой может быть тиротропин, меланотропин, лектин, гликопротеин, поверхностно-активный белок А, углевод муцина, поливалентную лактозу, поливалентную галактозу, N-ацетилгалактозамин, N-ацетилглюкозамин поливалентную маннозу, поливалентную фукозу, гликозилированные полиаминокислоты, мультивалентную галактозу, трансферрин, бисфосфонат, полиглутамат, полиаспартат, липид, холестерин, стероид, желчную кислоту, фолат, витамин В12, витамин А, биотин или RGD-пептид или миметик RGD-пептида. В некоторых вариантах осуществления, лиганд представляет собой поливалентную галактозу, *например*, N-ацетилгалактозамин.

Другие примеры лигандов включают красители, интеркалирующие агенты (*например*, акридины), поперечно-сшивающие агенты (*например*, псорален, митомицин С), порфирины (ТРРС4, тексафирин, сапфирин), полициклические ароматические углеводороды (*например*, феназин, дигидрофеназин), искусственные эндонуклеазы (*например*, ЭДТК), липофильные молекулы, *например*, холестерин, холевую кислоту, адамантануксусную кислоту, 1-пиренмасляную кислоту, дигидротестостерон, 1,3-бис-О(гексадецил)глицерин, геранилоксигексильную группу, гексадецилглицерин, борнеол, ментол, 1,3-пропандиол, гептадецильную группу, пальмитиновую кислоту, миристиновую кислоту, О3-(олеоил)литохолевую кислоту, О3-(олеоил)холеновую кислоту, диметокситритил или феноксазин) и конъюгаты пептидов (*например*, antennapedia пептид, Tat пептид), алкилирующие агенты, фосфат, аминок, меркапто, PEG (*например*, PEG-40K), MPEG, [MPEG]<sub>2</sub>, полиамино, алкил, замещенный алкил, радиоактивно меченые маркеры, ферменты, гаптены (*например*, биотин), агенты, облегчающие транспорт/всасывание (*например*, аспирин, витамин Е, фолиевую кислоту), синтетические рибонуклеазы (*например*, имидазол, бисимидазол, гистамин, имидазольные кластеры, акридин-имидазольные конъюгаты, Eu<sup>3+</sup> комплексы тетраазамакроциклов), динитрофенил, HRP или AP.

Лиганды могут быть белками, *например*, гликопротеинами или пептидами, *например*, молекулами, обладающими специфическим сродством к ко-лиганду, или антителами, *например*, антителом, которое связывается с определенным типом клеток, таким как клетка печени. Лиганды также могут включать гормоны и гормональные рецепторы. Они также могут включать не пептидные вещества, такие как липиды, лектины, углеводы, витамины, кофакторы, поливалентную лактозу, поливалентную галактозу, N-ацетилгалактозамин, N-ацетилглюкозамин, поливалентную маннозу или поливалентную фукозу. Лиганд может представлять собой, например, липополисахарид, активатор киназы p38 MAP или активатор NF-κB.

Лиганд может быть веществом, *например*, лекарственным средством, которое может увеличить поглощение агента иРНК клеткой, например, путем разрушения цитоскелета

клетки, *например*, путем разрушения микротрубочек, микрофиламентов или промежуточных филаментов клетки. Лекарственным средством может быть, например, таксол, винкристин, винбластин, цитохалазин, нокодазол, джаплакинолид, латрункулин А, фаллоидин, свинголид А, инданоцин или миосервин.

В некоторых вариантах осуществления, лиганд, присоединенный к иРНК, как описано в настоящем документе, действует как фармакокинетический модулятор (ФК модулятор). ФК модуляторы включают липофилы, желчные кислоты, стероиды, аналоги фосфолипидов, пептиды, протеинсвязывающие агенты, PEG, витамины и *т.д.* Типовые ФК модуляторы включают, но не ограничены ими, холестерин, жирные кислоты, холевую кислоту, литохолевую кислоту, диалкилглицериды, диацилглицерид, фосфолипиды, сфинголипиды, напроксен, ибупрофен, витамин Е, биотин. Также известно, что олигонуклеотиды, содержащие ряд фосфоротиоатных связей, связывают к сывороточный белок, таким образом, короткие олигонуклеотиды, *например*, олигонуклеотиды примерно из 5 оснований, 10 оснований, 15 оснований или 20 оснований, содержащие несколько фосфоротиоатных связей в скелете, также подходят для настоящего изобретения в качестве лигандов (*например*, в качестве лигандов, модулирующих ФК) Кроме того, аптамеры, которые связывают компоненты сыворотки (*например*, белки сыворотки), также подходят для применения в качестве лигандов, модулирующих ФК, в вариантах осуществления, описанных в настоящем документе.

Лиганд-конъюгированные иРНК по изобретению могут быть синтезированы с использованием олигонуклеотида, который несет боковую реакционноспособную функциональную группу, такую как получена в результате присоединения связывающей молекулы к олигонуклеотиду (описано ниже). Эти реакционноспособные олигонуклеотиды могут взаимодействовать непосредственно с коммерчески доступными лигандами, лигандами, синтезированными с любой из множества защитных групп, или лигандами, к которым присоединена связывающая группа.

Олигонуклеотиды, используемые в конъюгатах по настоящему изобретению, могут быть легко и рутинно получены с помощью хорошо известного способа твердофазного синтеза. Оборудование для такого синтеза продается несколькими поставщиками, включая, например, Applied Biosystems® (Foster City, Calif.). Дополнительно или альтернативно могут быть использованы любые другие способы такого синтеза, известные в данной области техники. Также известно использование подобных способов для получения других олигонуклеотидов, таких как фосфоротиоаты и алкилированные производные.

В лиганд-конъюгированных иРНК и лиганд-молекуле, несущей сиквенс-специфичные связанные нуклеозиды по настоящему изобретению, олигонуклеотиды и олигонуклеозиды могут быть собраны на подходящем ДНК синтезаторе с применением стандартных предшественников нуклеотидов или нуклеозидов, или предшественников конъюгатов нуклеотидов или нуклеозидов, которые уже несут связывающую группу, предшественники конъюгатов лиганд-нуклеотид или -нуклеозид, которые уже несут молекулу лиганда, или не-нуклеозидные несущие лиганд строительные блоки.

При использовании предшественников нуклеотидных конъюгатов, которые уже несут связывающую группу, синтез сиквенс-специфических связанных нуклеозидов обычно завершается, и затем молекула лиганда реагирует со связывающей группой с образованием олигонуклеотида, конъюгированного с лигандом. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотиды или связанные нуклеозиды по настоящему изобретению синтезируют с помощью автоматического синтезатора с использованием фосфорамидитов, полученных из конъюгатов лиганд-нуклеозид, в дополнение к стандартным фосфорамидитам и не стандартным фосфорамидитам, которые коммерчески доступны и обычно используются в синтезе олигонуклеотидов.

#### *А. Липидные конъюгаты*

В некоторых вариантах осуществления, лиганд или конъюгат представляет собой липид или молекулу на основе липида. Такой липид или молекула на основе липида предпочтительно связывает сывороточный белок, *например*, сывороточный альбумин человека (HSA). Лиганд, связывающий HSA, позволяет распределять конъюгат к ткани-мишени, *например*, к ткани-мишени тела, отличной от почки. Например, тканью-мишенью может быть печень, включая паренхиматозные клетки печени. Другие молекулы, которые могут связывать HSA, также могут быть использованы в качестве лигандов. Например, может использоваться напроксен или аспирин. Липид или лиганд на основе липида может (а) повышать устойчивость к деградации конъюгата, (б) увеличивать таргетирование или транспорт в клетку-мишень или клеточную мембрану, или (с) может использоваться для регулирования связывания с белком сыворотки, *например*, HSA.

Лиганд на основе липидов можно использовать для ингибирования, *например*, контроля связывания конъюгата с тканью-мишенью. Например, липид или лиганд на основе липида, который сильнее связывается с HSA, с меньшей вероятностью будет таргетировать почки и, следовательно, с меньшей вероятностью будет выведен из организма. Липид или лиганд на основе липида, который менее сильно связывается с HSA, может быть использован для таргетирования конъюгата на почки.

В некоторых вариантах осуществления, лиганд на основе липида связывает HSA. Предпочтительно, он связывает HSA с достаточной аффинностью, так что конъюгат предпочтительно будет распределяться в ткани, не относящейся к почкам. Однако предпочтительно, чтобы аффинность не была настолько сильной, чтобы связывание HSA-лиганда не могло быть обратимым.

В других вариантах осуществления, лиганд на основе липида связывает HSA слабо или вообще не связывает, так что конъюгат будет предпочтительно распределяться в почках. Другие группы, таргетирующие клетки почек, также можно использовать вместо или в дополнение к лиганду на основе липида.

В другом аспекте лиганд представляет собой группу, *например*, витамин, который поглощается клеткой-мишенью, *например*, пролиферирующей клеткой. Они особенно полезны для лечения нарушений, характеризующихся нежелательной клеточной пролиферацией, *например*, злокачественного или не злокачественного типа, *например*,

раковых клеток. Примеры витаминов включают витамины А, Е и К. Другие примеры витаминов включают витамин В, *например*, фолиевую кислоту, В12, рибофлавин, биотин, пиридоксал или другие витамины или питательные вещества, поглощаемые клетками-мишенями, такими как клетки печени. Также включены HSA и липопротеины низкой плотности (LDL).

*В. Агенты для проникновения в клетки*

В другом аспекте, лиганд представляет собой агент для проникновения в клетку, предпочтительно, спиральный агент для проникновения в клетку. Предпочтительно, агент является амфипатическим. Примером агента является пептид, такой как tat или antennopedia. Если агент представляет собой пептид, он может быть модифицирован, включая пептидилмиметик, инвертомеры, не пептидные или псевдопептидные связи и использование D-аминокислот. Спиральный агент предпочтительно представляет собой альфа-спиральный агент, который предпочтительно имеет липофильную и липофобную фазы.

Лиганд может представлять собой пептид или пептидомиметик. Пептидомиметик (также называемый в настоящем документе олигопептидомиметик) представляет собой молекулу, способную складываться в определенную трехмерную структуру, подобную природному пептиду. Присоединение пептида и пептидомиметика к агентам иРНК может влиять на фармакокинетическое распределение иРНК, например, за счет усиления клеточного распознавания и абсорбции. Пептид или пептидомиметическая группа может иметь длину примерно 5-50 аминокислот, *например*, длину примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 аминокислот.

Пептид или пептидомиметик может быть, например, проникающим в клетку пептидом, катионным пептидом, амфипатическим пептидом или гидрофобным пептидом (*например*, состоящим в основном из Tyr, Trp или Phe). Пептидная группа может представлять собой дендримерный пептид, ограниченный пептид или перекрестно-сшитый пептид. В другом альтернативном варианте, пептидная группа может включать гидрофобную мембранную транслокационную последовательность (MTS). Примером гидрофобного MTS-содержащего пептида является RFGF, имеющий аминокислотную последовательность AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO: 9). Аналог RFGF (*например*, аминокислотная последовательность AALLPVLLAAP (SEQ ID NO: 10), содержащая гидрофобную MTS, также может быть таргетной группой. Пептидная группа может быть пептидом «доставки», который может переносить большие полярные молекулы, включая пептиды, олигонуклеотиды и белок, через клеточные мембраны. Например, было обнаружено, что последовательности белка Tat HIV (GRKKRRQRRRPPQ (SEQ ID NO: 11) и белка Drosophila Antennapedia (RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO: 12)) способны функционировать в качестве пептидов доставки. Пептид или пептидомиметик может кодироваться случайной последовательностью ДНК, такой как пептид, идентифицированный из библиотеки фагового дисплея, или комбинаторной библиотеки «одна бусина-одно соединение» (OBOC) (Lam *et al.*, Nature, 354:82-84, 1991). Примерами

пептида или пептидомиметика, присоединенного к агенту ДЦРНК *через* встроенную мономерную единицу для целей таргетирования клеток, является пептид аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD) или RGD миметик. Пептидная группа может иметь длину от примерно 5 аминокислот до примерно 40 аминокислот. Пептидные группы могут иметь структурную модификацию, такую как повышение стабильности или прямых конформационных свойств. Можно использовать любую из структурных модификаций, описанных ниже.

Пептид RGD для применения в композициях и способах по изобретению может быть линейным или циклическим и может быть модифицирован, *например*, гликозилирован или метилирован, для облегчения таргетирования конкретных тканей. RGD-содержащие пептиды и пептидомиметики могут включать D-аминокислоты, а также синтетические миметики RGD. Помимо RGD, можно использовать другие группы, таргетирующие интегринавый лиганд. Предпочтительные конъюгаты этого лиганда таргетируют PECAM-1 или VEGF.

«Проникающий в клетку пептид» способен проникать в клетку, *например*, в клетку микроба, такую как клетка бактерии или гриба, или в клетку млекопитающего, такую как клетка человека. Проникающий в клетку пептид может быть, *например*,  $\alpha$ -спиральным линейным пептидом (*например*, LL-37 или Serpin P1), пептидом, содержащим дисульфидную связь (*например*,  $\alpha$ -дефенсин,  $\beta$ -дефенсин или бактенецин), или пептидом, содержащим только одну или две доминирующие аминокислоты (*например*, PR-39 или индолицидин). Проникающий в клетку пептид также может включать клеточный сигнал внутриядерной локализации (NLS). *Например*, проникающий в клетку пептид может представлять собой двухкомпонентный амфипатический пептид, такой как MPG, который получен из домена слитого пептида gp41 HIV-1 и NLS большого Т-антигена SV40 (Simeoni *et al.*, Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003).

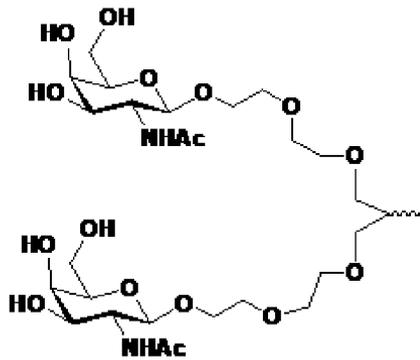
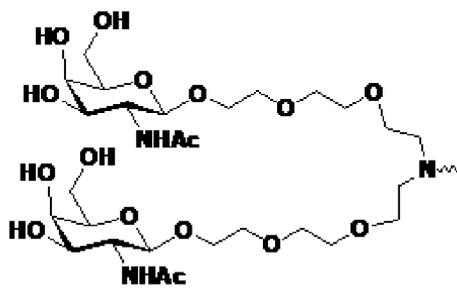
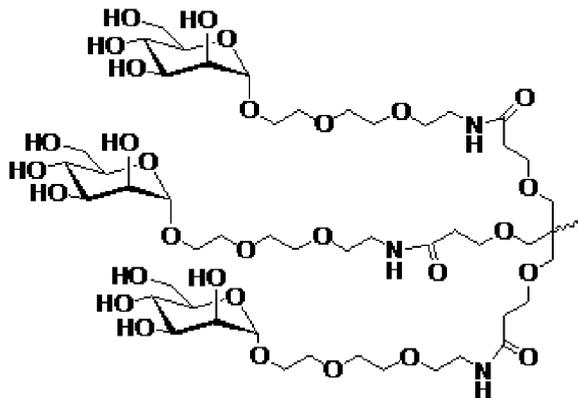
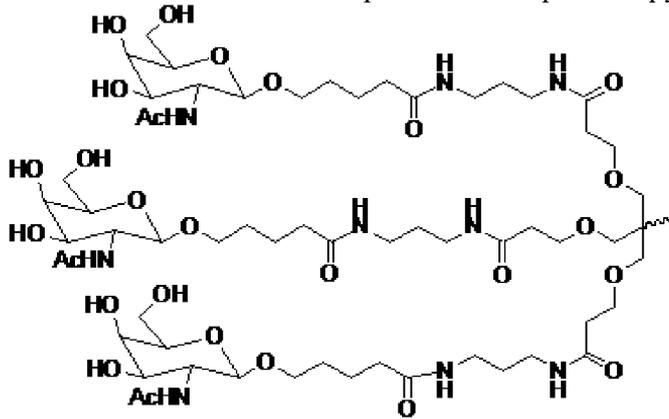
### *С. Углеводные конъюгаты*

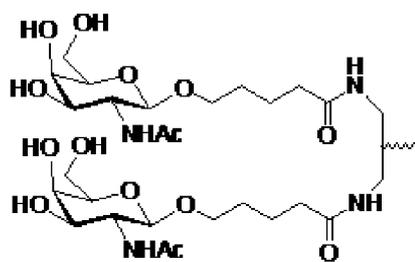
В некоторых вариантах осуществления композиций и способов по изобретению, иРНК дополнительно содержит углевод. Конъюгированная с углеводом иРНК является предпочтительной для доставки нуклеиновых кислот *in vivo*, а также для композиций, подходящих для терапевтического применения *in vivo*, как описано в настоящем документе. Используемый в настоящем документе термин «углевод» относится к соединению, которое является либо углеводом *само по себе*, состоящим из одной или нескольких моносакхаридных единиц, содержащих, по меньшей мере, 6 атомов углерода (которые могут быть линейными, разветвленными или циклическими) с атомом кислорода, азота или серы, связанным с каждым атомом углерода; либо соединением, имеющим в качестве своей части углеводный группу, состоящую из одной или нескольких моносакхаридных единиц, каждая из которых имеет, по меньшей мере, шесть атомов углерода (которые могут быть линейными, разветвленными или циклическими) с атомом кислорода, азота или серы, связанными с каждым атомом углерода. Типовые углеводы включают сахара (моно-, ди-, три- и олигосахариды, содержащие примерно от 4, 5, 6, 7, 8 или 9 моносакхаридных единиц)

и полисахариды, такие как крахмалы, гликоген, целлюлоза и полисахаридные камеди. Конкретные моносахариды включают сахара C5 и выше (*например*, C5, C6, C7 или C8); ди- и трисахариды включают сахара, имеющие две или три моносахаридные единицы (*например*, C5, C6, C7, или C8).

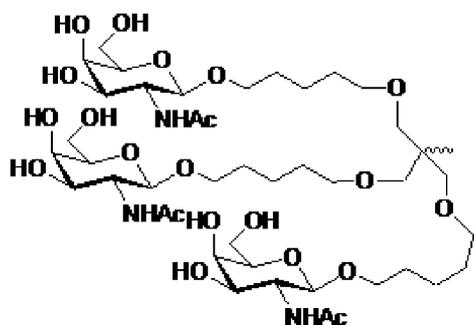
В некоторых вариантах осуществления, углеводный конъюгат для применения в композициях и способах по изобретению представляет собой моносахарид.

В одном варианте осуществления, углеводный конъюгат для применения в композициях и способах по изобретению выбран из группы, состоящей из:

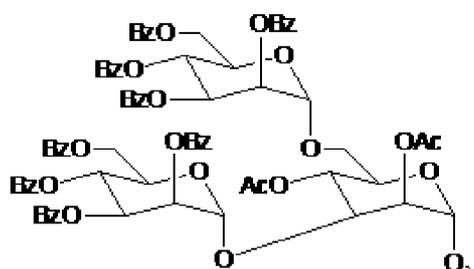




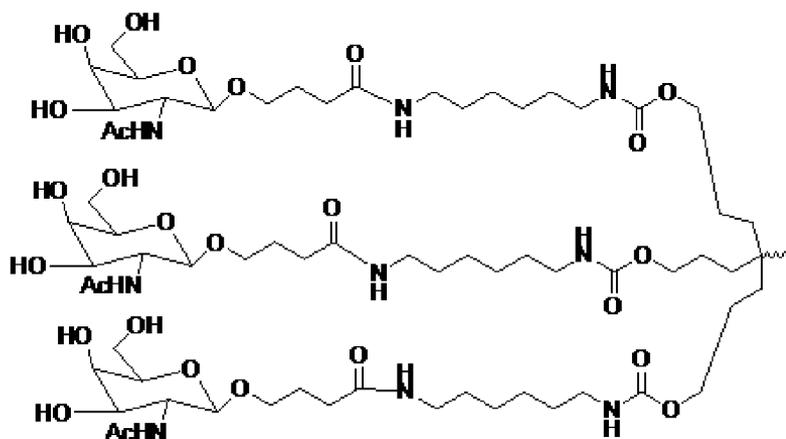
Формула VI,



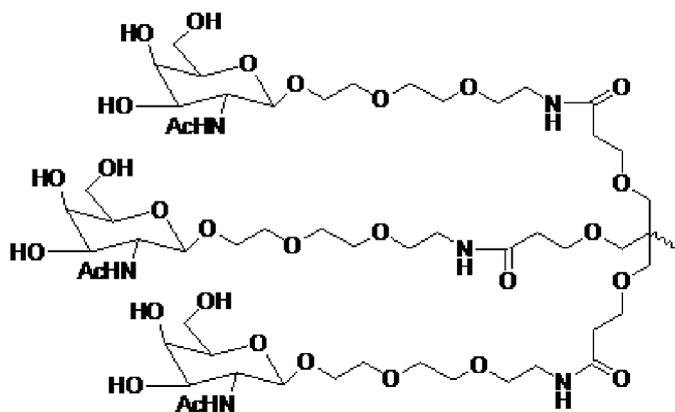
Формула VII,



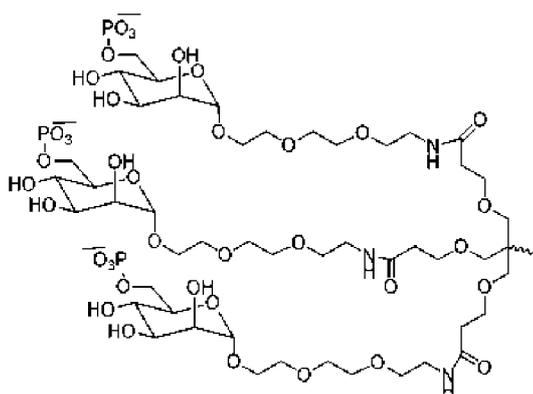
Формула VIII,



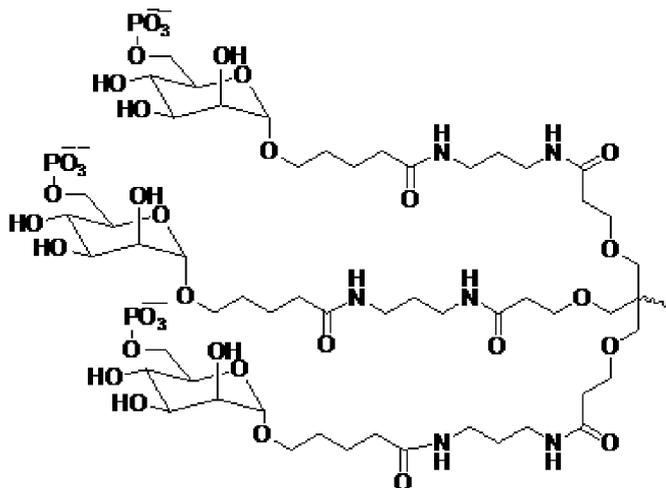
Формула IX,



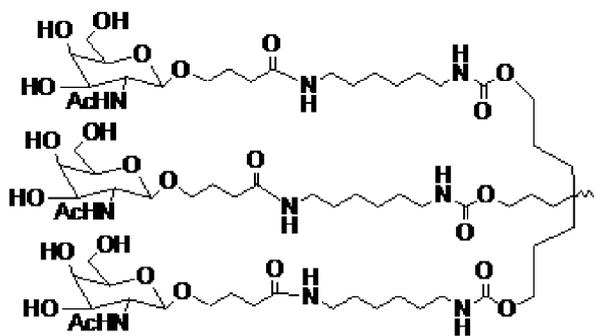
Формула X,



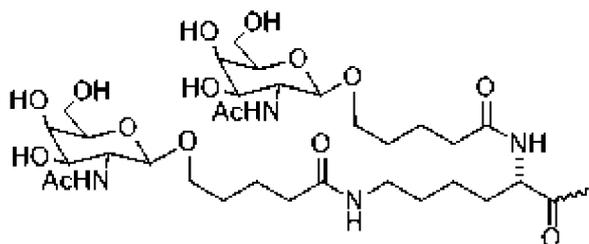
Формула XI,



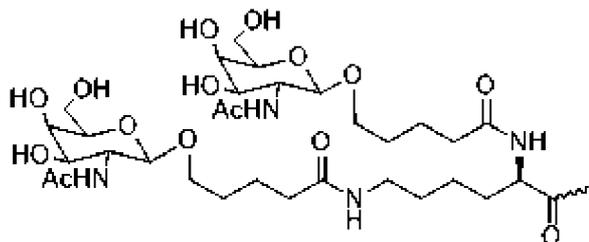
Формула XII,



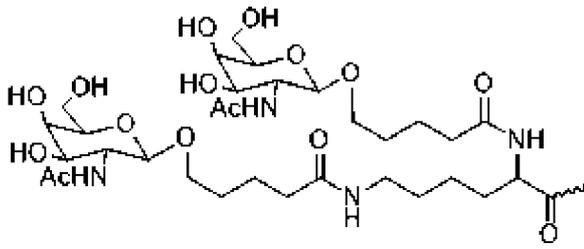
Формула XIII,



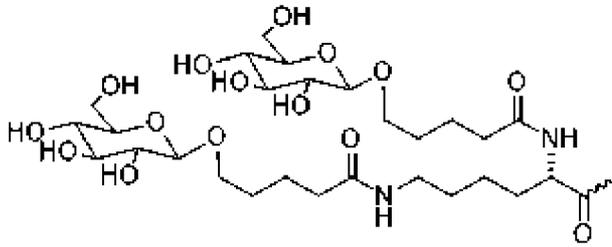
Формула XIV,



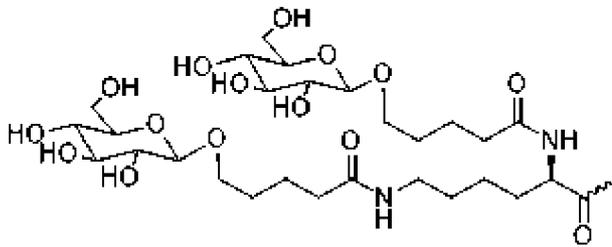
Формула XV,



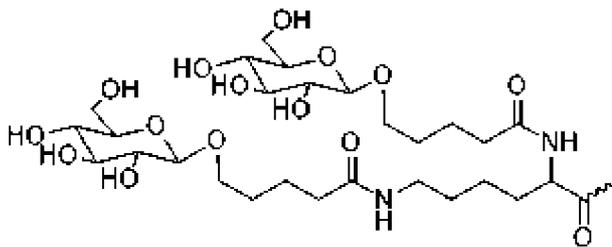
Формула XVI,



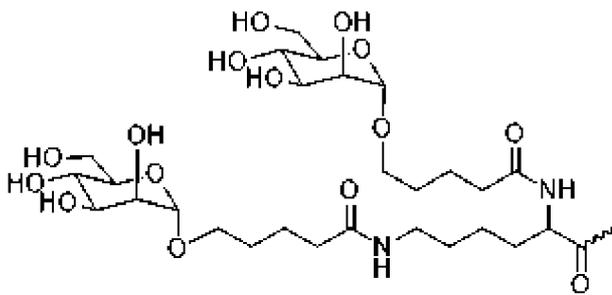
Формула XVII,



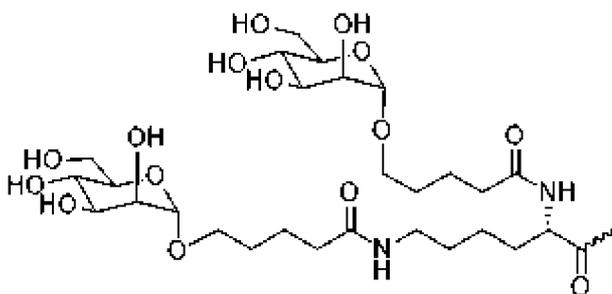
Формула XVIII,



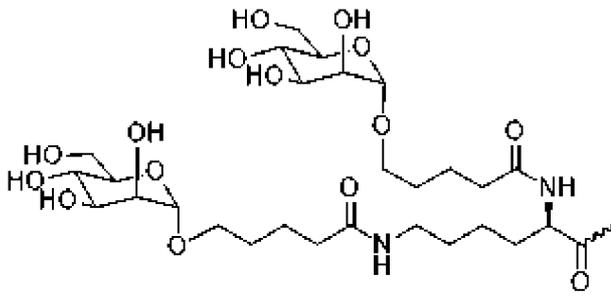
Формула XIX,



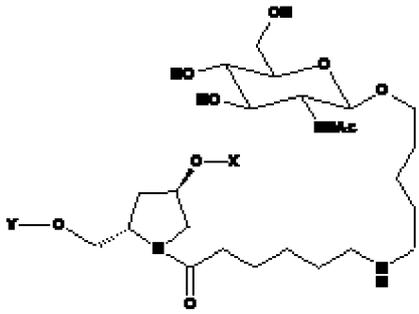
Формула XX,



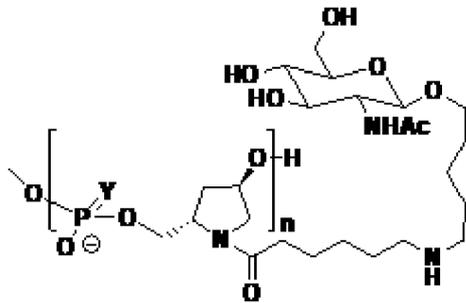
Формула XXI,



Формула XXII,

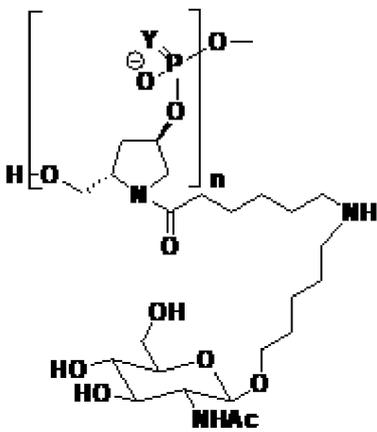


Формула XXIII;



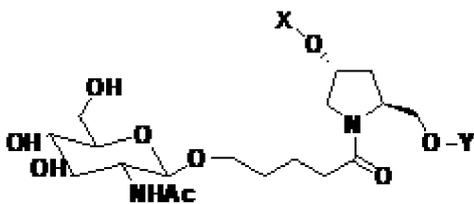
, где Y представляет собой O или S и n равно 3-6

(формула XXIV);

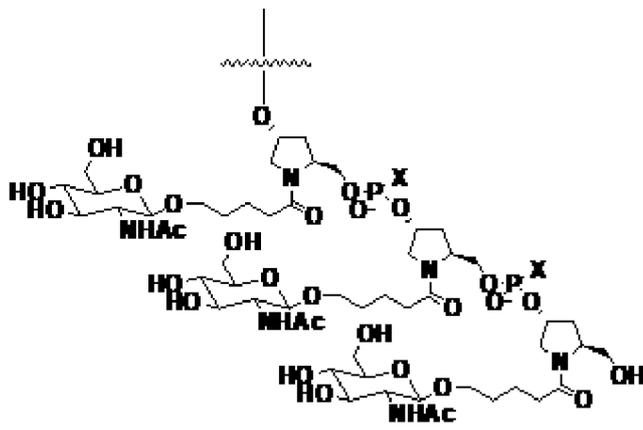


, где Y представляет собой O или S и n равно 3-6

(формула XXV);

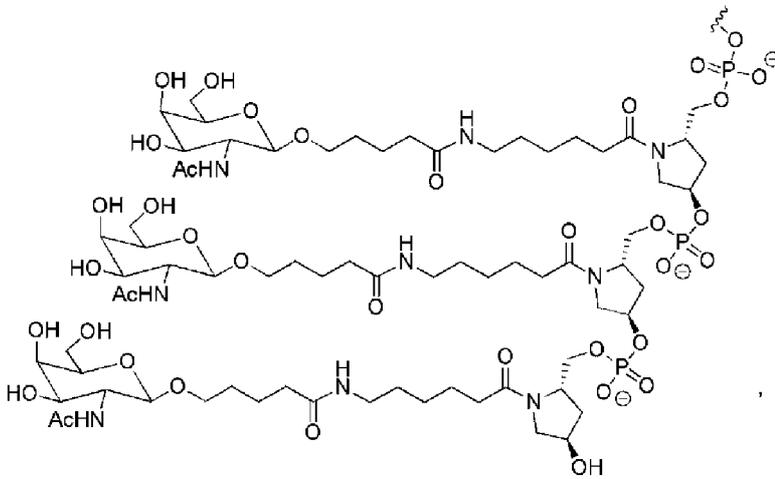


Формула XXVI;

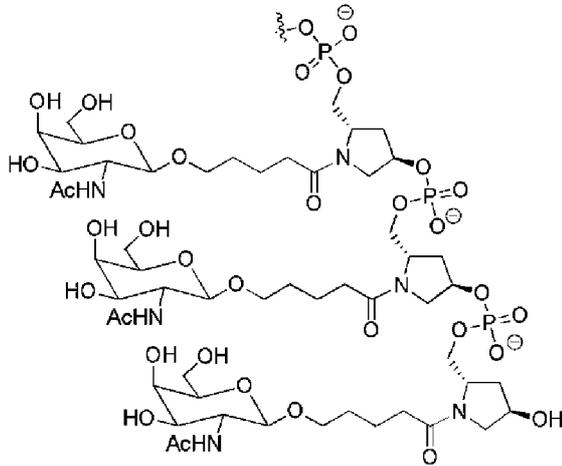


, где X представляет собой O или S

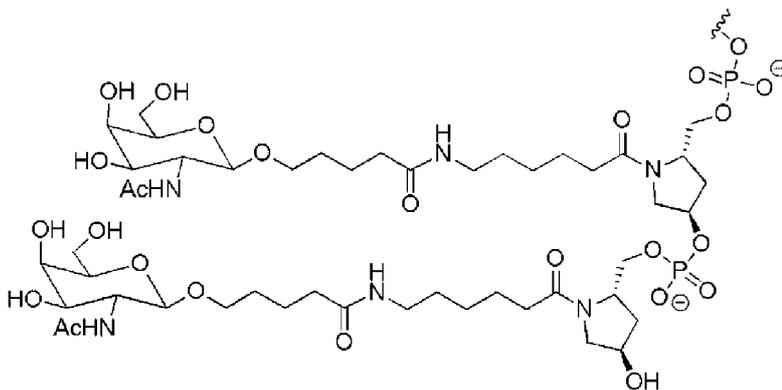
(формула XXVII);



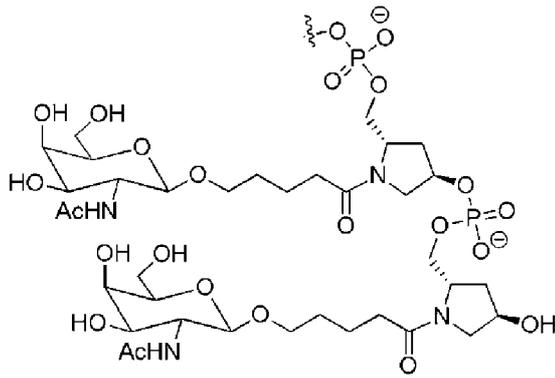
формула XXVII,



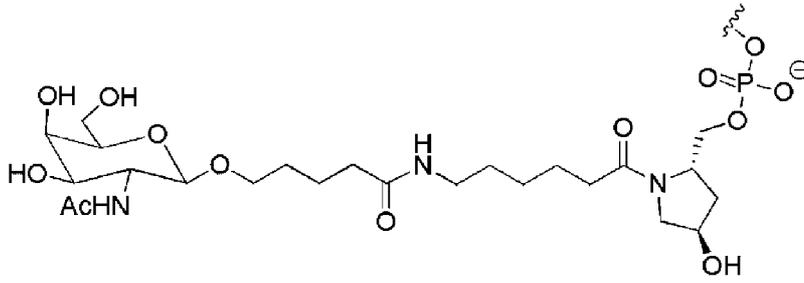
формула XXIX;



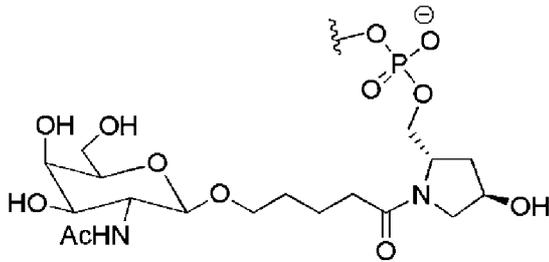
Формула XXX;



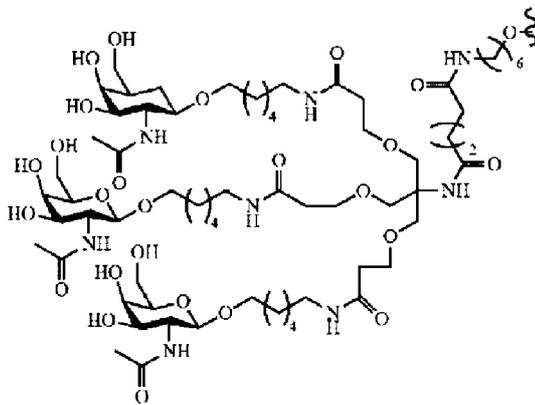
Формула XXXI;



Формула XXXII; и

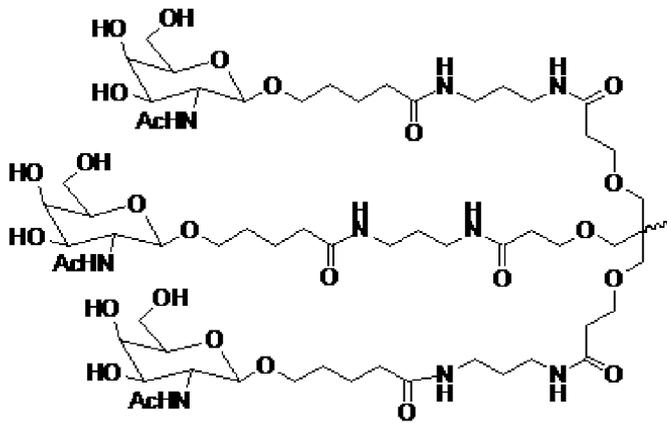


Формула XXXIII.



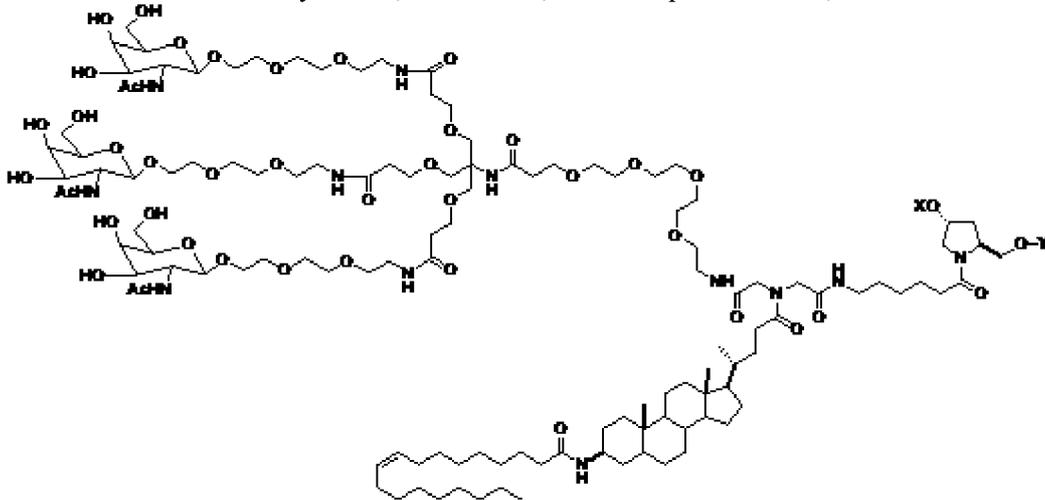
Формула XXXIV.

В другом варианте осуществления, углеводный конъюгат для применения в композициях и способах по изобретению представляет собой моносахарид. В одном варианте осуществления, моносахарид представляет собой N-ацетилгалактозамин, такой как



Формула 2.

Другой типовой углеводный конъюгат для применения в вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, включает, но не ограничен им,



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

В некоторых вариантах осуществления изобретения, GalNAc или производное GalNAc присоединены к агенту иРНК по изобретению *через* одновалентный линкер. В некоторых вариантах осуществления, GalNAc или производное GalNAc присоединены к агенту иРНК по изобретению *через* двухвалентный линкер. Еще в других вариантах осуществления изобретения, GalNAc или производное GalNAc присоединены к агенту иРНК по изобретению *через* трехвалентный линкер.

В одном варианте осуществления, агенты двухцепочечной РНК по изобретению содержат один или несколько GalNAc или производных GalNAc, присоединенных к агенту иРНК. GalNAc может быть присоединен к любому нуклеотиду *через* линкер на смысловой цепи или антисмысловой цепи. GalNAc может быть присоединен к 5' концу смысловой цепи, 3' концу смысловой цепи, 5' концу антисмысловой цепи или 3' концу антисмысловой цепи. В одном варианте осуществления, GalNAc присоединен к 3' концу смысловой цепи, *например*, *через* трехвалентный линкер.

В других вариантах осуществления, агенты двухцепочечной РНК по изобретению содержат множество (*например*, 2, 3, 4, 5 или 6) GalNAc или производных GalNAc, каждое из которых независимо присоединено к множеству нуклеотидов агента двухцепочечной

РНКи через множество линкеров, *например*, одновалентные линкеры.

В некоторых вариантах осуществления, например, когда две цепи агента иРНК по изобретению являются частью одной более крупной молекулы, соединенной непрерывной цепью нуклеотидов между 3' концом одной цепи и 5' концом соответствующей другой цепи, образуют шпилечную петлю, содержащую множество неспаренных нуклеотидов, где каждый неспаренный нуклеотид в шпилечной петле может независимо содержать GalNAc или производное GalNAc, присоединенное *через* одновалентный линкер.

В некоторых вариантах осуществления, углеводный конъюгат дополнительно содержит один или несколько дополнительных лигандов, как описано выше, таких как, но не ограничиваясь ими, модулятор ФК или проникающий в клетку пептид.

Дополнительные конъюгаты и линкеры, подходящие для использования в настоящем изобретении, включают те, которые описаны в публикациях РСТ №№ WO 2014/179620 и WO 2014/179627, полное содержание каждой из которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

#### *D. Линкеры*

В некоторых вариантах осуществления, описанный в настоящем документе конъюгат или лиганд может быть присоединен к олигонуклеотиду иРНК с помощью различных линкеров, которые могут быть расщепляемыми или не расщепляемыми.

Термин «линкер» или «связывающая группа» означает органическую группу, которая соединяет две части соединения, *например*, ковалентно связывает две части соединения. Линкеры обычно содержат прямую связь или атом, такой как кислород или сера, единицу, такую как NR<sub>8</sub>, C(O), C(O)NH, SO, SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH или цепь атомов, такую как, но не ограничиваясь ими, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, гетероциклилалкил, гетероциклилалкенил, гетероциклилалкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, циклоалкенил, алкиларилалкил, алкиларилалкенил, алкиларилалкинил, алкениларилалкил, алкениларилалкенил, алкениларилалкинил, алкиниларилалкил, алкиниларилалкенил, алкиниларилалкинил, алкилгетероарилалкил, алкилгетероарилалкенил, алкилгетероарилалкинил, алкенилгетероарилалкил, алкенилгетероарилалкенил, алкенилгетероарилалкинил, алкинилгетероарилалкил, алкинилгетероарилалкенил, алкинилгетероарилалкинил, алкилгетероциклилалкил, алкилгетероциклилалкенил, алкилгетероциклилалкинил, алкенилгетероциклилалкил, алкенилгетероциклилалкенил, алкенилгетероциклилалкинил, алкиларил, алкениларил, алкиниларил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, алкинилгетероарил, где один или несколько метиленов могут быть прерваны или оканчиваться O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, N(R<sub>8</sub>), C(O), замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или замещенный или незамещенный гетероцикл, где R<sub>8</sub> представляет собой водород, ацил, алифатическую или замещенную алифатическую группу. В одном варианте осуществления,

линкер имеет 1-24 атома, 2-24, 3-24, 4-24, 5-24, 6-24, 6-18, 7-18, 8-18, 7-17, 8-17, 6-16, 7-17 или 8-16 атомов.

Расщепляемая линкерная группа является достаточно стабильной вне клетки, но которая при попадании в клетку-мишень расщепляется с высвобождением двух частей, удерживаемых вместе линкером. В предпочтительном варианте осуществления, расщепляющаяся связывающая группа расщепляется, по меньшей мере, в 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 60 раз, 70 раз, 80 раз, 90 раз или более, или, по меньшей мере, в 100 раз быстрее в клетке-мишени или при первом эталонном состоянии (которое может, *например*, быть выбранным для имитации или представления внутриклеточных условий), чем в крови субъекта, или при втором эталонном состоянии (которое может, *например*, быть выбрано для имитации или представления состояний, обнаруживаемых в крови или сыворотке).

Расщепляемые связывающие группы чувствительны к расщепляющим агентам, *например*, рН, окислительно-восстановительному потенциалу или присутствию разрушающих молекул. Как правило, расщепляющие агенты более распространены или обнаруживаются на более высоких уровнях или активностях внутри клеток, чем в сыворотке или крови. Примеры таких разрушающих агентов включают: окислительно-восстановительные агенты, выбранные для определенных субстратов или не обладающие субстратной специфичностью, включая, *например*, окислительные или восстановительные ферменты или восстановительные агенты, такие как меркаптаны, присутствующие в клетках, которые могут разрушать редокс-расщепляемую связующую группу путем восстановления; эстеразы; эндосомы. или агенты, которые могут создавать кислую среду, *например*, такие, которые приводят к рН, равному пяти или ниже; ферменты, которые могут гидролизовать или расщеплять расщепляемую кислотой связующую группу, действуя как общая кислота, пептидазы (которые могут быть специфичными к субстрату) и фосфатазы.

Расщепляемая связывающая группа, такая как дисульфидная связь, может быть чувствительна к рН. рН сыворотки человека составляет 7,4, в то время как средний внутриклеточный рН немного ниже, в диапазоне примерно 7,1-7,3. Эндосомы имеют более кислый рН, в диапазоне 5,5-6,0, а лизосомы имеют еще более кислый рН примерно 5,0. Некоторые линкеры будут иметь расщепляемую связующую группу, которая расщепляется при предпочтительном рН, тем самым высвобождая катионный липид из лиганда внутри клетки или в желаемом компартменте клетки.

Линкер может включать расщепляемую связующую группу, которая расщепляется определенным ферментом. Тип расщепляемой связующей группы, включенной в линкер, может зависеть от клетки-мишени. Например, таргетирующий печень лиганд может быть связан с катионным липидом через линкер, который включает сложноэфирную группу. Клетки печени богаты эстеразами, и поэтому линкер будет расщепляться более эффективно в клетках печени, чем в типах клеток, которые не богаты эстеразой. Другие типы клеток, богатые эстеразами, включают клетки легкого, коркового вещества почек и яичек.

Линкеры, содержащие пептидные связи, можно использовать для таргетирования типов клеток, богатых пептидазами, таких как клетки печени и синовиоциты.

В общем, пригодность расщепляемой линкерной группы-кандидата можно оценить путем тестирования способности агента деградации (или состояния) расщеплять линкерную группу-кандидата. Также будет желательно протестировать потенциальную расщепляемую линкерную группу на способность сопротивляться расщеплению в крови или при контакте с другой тканью, не являющейся мишенью. Таким образом, можно определить относительную восприимчивость к расщеплению между первым и вторым состоянием, где первое выбрано как показатель расщепления в клетке-мишени, а второе выбрано так, чтобы оно отражало расщепление в других тканях или биологических жидкостях, *например*, в крови или сыворотке. Оценку можно проводить в бесклеточных системах, в клетках, в клеточной культуре, в культуре органов или тканей или в целых животных. Может быть полезно провести первоначальные оценки в бесклеточных или культуральных условиях и подтвердить дальнейшими оценками на целых животных. В предпочтительных вариантах осуществления, полезные соединения-кандидаты расщепляются, по меньшей мере, примерно в 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 раз быстрее в клетке (или в условиях *in vitro*, выбранных для имитации внутриклеточных условий) по сравнению с кровью или сывороткой (или в условиях *in vitro*, выбранных для имитации внеклеточных условий).

#### *i. Редокс-расщепляемые связывающие группы*

В некоторых вариантах осуществления, расщепляемая связывающая группа представляет собой связывающую группу, расщепляемую окислительно-восстановительным потенциалом, которая расщепляется при восстановлении или окислении. Примером редокс-расщепляемой связывающей группы является дисульфидная связывающая группа (-S-S-). Чтобы определить, является ли расщепляемая связывающая группа-кандидат подходящей «редокс-расщепляемой связывающей группой» или, *например*, подходящей для использования с конкретной частью иРНК и конкретным таргетным агентом, можно посмотреть способы, описанные в настоящем документе. *Например*, кандидат можно оценить путем инкубации с дитиотрептолом (ДТТ) или другим восстанавливающим агентом с использованием реагентов, известных в данной области техники, которые имитируют скорость расщепления, которая наблюдалась бы в клетке, *например*, клетке-мишени. Кандидаты также можно оценивать в условиях, которые выбраны так, чтобы имитировать условия крови или сыворотки. Соединения-кандидаты расщепляются в крови не более чем на 10%. В других вариантах осуществления, полезные соединения-кандидаты расщепляются, по меньшей мере, примерно в 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или примерно в 100 раз быстрее в клетке (или в условиях *in vitro*, выбранных для имитации внутриклеточных условий) по сравнению с кровью (или в условиях *in vitro*, выбранных для имитации внеклеточных условий). Скорость расщепления соединений-кандидатов можно определить с помощью стандартных ферментативных кинетических анализов, в условиях, выбранных для имитации внутриклеточной среды, и по сравнению с условиями, выбранными для имитации внеклеточной среды.

#### *ii. Расщепляемые связывающие группы на основе фосфатов*

В других вариантах осуществления, расщепляемый линкер содержит расщепляемую связывающую группу на основе фосфата. Расщепляемая связывающая группа на основе фосфата расщепляется агентами, которые разлагают или гидролизуют фосфатную группу. Примером агента, который расщепляет фосфатные группы в клетках, являются ферменты, такие как фосфатазы в клетках. Примерами связывающих групп на основе фосфатов являются  $-O-P(O)(ORk)-O-$ ,  $-O-P(S)(ORk)-O-$ ,  $-O-P(S)(SRk)-O-$ ,  $-S-P(O)(ORk)-O-$ ,  $-O-P(O)(ORk)-S-$ ,  $-S-P(O)(ORk)-S-$ ,  $-O-P(S)(ORk)-S-$ ,  $-S-P(S)(ORk)-O-$ ,  $-O-P(O)(Rk)-O-$ ,  $-O-P(S)(Rk)-O-$ ,  $-S-P(O)(Rk)-O-$ ,  $-S-P(S)(Rk)-O-$ ,  $-S-P(O)(Rk)-S-$ ,  $-O-P(S)(Rk)-S-$ . Предпочтительными вариантами осуществления, являются  $-O-P(O)(OH)-O-$ ,  $-O-P(S)(OH)-O-$ ,  $-O-P(S)(SH)-O-$ ,  $-S-P(O)(OH)-O-$ ,  $-O-P(O)(OH)-S-$ ,  $-S-P(O)(OH)-S-$ ,  $-O-P(S)(OH)-S-$ ,  $-S-P(S)(OH)-O-$ ,  $-O-P(O)(H)-O-$ ,  $-O-P(S)(H)-O-$ ,  $-S-P(O)(H)-O-$ ,  $-S-P(S)(H)-O-$ ,  $-S-P(O)(H)-S-$  и  $-O-P(S)(H)-S-$ . Предпочтительным вариантом является  $-OP(O)(OH)-O-$ . Эти кандидаты могут быть оценены с использованием способов, аналогичных описанным выше.

### *iii. Расщепляемые кислотой связывающие группы*

В других вариантах осуществления, расщепляемый линкер содержит расщепляемую кислотой связывающую группу. Расщепляемая кислотой связывающая группа представляет собой связывающую группу, которая расщепляется в кислых условиях. В предпочтительных вариантах осуществления, расщепляемые кислотой связывающие группы расщепляются в кислой среде при pH примерно 6,5 или ниже (*например*, примерно 6,0, 5,5, 5,0 или ниже) или агентами, такими как ферменты, которые могут действовать как общая кислота. В клетке, специфические органеллы с низким pH, такие как эндосомы и лизосомы, могут обеспечивать расщепляющую среду для расщепляемых кислотой связывающих групп. Примеры связывающих групп, расщепляемых кислотой, включают, но не ограничены ими, гидразоны, сложные эфиры и сложные эфиры аминокислот. Расщепляемые кислотой группы могут иметь общую формулу  $-C=NN-$ ,  $C(O)O$  или  $-OC(O)$ . Предпочтительным вариантом осуществления является случай, когда углерод, присоединенный к кислороду сложного эфира (алкоксигруппа), представляет собой арильную группу, замещенную алкильную группу или третичную алкильную группу, такую как диметилпентил или трет-бутил. Эти кандидаты можно оценить, используя способы, аналогичных описанным выше.

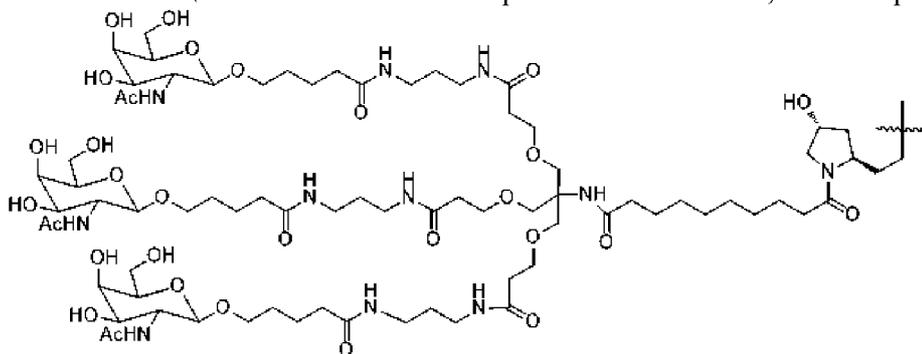
### *iv. Связывающие группы на основе сложных эфиров*

В других вариантах осуществления, расщепляемый линкер содержит расщепляемую связывающую группу на основе сложного эфира. Расщепляемая связывающая группа на основе сложного эфира расщепляется в клетках ферментами, такими как эстеразы и амидазы. Примеры расщепляемых связывающих групп на основе сложного эфира включают, но не ограничены ими, сложные эфиры алкиленовых, алкениленовых и алкиниленовых групп. Расщепляемые сложноэфирные связывающие группы имеют общую формулу  $-C(O)O-$  или  $-OC(O)-$ . Эти кандидаты могут быть оценены с использованием способов, аналогичных описанным выше.

### *v. Расщепляющие группы на основе пептидов*

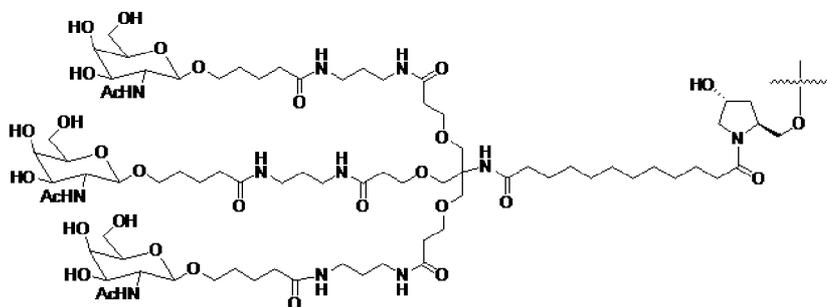
В других вариантах осуществления, расщепляемый линкер содержит расщепляемую связывающую группу на основе пептида. Расщепляемая связывающая группа на основе пептида расщепляется ферментами, такими как пептидазы и протеазы, в клетках. Расщепляемые связывающие группы на основе пептида представляют собой пептидные связи, образованные между аминокислотами с получением олигопептидов (*например*, дипептидов, трипептидов *и т. д.*) и полипептидов. Расщепляемые группы на основе пептидов не включают амидную группу (-C(O)NH-). Амидная группа может быть образована между любым алкиленом, алкениленом или алкиниленом. Пептидная связь представляет собой особый тип амидной связи, образующейся между аминокислотами с образованием пептидов и белков. Расщепляющая группа на основе пептидов обычно ограничивается пептидной связью (*т. е.* амидной связью), образованной между аминокислотами с образованием пептидов и белков, и не включает всю амидную функциональную группу. Расщепляемые связывающие группы на основе пептидов имеют общую формулу -NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-, где RA и RB представляют собой R-группы двух соседних аминокислот. Эти кандидаты могут быть оценены с использованием способов, аналогичных описанным выше.

В некоторых вариантах осуществления, иРНК по изобретению конъюгирована с углеводом через линкер. Неограничивающие примеры конъюгатов иРНК углевода с линкерами композиций и способов по изобретению включают, но не ограничены ими,

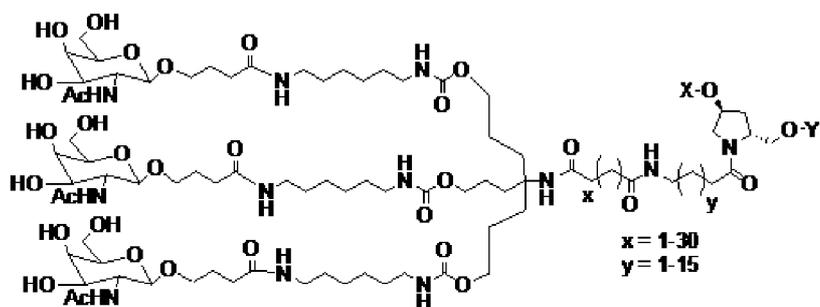


(Формула

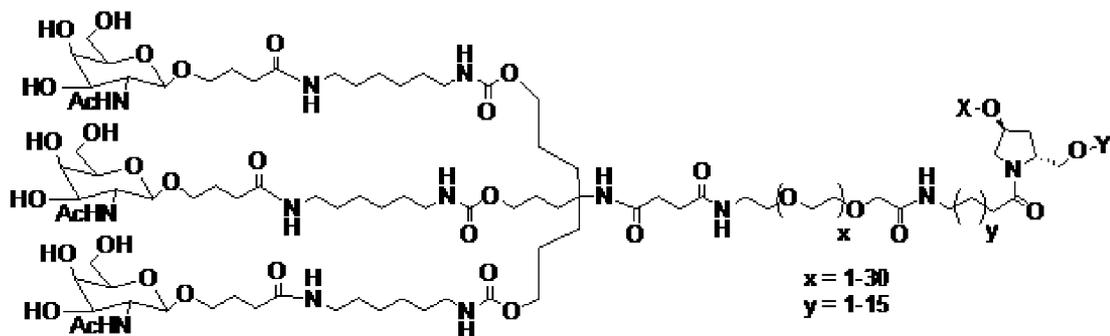
XXXVII),



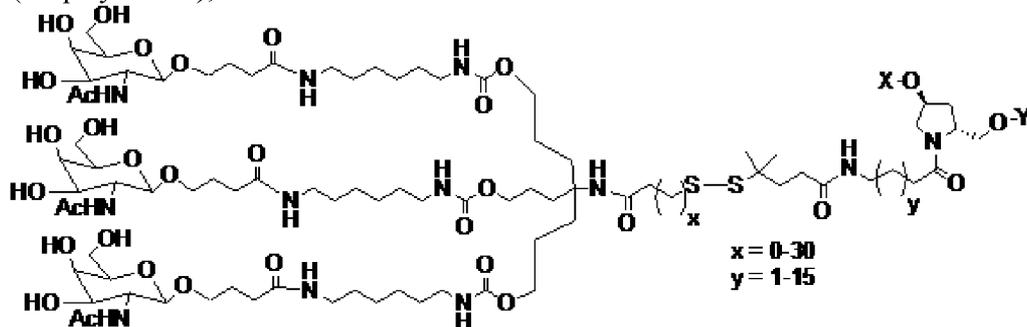
(Формула XXXVIII),



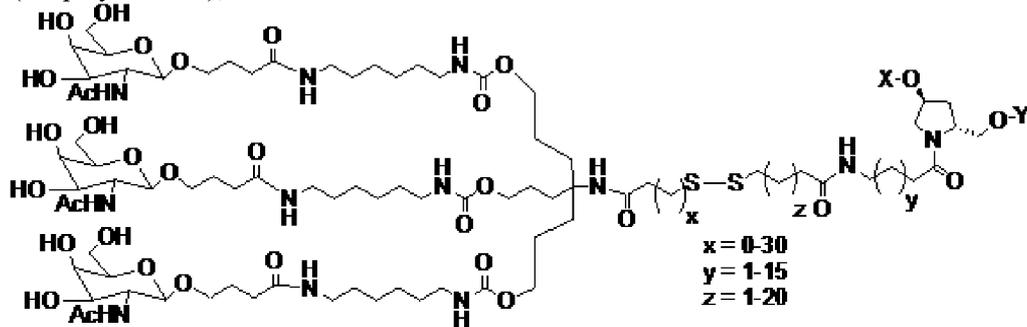
(Формула XXXIX),



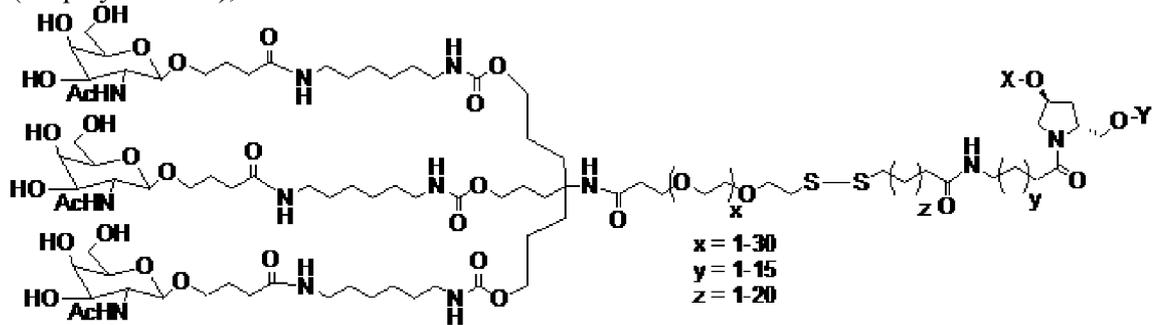
(Формула XL),



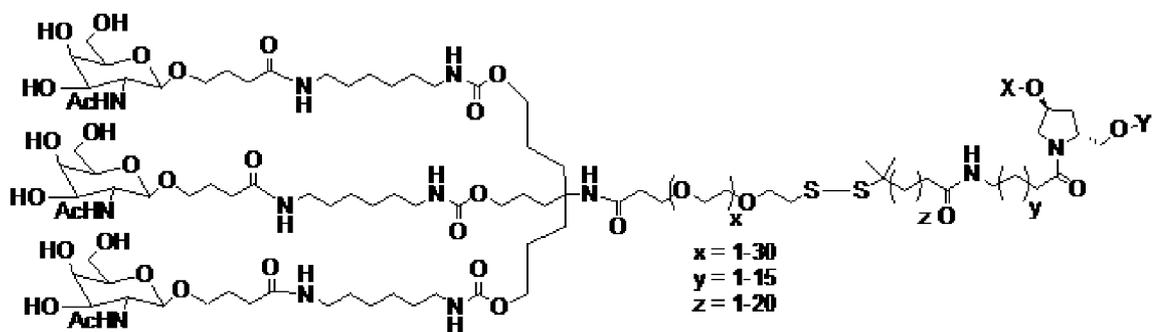
(Формула XLI),



(Формула XLII),



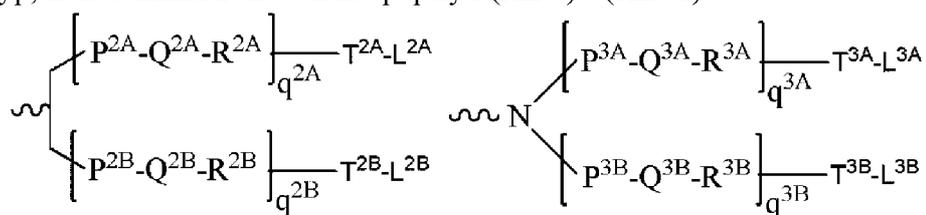
(Формула XLIII) и



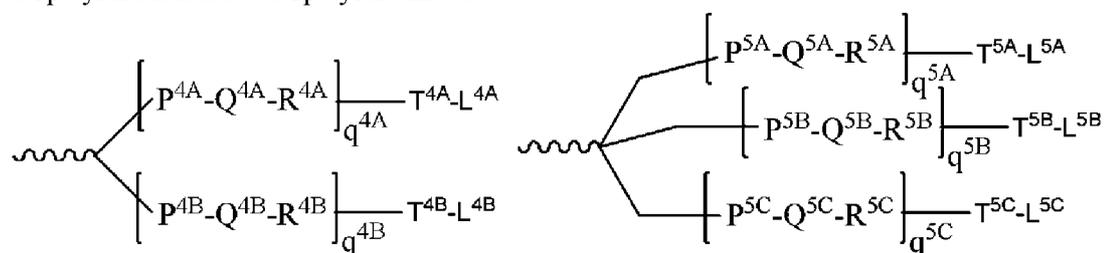
(Формула XLIV), когда один из X или Y представляет собой олигонуклеотид, другой представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления, композиций и способов по изобретению, лиганд представляет собой одно или несколько производных «GalNAc» (N-ацетилгалактозамина), присоединенных через двухвалентный или трехвалентный разветвленный линкер.

В одном варианте осуществления, дцРНК по изобретению конъюгирована с двухвалентным или трехвалентным разветвленным линкером, выбранным из группы структур, показанных в любой из формул (XLV) - (XLVI):



Формула XXXV      Формула XLVI



Формула XLVII      Формула XLVIII

в которой:

$q_{2A}$ ,  $q_{2B}$ ,  $q_{3A}$ ,  $q_{3B}$ ,  $q_{4A}$ ,  $q_{4B}$ ,  $q_{5A}$ ,  $q_{5B}$  и  $q_{5C}$  представляют собой, независимо для каждого случая, 0-20, и где повторяющаяся единица может быть одинаковой или разной;

$P_{2A}$ ,  $P_{2B}$ ,  $P_{3A}$ ,  $P_{3B}$ ,  $P_{4A}$ ,  $P_{4B}$ ,  $P_{5A}$ ,  $P_{5B}$ ,  $P_{5C}$ ,  $T_{2A}$ ,  $T_{2B}$ ,  $T_{3A}$ ,  $T_{3B}$ ,  $T_{4A}$ ,  $T_{4B}$ ,  $T_{4A}$ ,  $T_{5B}$ ,  $T_{5C}$  каждый, независимо для каждого случая, отсутствует, представляет собой CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH или CH<sub>2</sub>O;

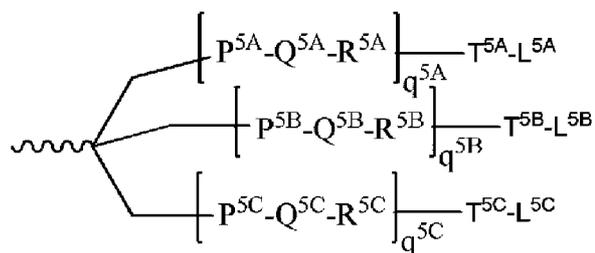
$Q_{2A}$ ,  $Q_{2B}$ ,  $Q_{3A}$ ,  $Q_{3B}$ ,  $Q_{4A}$ ,  $Q_{4B}$ ,  $Q_{5A}$ ,  $Q_{5B}$ ,  $Q_{5C}$ , независимо для каждого случая, отсутствует, представляет собой алкилен, замещенный алкилен, где один или несколько метиленов могут быть прерваны или оканчиваются одним или несколькими O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, N(R<sup>N</sup>), C(R')=C(R''), C≡C или C(O);

$R_{2A}$ ,  $R_{2B}$ ,  $R_{3A}$ ,  $R_{3B}$ ,  $R_{4A}$ ,  $R_{4B}$ ,  $R_{5A}$ ,  $R_{5B}$ ,  $R_{5C}$  каждый, независимо для каждого случая,

отсутствует, представляет собой NH, O, S, CH<sub>2</sub>, C(O)O, C(O)NH, NHCH(R<sup>a</sup>)C(O), -C(O)-



L<sup>2A</sup>, L<sup>2B</sup>, L<sup>3A</sup>, L<sup>3B</sup>, L<sup>4A</sup>, L<sup>4B</sup>, L<sup>5A</sup>, L<sup>5B</sup> и L<sup>5C</sup> представляет собой лиганд, *т. е.* каждый независимо для каждого случая представляет собой моносахарид (такой как GalNAc), дисахарид, трисахарид, тетрасахарид, и R<sup>a</sup> представляет собой H или боковую цепь аминокислоты. Трехвалентные конъюгированные производные GalNAc особенно полезны для применения с агентами РНКи для ингибирования экспрессии гена-мишени, такие как агенты формулы (XLIX):



#### Формула XLIX

где L<sup>5A</sup>, L<sup>5B</sup> и L<sup>5C</sup> представляют собой моносахарид, такой как производное GalNAc.

Примеры подходящих двухвалентных и трехвалентных разветвленных связывающих групп, конъюгирующих производные GalNAc, включают, но не ограничены ими, структуры, приведенные выше в виде формул II, VII, XI, X и XIII.

Типовые патенты США, в которых описано получение конъюгатов РНК, включают, но не ограничены ими, патенты США №№ 4,828,979; 4,948,882; 5,218,105; 5,525,465; 5,541,313; 5,545,730; 5,552,538; 5,578,717; 5,580,731; 5,591,584; 5,109,124; 5,118,802; 5,138,045; 5,414,077; 5,486,603; 5,512,439; 5,578,718; 5,608,046; 4,587,044; 4,605,735; 4,667,025; 4,762,779; 4,789,737; 4,824,941; 4,835,263; 4,876,335; 4,904,582; 4,958,013; 5,082,830; 5,112,963; 5,214,136; 5,082,830; 5,112,963; 5,214,136; 5,245,022; 5,254,469; 5,258,506; 5,262,536; 5,272,250; 5,292,873; 5,317,098; 5,371,241; 5,391,723; 5,416,203; 5,451,463; 5,510,475; 5,512,667; 5,514,785; 5,565,552; 5,567,810; 5,574,142; 5,585,481; 5,587,371; 5,595,726; 5,597,696; 5,599,923; 5,599,928; 5,688,941; 6,294,664; 6,320,017; 6,576,752; 6,783,931; 6,900,297; 7,037,646; и 8,106,022, полное содержание каждого из которых настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки.

Нет необходимости, чтобы все положения в настоящем соединении были модифицированы одинаково, и фактически более чем одна из вышеупомянутых модификаций может быть включена в одно соединение или даже в один нуклеозид в иРНК. Настоящее изобретение также включает соединения иРНК, которые являются химерными соединениями.

«Химерные» соединения иРНК или «химеры» в контексте настоящего изобретения представляют собой соединения иРНК, предпочтительно, агенты дцРНКи, которые содержат две или несколько химически различных областей, каждая из которых состоит из, по меньшей мере, одной мономерной единицы, *т.е.*, нуклеотида в случае соединения дцРНК. Эти иРНК обычно содержат, по меньшей мере, одну область, в которой РНК модифицирована таким образом, чтобы придать иРНК повышенную резистентность к нуклеазной деградации, повышенное поглощение клетками или повышенную аффинность связывания с нуклеиновой кислотой-мишенью. Дополнительная область иРНК может служить субстратом для ферментов, способных расщеплять гибриды РНК:ДНК или РНК:РНК. В качестве примера, РНКазы Н представляет собой клеточную эндонуклеазу, которая расщепляет цепь РНК дуплекса РНК:ДНК. Активация РНКазы Н, следовательно, приводит к расщеплению РНК-мишени, тем самым значительно повышая эффективность ингибирования экспрессии генов иРНК. Следовательно, сопоставимые результаты часто могут быть получены с более короткими иРНК, когда используются химерные дцРНК, по сравнению с фосфоротиоат-дезоксид дцРНК, гибридизующимися с одной и той же областью-мишенью. Расщепление РНК-мишени можно обычно обнаружить с помощью гель-электрофореза и, при необходимости, с помощью способов гибридизации ассоциированных нуклеиновых кислот, известных в данной области техники.

В некоторых случаях РНК из иРНК может быть модифицирована не-лигандной группой. Ряд не-лигандных молекул был конъюгирован с иРНК для повышения активности, клеточного распределения или клеточного поглощения иРНК, и процедуры для проведения таких конъюгаций, доступны в научной литературе. Такие не-лигандные группы включают липидные группы, такие как холестерин (Kubo, T. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2007, 365(1):54-61; Letsinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86:6553), холевую кислоту (Manoharan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4:1053), тиоэфир, *например*, гексил-S-триэтилтиол (Manoharan *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306; Manoharan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3:2765), тиохолестерин (Oberhauser *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533), алифатическую цепь, *например*, додекандиол или ундецильные остатки (Saison-Behmoaras *et al.*, *EMBO J.*, 1991, 10:111; Kabanov *et al.*, *FEBS Lett.*, 1990, 259:327; Svinarchuk *et al.*, *Biochimie*, 1993, 75:49), фосфолипид, *например*, ди-гексадецил-рац-глицерин или 1,2-ди-О-гексадецил-рац-глицеро-3-Н-фосфонат триэтиламмония (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651; Shea *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777), цепь полиамина или полиэтиленгликоля (Manoharan *et al.*, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969) или адамантануксусную кислоту (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651), пальмитильную группу (Mishra *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229) или октадециламиновую или гексиламинокарбонилкоксистероидную группу (Crooke *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923). Типовые патенты США, в которых описано получение таких РНК-конъюгатов, перечислены выше. Типовые протоколы конъюгации включают синтез РНК, несущих аминокислоты в одном или нескольких положениях последовательности. Затем аминокислотная группа вступает в реакцию с конъюгируемой молекулой

с использованием соответствующих связывающих или активирующих реагентов. Реакцию конъюгации можно проводить либо с РНК, все еще связанной с твердой подложкой, либо после расщепления РНК в фазе раствора. Очистка РНК конъюгата с помощью ВЭЖХ обычно дают чистые конъюгаты.

#### IV. Доставка иРНК по изобретению

Доставка иРНК по изобретению в клетку, *например*, в клетку субъекта, такого как субъект-человек (*например*, субъект, нуждающийся в этом, такой как субъект, который предрасположен или у которого диагностировано нарушение, связанное с компонентом комплемента С3, *например*, гемолиз) может проводиться рядом различных способов. Например, доставка может быть осуществлена путем контакта клетки с иРНК по изобретению либо *in vitro*, либо *in vivo*. Доставка *in vivo* также может быть осуществлена непосредственно путем введения композиции, содержащей иРНК, *например*, дцРНК, субъекту. Альтернативно, доставка *in vivo* может быть осуществлена косвенно, введением одного или нескольких векторов, которые кодируют и направляют экспрессию иРНК, Эти альтернативы дополнительно обсуждаются ниже.

В общем, любой способ доставки молекулы нуклеиновой кислоты (*in vitro* или *in vivo*) может быть адаптирован для использования с иРНК по изобретению (см., *например*, Akhtar S. and Julian RL. (1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5):139-144 и WO94/02595, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки). Для доставки *in vivo* факторы, которые необходимо учитывать для доставки молекулы иРНК, включают, например, биологическую стабильность доставляемой молекулы, профилактику неспецифических эффектов и накопление доставленной молекулы в ткани-мишени. РНК интерференция также показала успех при локальной доставке в ЦНС путем прямой инъекции (Dorn, G., *et al.* (2004) *Nucleic Acids* 32:e49; Tan, PH., *et al* (2005) *Gene Ther.* 12:59-66; Makimura, H., *et al* (2002) *BMC Neurosci.* 3:18; Shishkina, GT., *et al* (2004) *Neuroscience* 129:521-528; Thakker, ER., *et al* (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101:17270-17275; Akaneya, Y., *et al* (2005) *J. Neurophysiol.* 93:594-602). Модификация РНК или фармацевтический носитель также может позволить таргетирование иРНК в ткань-мишень и избежать эффектов вне мишени. Молекулы иРНК могут быть модифицированы путем химической конъюгации с липофильными группами, такими как холестерин, для усиления захвата клетками и профилактики деградации. Например, иРНК, направленную против АроВ, конъюгированную с липофильной группой холестерина, системно вводили мышам, что приводило к нокдауну мРНК ароВ как в печени, так и в тощей кишке (Soutschek, J., *et al* (2004) *Nature* 432:173-178).

В альтернативном варианте осуществления, иРНК можно доставлять с использованием систем доставки лекарственного средства, таких как наночастица, дендример, полимер, липосомы или катионные системы доставки. Положительно заряженные катионные системы доставки облегчают связывание молекулы иРНК (отрицательно заряженной), а также усиливают взаимодействие на отрицательно заряженной клеточной мембране, чтобы обеспечить эффективное поглощение иРНК

клеткой. Катионные липиды, дендримеры или полимеры могут либо связываться с иРНК, либо индуцироваться с образованием везикул или мицелл (см., *например*, Kim SH, *et al* (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107-116), которые содержат в себе иРНК. Образование везикул или мицелл дополнительно предотвращает деградацию иРНК при системном введении. Способы получения и введения катионных комплексов иРНК находятся в компетенции специалиста в данной области техники (см., *например*, Sorensen, DR, *et al* (2003) *J. Mol. Biol* 327:761-766; Verma, UN, *et al* (2003) *Clin. Cancer Res.* 9:1291-1300; Arnold, AS *et al* (2007) *J. Hypertens.* 25:197-205, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки). Некоторые неограничивающие примеры систем доставки лекарственных средств, применимых для системной доставки иРНК, включают DOTAP (Sorensen, DR., *et al.* (2003), *выше*; Verma, UN, *et al* (2003), *выше*), «твердые липидные частицы нуклеиновой кислоты» (Zimmermann, TS, *et al* (2006) *Nature* 441:111-114), кардиолипин (Chien, PY, *et al* (2005) *Cancer Gene Ther* 12:321-328; Pal, A, *et al* (2005) *Int J. Oncol.* 26:1087-1091), полиэтиленмин (Bonnet ME, *et al* (2008) *Pharm. Res.* Aug 16 Epub ahead of print; Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 7:1659), пептиды Arg-Gly-Asp (RGD) (Liu, S. (2006) *Mol. Pharm.* 3:472-487) и полиамидамины (Tomalia, DA, *et al* (2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61-67; Yoo, H., *et al* (1999) *Pharm. Res.* 16:1799-1804). В некоторых вариантах осуществления, иРНК образует комплекс с циклодекстрином для системного введения. Способы введения и фармацевтические композиции иРНК и циклодекстринов можно найти в патенте США № 7,427,605, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

#### *A. Кодированные вектором иРНК по изобретению*

иРНК, таргетирующая ген компонента комплемента C3, может быть экспрессирована из единиц транскрипции, встроенных в векторы ДНК или РНК (см., *например*, Couture, A, *et al.*, *TIG.* (1996), 12:5-10; Skillern, A, *et al.*, международная публикация PCT № WO 00/22113, Conrad, международная публикация PCT № WO 00/22114 и Conrad, патент США № 6,054,299). Экспрессия может быть временной (порядка часов или недель) или устойчивой (от недель до месяцев или дольше), в зависимости от конкретной используемой конструкции и типа ткани или клетки-мишени. Эти трансгены могут быть введены в виде линейной конструкции, кольцевой плазмиды или вирусного вектора, который может быть интегрирующим или не интегрирующим вектором. Трансген также может быть сконструирован так, чтобы его можно было наследовать как внехромосомную плазмиду (Gassmann, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:1292).

Вирусные векторные системы, которые можно использовать с описанными в настоящем документе способами и композициями, включают, но не ограничены ими, (a) аденовирусные векторы, (b) ретровирусные векторы, включая, но не ограничиваясь ими, лентивирусные векторы, вирус лейкоза мыши Молони и *т.д.*; (c) аденоассоциированные вирусные векторы; (d) векторы вируса простого герпеса; (e) векторы SV 40; (f) векторы вируса полиомы; (g) векторы вируса папилломы; (h) векторы пикорнавируса; (i) векторы вируса оспы такие как ортопокс, *например*, вирус коровьей оспы, или авипокс, *например*,

*вирус* оспы канареек или оспы птиц, и (j) хелпер-зависимый или выпотрошенный аденовирус. Репликационно-дефектные вирусы также могут быть предпочтительными. Различные векторы будут или не будут включены в геном клеток. Конструкции могут включать вирусные последовательности для трансфекции, при желании. Альтернативно, конструкция может быть включена в векторы, способные к эпизодической репликации, *например*, векторы EPV и EBV. Конструкции для рекомбинантной экспрессии иРНК обычно требуют регуляторных элементов, *например*, промоторов, энхансеров и *т. д.*, для обеспечения экспрессии иРНК в клетках-мишенях. Другие аспекты, которые следует учитывать в отношении векторов и конструкций, известны в данной области техники.

#### **V. Фармацевтические композиции по изобретению**

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции и составы, которые включают иРНК по изобретению. В одном варианте осуществления, в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, содержащие иРНК, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтические композиции, содержащие иРНК, применимы для профилактики или лечения нарушения, связанного с компонентом комплемента C3, *например*, гемолиза. Такие фармацевтические композиции составляют на основе способа доставки. Одним из примеров являются композиции, которые составлены для системного введения *посредством* парентеральной доставки, *например*, подкожного (п/к), внутримышечного (в/м) или внутривенного (в/в) введения. Фармацевтические композиции по изобретению можно вводить в дозах, достаточных для ингибирования экспрессии гена компонента комплемента C3.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции по изобретению являются стерильными. В другом варианте осуществления, фармацевтические композиции по изобретению являются апирогенными.

Фармацевтические композиции по изобретению можно вводить в дозах, достаточных для ингибирования экспрессии гена компонента комплемента C3. В общем, подходящая доза иРНК по изобретению будет находиться в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 200,0 мг на килограмм массы тела реципиента в сутки, как правило, в диапазоне от примерно 1 до 50 мг на килограмм массы тела в сутки. Как правило, подходящая доза иРНК по изобретению будет находиться в диапазоне от примерно 0,1 мг/кг до примерно 5,0 мг/кг, предпочтительно, от примерно 0,3 мг/кг до примерно 3,0 мг/кг. Схема повторных доз может включать введение терапевтического количества иРНК на регулярной основе, например, каждый месяц, один раз каждые 3-6 месяцев или один раз в год. В некоторых вариантах осуществления, иРНК вводят примерно от одного раза в месяц до примерно одного раза в шесть месяцев.

После начальной схемы лечения, лечение можно проводить реже. Продолжительность лечения может быть определена в зависимости от тяжести заболевания.

В других вариантах осуществления, однократная доза фармацевтических композиций может быть продолжительной, так что дозы вводят с интервалом не более 1, 2,

3 или 4 месяцев. В некоторых вариантах осуществления изобретения, разовую дозу фармацевтических композиций по изобретению вводят примерно один раз в месяц. В других вариантах осуществления изобретения, разовую дозу фармацевтических композиций по изобретению вводят ежеквартально (*т.е.* примерно каждые три месяца). В других вариантах осуществления изобретения, разовую дозу фармацевтических композиций по изобретению вводят дважды в год (*т. е.* примерно раз в полгода).

Специалисту в данной области техники будет понятно, что определенные факторы могут влиять на дозировку и сроки, необходимые для эффективного лечения субъекта, включая, помимо прочего, мутации, присутствующие у субъекта, предшествующее лечение, общее состояние здоровья или возраст субъекта, а также другие присутствующие заболевания. Более того, лечение субъекта профилактически или терапевтически эффективным количеством композиции, в зависимости от обстоятельств, может включать однократное лечение или курс лечения.

иРНК может быть доставлена таким образом, чтобы таргетировать конкретную ткань (*например*, гепатоциты).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают, но не ограничены ими, растворы, эмульсии и содержащие липосомы составы. Эти композиции могут быть получены из множества компонентов, которые включают, но не ограничены ими, предварительно приготовленные жидкости, самоэмульгирующиеся твердые вещества и самоэмульгирующиеся полутвердые вещества. Составы включают те, которые таргетируют печень.

Фармацевтические составы по настоящему изобретению, которые могут быть представлены в стандартной дозированной форме, могут быть приготовлены в соответствии с обычными способами, хорошо известными в фармацевтической промышленности. Такие способы включают стадию соединения активных ингредиентов с фармацевтическими носителями или эксципиентами. Как правило, составы получают путем однородного и тщательного смешивания активных ингредиентов с жидкими носителями.

#### *А. Дополнительные составы*

##### *1. Эмульсии*

Композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены и составлены в виде эмульсий. Эмульсии обычно представляют собой гетерогенные системы одной жидкости, диспергированной в другой, в виде капель, обычно превышающих 0,1 мкм в диаметре (см., *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245; Block in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335; Higuchi *et al.*, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301). Эмульсии часто представляют собой

двухфазные системы, состоящие из двух несмешивающихся жидких фаз, тщательно смешанных и диспергированных друг в друге. В общем, эмульсии могут быть типа вода-в-масле (в/м) или масло-в-воде (м/в). Когда водная фаза мелко разделена на и диспергирована в виде мельчайших капелек в объемной масляной фазе, полученная композиция называется эмульсией вода-в-масле (в/м). Альтернативно, когда масляная фаза мелко разделена и диспергирована в виде мельчайших капель в объемной водной фазе, полученная композиция называется эмульсией масло-в-воде (м/в). Эмульсии могут содержать дополнительные компоненты помимо диспергированных фаз, и активное лекарственное средство может находиться в виде раствора либо в водной фазе, либо в масляной фазе, либо сама по себе как отдельная фаза. Фармацевтические эксципиенты, такие как эмульгаторы, стабилизаторы, красители и антиоксиданты, также могут присутствовать в эмульсиях, по мере необходимости. Фармацевтические эмульсии также могут представлять собой множественные эмульсии, состоящие из более чем двух фаз, такие как, например, в эмульсии масло-в-воде-в-масле (м/в/м) и вода-в-масле-в-воде (в/м/в). Такие сложные составы часто обеспечивают определенные преимущества, которых нет у простых бинарных эмульсий. Множество эмульсий, в которых отдельные капли масла м/в эмульсии содержат мелкие капли воды, составляют в/м/в эмульсию. Аналогично, система капель масла, заключенных в глобулы воды, стабилизированные в масляной непрерывной фазе, дает эмульсию м/в/м.

Эмульсии характеризуются незначительной или нулевой термодинамической стабильностью. Часто диспергированная или дискретная фаза эмульсии хорошо диспергируется во внешней или непрерывной фазе и поддерживается в такой форме с помощью эмульгаторов или вязкости состава. Другие средства стабилизации эмульсий подразумевают использование эмульгаторов, которые могут быть включены в любую фазу эмульсии. Эмульгаторы можно в целом классифицировать на четыре категории: синтетические поверхностно-активные вещества, природные эмульгаторы, абсорбирующие основы и тонкодисперсные твердые вещества (см., *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199).

Синтетические поверхностно-активные вещества, также известные как поверхностно-активные вещества, нашли широкое применение в составе эмульсий и были рассмотрены в литературе (см., *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volume 1, p. 199). Поверхностно-активные вещества обычно являются амфифильными и содержат гидрофильную и гидрофобную части. Отношение

гидрофильной к гидрофобной природе поверхностно-активного вещества было названо гидрофильно-липофильным балансом (HLB) и является ценным инструментом для классификации и выбора поверхностно-активных веществ при приготовлении составов. Поверхностно-активные вещества могут быть классифицированы на разные классы в зависимости от природы гидрофильной группы: неионогенные, анионные, катионные и амфотерные (см., *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285).

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

Применение составов эмульсий дерматологическим, пероральным и парентеральным путями, а также способы их производства были рассмотрены в литературе (см., *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199).

#### *ii. Микроэмульсии*

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, композиции иРНК и нуклеиновых кислот готовят в виде микроэмульсий. Микроэмульсию можно определить как систему воды, масла и амфифила, которая представляет собой единый оптически изотропный и термодинамически стабильный жидкий раствор (см., *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245). Обычно микроэмульсии представляют собой системы, которые готовят сначала путем диспергирования масла в водном растворе поверхностно-активного вещества, а затем добавления достаточного количества четвертого компонента, обычно спирта с промежуточной длиной цепи, для образования прозрачной системы. Таким образом, микроэмульсии также были описаны как термодинамически стабильные, изотропно чистые дисперсии двух несмешивающихся жидкостей, которые стабилизированы межфазными пленками поверхностно-активных молекул (Leung and Shah, in: Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215).

#### *iii. Микрочастицы*

иРНК по изобретению может быть включена в частицу, *например*, в микрочастицу. Микрочастицы могут быть получены сушкой распылением, но также могут быть получены другими способами, включая лиофилизацию, выпаривание, сушку в псевдооживленном слое, вакуумную сушку или комбинацию этих методов.

*iv. Усилители проникновения*

В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении используются различные усилители проникновения для эффективной доставки нуклеиновых кислот, особенно иРНК, в кожу животных. Большинство лекарственных средств присутствует в растворе как в ионизированной, так и в не ионизированной формах. Однако обычно только жирорастворимые или липофильные лекарственные средства легко пересекают клеточные мембраны. Было обнаружено, что даже не липофильные лекарственные средства могут проникать через клеточные мембраны, если мембрану, которую нужно пересечь, обработать усилителем проникновения. Помимо содействия диффузии не липофильных препаратов через клеточные мембраны, усилители проникновения также повышают проницаемость липофильных лекарственных средств.

Усилители проникновения могут быть классифицированы как принадлежащие к одной из пяти широких категорий, *т.е.* поверхностно-активные вещества, жирные кислоты, соли желчных кислот, хелатирующие агенты и не хелатирующие не поверхностно-активные вещества (см., *например*, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92) Каждый из вышеупомянутых классов усилителей проникновения и их применение в производстве фармацевтических композиций и доставке фармацевтические агентов хорошо известны в данной области техники.

*v. Эксципиенты*

В отличие от носителя, «фармацевтический носитель» или «эксципиент» представляет собой фармацевтически приемлемый растворитель, суспендирующий агент или любой другой фармакологически инертный носитель для доставки одной или нескольких нуклеиновых кислот животному. Эксципиент может быть жидким или твердым и выбирается с учетом запланированного способа введения, чтобы обеспечить желаемый объем, консистенцию и т. д. при комбинировании с нуклеиновой кислотой и другими компонентами данной фармацевтической композиции. Такие агенты хорошо известны в данной области техники.

*vi. Другие компоненты*

Композиции по настоящему изобретению могут дополнительно содержать другие вспомогательные компоненты, обычно присутствующие в фармацевтических композициях, в количествах, установленных в данной области техники. Таким образом, например, композиции могут содержать дополнительные, совместимые, фармацевтически активные вещества, такие как, например, противозудные агенты, вяжущие агенты, местные анестетики или противовоспалительные агенты, или могут содержать дополнительные материалы, полезные при физическом приготовлении различных дозированных форм

композиций по настоящему изобретению, такие как красители, ароматизаторы, консерванты, антиоксиданты, замутнители, загустители и стабилизаторы. Однако, такие материалы при добавлении не должны чрезмерно мешать биологической активности компонентов композиций по настоящему изобретению. Составы могут быть стерилизованы и, при желании, смешаны со вспомогательными агентами, *например*, смазывающими веществами, консервантами, стабилизаторами, смачивающими агентами, эмульгаторами солями для воздействия на осмотическое давление, буферами, красителями, вкусовыми добавками или ароматическими веществами и подобными, которые не взаимодействуют вредным образом с нуклеиновыми кислотами состава.

Водные суспензии могут содержать вещества, повышающие вязкость суспензии, в том числе, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, сорбит или декстран, а также стабилизаторы.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции, представленные в изобретении, включают (а) одну или несколько иРНК и (б) один или несколько агентов, которые действуют по механизму, отличному от иРНК, и которые применимы для лечения нарушения, связанного с компонентом комплемента С3, *например*, гемолиза.

Токсичность и профилактическая эффективность таких соединений могут быть определены стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных, *например*, для определения LD50 (дозы, смертельной для 50% популяции) и ED50 (дозы, профилактически эффективной для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим индексом и может быть выражено как отношение LD50/ED50. Соединения, которые имеют высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными.

Данные, полученные в результате анализов клеточных культур и исследований на животных, могут быть использованы для определения диапазона дозировок для применения у людей. Дозировка композиций, представленных в настоящем изобретении, обычно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, который включает ED50, предпочтительно ED80 или ED90, с незначительной токсичностью или без нее. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от используемой дозированной формы и используемого пути введения. Для любого соединения, используемого в способах, представленных в изобретении, профилактически эффективная доза может быть первоначально оценена по анализам клеточных культур. Доза может быть составлена на животных моделях для достижения диапазона концентраций соединения в циркулирующей плазме или, при необходимости, полипептидного продукта последовательности-мишени (*например*, для достижения сниженной концентрации полипептида), который включает IC50 (*т.е.* концентрацию тестируемого соединения, при которой достигается полумаксимальное ингибирование симптомов) или более высокие уровни ингибирования, как определено в культуре клеток. Такую информацию можно использовать для более

точного определения полезных доз для человека. Уровни в плазме можно измерить, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В дополнение к их введению, как обсуждалось выше, иРНК, представленные в изобретении, можно вводить в комбинации с другими известными агентами, используемыми для профилактики или лечения нарушений, связанных с компонентом комплемента C3, *например*, гемолиза. Врачи могут регулировать количество и время введения иРНК на основе результатов, наблюдаемых с использованием стандартных показателей эффективности, известных в данной области техники или описанных в настоящем документе.

#### **VI. Способы ингибирования экспрессии компонента комплемента C3.**

В настоящем изобретении также предложены способы ингибирования экспрессии гена C3 в клетке. Способы включают контакт клетки с агентом РНКи, *например*, агентом двухцепочечной РНК, в количестве, эффективном для ингибирования экспрессии компонента комплемента C3 в клетке, тем самым ингибируя экспрессию компонента комплемента C3 в клетке.

Контакт клетки с иРНК, *например*, агентом двухцепочечной РНК, может осуществляться *in vitro* или *in vivo*. Контакт клетки *in vivo* с иРНК включает контакт клетки или группы клеток внутри субъекта, *например*, человека, с иРНК. Также возможны комбинации способов контакта с клеткой *in vitro* и *in vivo*. Контакт с клеткой может быть прямым или косвенным, как обсуждалось выше. Кроме того, контакт с клеткой может быть осуществлен *через* таргетный лиганд, включая любой лиганд, описанный в настоящем документе или известный в данном уровне техники. В предпочтительных вариантах осуществления, таргетный лиганд представляет собой углеводную группу, *например*, лиганд GalNAc<sub>3</sub> или любой другой лиганд, который направляет агент РНКи в представляющий интерес сайт.

Используемый в настоящем документе термин «ингибирование» используется взаимозаменяемо с терминами «восстановление», «сайленсинг», «понижающее регулирование», «подавление» и другими подобными терминами и включает любой уровень ингибирования.

Фраза «ингибирование экспрессии компонента комплемента C3» предназначена для обозначения ингибирования экспрессии любого гена компонента комплемента C3 (такого, *например*, как ген компонента комплемента C3 мыши, ген компонента комплемента C3 крысы, ген компонента комплемента C3 обезьяны или ген компонента комплемента C3 человека), а также вариантов или мутантов гена компонента комплемента C3. Таким образом, ген компонента комплемента C3 может быть геном компонента комплемента C3 дикого типа, мутантным геном компонента комплемента C3 или геном трансгенного компонента комплемента C3 в контексте генетически модифицированной клетки, группы клеток или организма.

"Ингибирование экспрессии гена компонента комплемента C3" включает любой уровень ингибирования гена компонента комплемента C3, *например*, по меньшей мере,

частичное подавление экспрессии гена компонента комплемента C3. Экспрессию гена компонента комплемента C3 можно оценить на основе уровня или изменения уровня любой переменной, связанной с экспрессией гена компонента комплемента C3, *например*, уровня мРНК компонента комплемента C3 или уровня белка компонента комплемента C3. Этот уровень можно оценить в отдельной клетке или в группе клеток, включая, например, образец, полученный от субъекта. Понятно, что компонент комплемента C3 экспрессируется преимущественно в печени, но также в головном мозге, желчном пузыре, сердце и почках, и присутствует в кровотоке.

Ингибирование можно оценить по снижению абсолютного или относительного уровня одной или нескольких переменных, связанных с экспрессией компонента комплемента C3, по сравнению с контрольным уровнем. Контрольный уровень может представлять собой контрольный уровень любого типа, который используется в данной области техники, *например*, исходный уровень перед введением дозы или уровень, определенный у аналогичного субъекта, клетки или образца, которые не подвергались лечению или лечились контролем (таким как, *например*, контроль только с буфером или контроль с неактивным агентом).

В некоторых вариантах осуществления способов по изобретению, экспрессия гена компонента комплемента C3 ингибируется, по меньшей мере, на 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% или ниже уровня обнаружения анализа. В предпочтительных вариантах осуществления, экспрессия гена компонента комплемента C3 ингибируется, по меньшей мере, на 70%. Также следует понимать, что может быть желательно ингибирование экспрессии компонента комплемента C3 в определенных тканях, *например*, в печени, без значительного ингибирования экспрессии в других тканях, *например*, в головном мозге. В предпочтительных вариантах осуществления, уровень экспрессии определяют с использованием метода анализа, представленного в примере 2, с концентрацией миРНК 10 нМ в клеточной линии соответствующих видов.

В некоторых вариантах осуществления, ингибирование экспрессии *in vivo* определяется нокдауном гена человека у грызунов, экспрессирующих ген человека, *например*, у мыши, инфицированной AAV, экспрессирующей ген-мишень человека (*т.е.* компонент комплемента C3), *например*, при введении в виде разовой дозы, *например*, 3 мг/кг, при надире экспрессии РНК. Нокдаун экспрессии эндогенного гена в модельной системе животных также может быть определен, *например*, после введения разовой дозы, *например*, 3 мг/кг, в надире экспрессии РНК. Такие системы применимы, когда последовательности нуклеиновых кислот гена человека и гена модельного животного достаточно близки, так что иРНК человека обеспечивает эффективный нокдаун гена модельного животного. Экспрессию РНК в печени определяют с помощью способов ПЦР, представленных в примере 2.

Ингибирование экспрессии гена компонента комплемента C3 может проявляться снижением количества мРНК, экспрессируемой первой клеткой или группой клеток (такие клетки могут присутствовать, например, в образце, полученном от субъекта), в которой ген

компонента комплемента С3 транскрибируется, и которая подвергается или не подвергается лечению (*например*, путем контакта клетки или клеток с иРНК по изобретению или путем введения иРНК по изобретению субъекту, у которого клетки присутствуют или присутствовали) таким образом, что экспрессия гена компонента комплемента С3 ингибируется по сравнению со второй клеткой или группой клеток, по существу идентичных первой клетке или группе клеток, но которые не подвергаются или не подвергались такому лечению (контрольные клетки не лечат иРНК или не лечат иРНК, таргетирующей представляющий интерес ген). В предпочтительных вариантах осуществления, ингибирование оценивают способом, представленным в примере 2, с использованием концентрации миРНК 10 нМ в клеточной линии подходящего вида и экспрессирующей уровень мРНК в леченных клетках в процентах от уровня мРНК в контрольных клетках по следующей формуле:

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

В других вариантах осуществления, ингибирование экспрессии гена компонента комплемента С3 можно оценивать с точки зрения снижения параметра, который функционально связан с экспрессией гена компонента комплемента С3, *например*, уровня белка компонента комплемента С3 в крови или сыворотке субъекта. Сайленсинг гена компонента комплемента С3 можно определить в любой клетке, экспрессирующей компонент комплемента С3, либо эндогенной, либо гетерологичной, из экспрессионной конструкции и с помощью любого анализа, известного в данной области техники.

Ингибирование экспрессии белка компонента комплемента С3 может проявляться снижением уровня белка компонента комплемента С3, который экспрессируется клеткой или группой клеток или в образце субъекта (*например*, уровень белка в образце крови, полученной от субъекта). Как объяснялось выше, для оценки подавления мРНК, ингибирование уровней экспрессии белка в обработанной клетке или группе клеток может быть аналогичным образом выражено как доля от уровня белка в контрольной клетке или группе клеток, или изменение уровня белка в исследуемом образце, *например*, крови или полученной из нее сыворотке.

Контрольная клетка, группа клеток или образец субъекта, которые можно использовать для оценки ингибирования экспрессии гена компонента комплемента С3, включает клетку, группу клеток или образец субъекта, которые еще не контактировали с агентом РНКи. Например, контрольная клетка, группа клеток или образец субъекта могут быть получены от отдельного субъекта (*например*, человека или животного) до лечения субъекта агентом РНКи, или от соответствующим образом подобранной контрольной популяции.

Уровень мРНК компонента комплемента С3, который экспрессируется клеткой или группой клеток, может быть определен с использованием любого известного в данной области техники способа оценки экспрессии мРНК. В одном варианте осуществления, уровень экспрессии компонента комплемента С3 в образце определяют с помощью

обнаружения транскрибируемого полинуклеотида или его части, *например*, мРНК гена компонента комплемента С3. РНК может быть выделена из клеток с использованием способов экстракции РНК, включая, *например*, экстракцию кислотным фенолом/гуанидинизотиоцианатом (RNazol B; Biogenesis), наборов для получения РНК RNeasy™ (Qiagen®) или PAXgene™ (PreAnalytix™, Switzerland). Типовые форматы анализов с использованием гибридизации рибонуклеиновой кислоты включают анализы ядерного набега, РВ-ПЦР, анализы защиты РНКазы, нозерн-блоттинг, гибридизацию *in situ* и микроматричный анализ.

В некоторых вариантах осуществления, уровень экспрессии компонента комплемента С3 определяют с использованием зонда нуклеиновой кислоты. Термин «зонд», как он используется в настоящем документе, относится к любой молекуле, которая способна избирательно связываться со специфическим компонентом комплемента С3. Зонды могут быть синтезированы специалистом в данной области техники или получены из соответствующих биологических препаратов. Зонды могут быть специально разработаны для мечения. Примеры молекул, которые можно использовать в качестве зондов, включают, но не ограничены ими, РНК, ДНК, белки, антитела и органические молекулы.

Выделенную мРНК можно использовать в анализах гибридизации или амплификации, которые включают, помимо прочего, Саузерн или Нозерн анализы, анализы полимеразной цепной реакции (ПЦР) и наборы зондов. Один из способов определения уровней мРНК включает контакт выделенной мРНК с молекулой нуклеиновой кислоты (зондом), которая может гибридизоваться с мРНК компонента комплемента С3. В одном варианте осуществления, мРНК иммобилизуют на твердой поверхности и приводят в контакт с зондом, *например*, путем переноса выделенной мРНК на агарозный гель и переноса мРНК из геля на мембрану, такую как нитроцеллюлоза. В альтернативном варианте осуществления, зонды иммобилизуют на твердой поверхности, и мРНК контактирует с зондами, *например*, в матрице генных чипов Affymetrix®. Специалист в данной области техники может адаптировать легко известные способы обнаружения мРНК для использования при определении уровня мРНК компонента комплемента С3.

Альтернативный способ определения уровня экспрессии компонента комплемента С3 в образце включает процесс амплификации нуклеиновой кислоты или обратной транскриптазы (для получения кДНК), *например*, мРНК в образце, *например*, с помощью РВ-ПЦР (экспериментальный вариант осуществления представлен в Mullis, 1987, патент США № 4,683,202), лигазной цепной реакции (Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:189-193), самоподдерживающейся репликации последовательности (Guatelli *et al.* (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1874-1878), системы амплификации транскрипции (Kwoh *et al.* (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:1173-1177), Q-Beta Replicase (Lizardi *et al.* (1988) *Bio/Technology* 6:1197), репликации по типу «катящегося кольца» (Lizardi *et al.*, патент США № 5,854,033) или любого другого способа амплификации нуклеиновых кислот с последующим обнаружением амплифицированных молекул с использованием способов,

хорошо известных специалистам в данной области техники. Эти схемы обнаружения особенно полезны для обнаружения молекул нуклеиновых кислот, если такие молекулы присутствуют в очень небольшом количестве. В конкретных аспектах изобретения, уровень экспрессии С3 определяют с помощью количественной флуорогенной РВ-ПЦР (*т.е.* системы TaqMan™). В предпочтительных вариантах осуществления, уровень экспрессии определяют с помощью способа, предложенного в примере 2, с использованием, *например*, концентрации миРНК 10 нМ в клеточной линии подходящего вида.

Уровни экспрессии мРНК компонента комплемента С3 можно контролировать с помощью мембранного блота (например, используемого в анализе гибридизации, таком как нозерн, саузерн, дот и подобные) или микролунок, пробирок для образцов, гелей, шариков или волокон (или любой твердой подложки, содержащей связанные нуклеиновые кислоты). См. патенты США №№ 5,770,722, 5,874,219, 5,744,305, 5,677,195 и 5,445,934, которые включены в настоящий документ посредством ссылки. Определение уровня экспрессии компонента комплемента С3 может также включать использование зондов нуклеиновых кислот в растворе.

В предпочтительных вариантах осуществления, уровень экспрессии мРНК оценивают с помощью анализов разветвленной ДНК (рДНК) или ПЦР в реальном времени (кПЦР). Применение этих способов описано и проиллюстрировано в примерах, представленных в настоящем документе. В предпочтительных вариантах осуществления, уровень экспрессии определяется с помощью способа, представленного в примере 2, с использованием концентрации миРНК 10 нМ в клеточной линии подходящего вида.

Уровень экспрессии белка С3 можно определить с помощью любого способа измерения уровня белка, известного в данной области техники. Такие способы включают, например, электрофорез, капиллярный электрофорез, высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), тонкослойную хроматографию (ТСХ), гипердиффузионную хроматографию, жидкостные или гелевые реакции преципитации, абсорбционную спектроскопию, колориметрические анализы, спектрофотометрические анализы, проточную цитометрию, иммунодиффузию (простую или двойную), иммуноэлектрофорез, вестерн-блоттинг, радиоиммуноанализ (RIA), твердофазные иммуноферментные анализы (ELISA), иммунофлуоресцентные анализы, электрохемилюминесцентные анализы и подобные.

В некоторых вариантах осуществления, эффективность способов по изобретению оценивают по снижению уровня мРНК или белка С3 (*например*, в биопсии печени).

В некоторых вариантах осуществления способов по изобретению, иРНК вводят субъекту таким образом, что иРНК доставляется в определенный участок внутри субъекта. Ингибирование экспрессии компонента комплемента С3 можно оценить с помощью измерения уровня или изменения уровня мРНК компонента комплемента С3 или белка компонента комплемента С3 в образце, полученном из жидкости или ткани из определенного участка внутри субъекта (*например*, печени или крови).

Используемые в настоящем документе термины «обнаружение или определение

уровня анализируемого вещества» означают выполнение стадий для определения наличия материала, *например*, белка, РНК. Используемые в настоящем документе способы обнаружения или определения включают обнаружение или определение уровень анализируемого вещества ниже уровня обнаружения для используемого способа.

### **VII. Способы профилактики и лечения по изобретению**

Настоящее изобретение также представляет способы применения иРНК по изобретению или композиции, содержащей иРНК по изобретению, для ингибирования экспрессии компонента комплемента С3, тем самым предотвращая или вылечивая нарушение, связанное с компонентом комплемента С3, например, болезнь холодных агглютининов (CAD), тепловую аутоиммунную гемолитическую анемию и пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), волчаночный нефрит (LN), буллезный пемфигоид, пузырчатку, *например*, обыкновенную пузырчатку (PV) и листовидную пузырчатку (PF), и гломерулопатию С3.

В способах по изобретению клетка может контактировать с миРНК *in vitro* или *in vivo*, *т.е.* клетка может находиться внутри субъекта.

Клетка, подходящая для лечения с использованием способов по изобретению, может быть любой клеткой, которая экспрессирует ген компонента комплемента С3, *например*, клеткой печени, клеткой головного мозга, клеткой желчного пузыря, клеткой сердца или клеткой почки, но предпочтительно является клеткой печени. Клеткой, пригодной для использования в способах по изобретению, может быть клетка млекопитающего, *например*, клетка примата (такая как клетка человека, включая клетку человека в химерном животном, отличном от человека, или клетку примата, отличного от человека, *например*, клетку обезьяны или клетку шимпанзе) или клетка млекопитающего, не являющегося приматом. В некоторых вариантах осуществления, клетка представляет собой клетку человека, *например*, клетку печени человека. В способах по изобретению, экспрессия компонента комплемента С3 ингибируется в клетке на, по меньшей мере, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 или до уровня, ниже уровня обнаружения анализа.

Способы *in vivo* по изобретению могут включать введение субъекту композиции, содержащей иРНК, где иРНК включает нуклеотидную последовательность, комплементарную, по меньшей мере, части РНК транскрипта гена компонента комплемента С3 млекопитающего, которому агент должен быть введен РНКи. Композицию можно вводить любыми способами, известными в данной области, включая, но не ограничиваясь этим, пероральный, внутрибрюшинный или парентеральный пути, включая внутривенный (*например*, внутривенный, внутримышечный, подкожный, трансдермальный, дыхательный (аэрозольный), назальный, ректальный и местный (включая буккальный и сублингвальный) пути введения. В некоторых вариантах осуществления, композиции вводят путем внутривенной инфузии или инъекции. В некоторых вариантах осуществления, композиции вводят путем подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления, композиции вводят путем внутримышечной инъекции.

В одном аспекте, настоящее изобретение также представляет способы ингибирования экспрессии гена компонента комплемента С3 у млекопитающего. Способы включают введение млекопитающему композиции, содержащей дцРНК, которая таргетирует ген С3 компонента комплемента в клетке млекопитающего, и поддержание млекопитающего в течение времени, достаточного для деградации транскрипта мРНК гена компонента комплемента С3, тем самым ингибируя экспрессию гена компонента комплемента С3 в клетке. Снижение экспрессии гена можно оценить любыми способами, известными в данной области техники, и способами, *например*, кРВ-ПЦР, описанными в настоящем документе, *например*, в примере 2. Снижение продуцирования белка можно оценить любыми способами, известными в данной области техники, *например*, ELISA. В некоторых вариантах осуществления, образец пункционной биопсии печени служит тканевым материалом для отслеживания снижения экспрессии гена или белка компонента комплемента С3. В других вариантах осуществления, образец крови служит образцом субъекта для отслеживания снижения экспрессии белка компонента комплемента С3.

Настоящее изобретение дополнительно представляет способы лечения субъекта, нуждающегося в этом, *например*, субъекта, у которого диагностировано нарушение, связанное с компонентом комплемента С3, такое как болезнь холодовых агглютининов (CAD), тепловая аутоиммунная гемолитическая анемия и пароксизмальная ночная гемоглобинурия (PNH), волчаночный нефрит (LN), буллезный пемфигоид, пузырчатка, *например*, обыкновенная пузырчатка (PV) и листовидная пузырчатка (PF), и гломеруллопатия С3.

В настоящем изобретении дополнительно представлены способы профилактики у субъекта, нуждающегося в этом. Способы лечения по изобретению включают введение иРНК по изобретению субъекту, *например*, субъекту, у которого было бы полезно снижение экспрессии компонента комплемента С3, в профилактически эффективном количестве, иРНК, таргетирующей ген компонента комплемента С3, или фармацевтической композиции, содержащей иРНК, таргетирующую ген компонента комплемента С3.

В одном варианте осуществления, заболевание, связанное с компонентом комплемента С3, выбрано из группы, состоящей из болезни холодовых агглютининов (CAD), тепловой аутоиммунной гемолитической анемии и пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), волчаночного нефрита (LN), буллезного пемфигоида, пузырчатки, *например*, обыкновенной пузырчатки (PV) и листовидной пузырчатки (PF), и гломеруллопатии С3.

В одном варианте осуществления, заболевание, связанное с компонентом С3 комплемента, представляет собой болезнь холодовых агглютининов (CAD). CAD представляет собой гемолитическую анемию, индуцированную аутоиммунным компонентом комплемента С3, при которой воздействие холода вызывает клинические симптомы, связанные с агглютинацией эритроцитов (RBC) в холодных частях тела (*например*, сетчатую мраморную кожу или акроцианоз) и гемолитическую анемию. Холодовые агглютинины представляют собой антитела класса IgM, которые распознают

антигены на эритроцитах (RBC) при температурах ниже нормальной внутренней температуры тела. Они могут вызывать агглютинацию RBC, активацию комплемента и внесосудистый гемолиз, приводящий к анемии, как правило, без гемоглобинурии. CAD может быть первичной CAD (также называемой идиопатической CAD) или вторичной CAD. У субъектов с первичной CAD, холодовые агглютинины вызывают агглютинацию RBC и внесосудистый гемолиз при отсутствии основного заболевания. У субъектов, имеющих вторичную CAD (также называемую синдромом холодовых агглютининов или CAS) холодовые агглютинины возникают в условиях основного нарушения, такого как вирусная инфекция, аутоиммунное нарушение или лимфоидное злокачественное новообразование (см., *например*, Berentsen (2015) *Transfus Med Hemother* 42:303-310).

В одном варианте осуществления, заболевание, связанное с компонентом комплемента C3, представляет собой тепловую аутоиммунную гемолитическую анемию. Тепловая аутоиммунная гемолитическая анемия представляет собой гемолитическую анемию, индуцированную аутоиммунным компонентом комплемента C3, при которой эритроциты (RBC) агглютинируют в частях тела при температурах, равных или превышающих нормальную температуру тела, и гемолитическая анемия является результатом антител IgG, направленных против антигенов группы крови, которые активируют систему комплемента. Тепловая аутоиммунная гемолитическая анемия является наиболее распространенным типом аутоиммунной гемолитической анемии, составляющим ~70%-80% всех случаев у взрослых и примерно 50% случаев у детей. Примерно половина случаев тепловой аутоиммунной гемолитической анемии являются первичными, поскольку не может быть найдена специфическая этиология, тогда как остальные признаются вторичными по отношению к лимфопролиферативным синдромам; злокачественным заболеваниям, включая хронический лимфобластный лейкоз (CLL), неходжкинскую лимфому и солидные опухоли; ревматологическим заболеваниям, особенно системной красной волчанке; инфекциям (в основном вирусным); лекарственным средствам; частым цефалоспорином и пиперациллином; или предшествующему переливанию крови или трансплантации (см., *например*, Berentsen (2015) *Transfus Med Hemother* 42:303-310).

В одном варианте осуществления, заболевание, связанное с компонентом комплемента C3, представляет собой пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH). PNH может быть классической PNH или PNH на фоне другого синдрома недостаточности костного мозга и/или миелодиспластических синдромов (MDS), *например*, цитопений. PNH представляет собой приобретенное аутоиммунное заболевание, которое приводит к преждевременной смерти и нарушению образования клеток крови, характеризующееся комплемент-опосредованной гемолитической анемией, тромбофилией и недостаточностью костного мозга (см., *например*, Risitano (2013) *Adv Exp Med Biol* 735:155).

В одном варианте осуществления, заболевание, связанное с компонентом комплемента C3, представляет собой волчаночный нефрит (LN), *т. е.* любой из волчаночных нефритов класса I - класса VI. LN представляет собой тип гломерулонефрита,

вызванный системной красной волчанкой (SLE). Волчаночный нефрит возникает из-за отложения иммунных комплексов в любом или во всех почечных компартментах, включая клубочки, канальцы и интерстиций. IgG является наиболее распространенным обнаруженным антителом, но также можно увидеть IgM и IgA. Эти аутоантитела вызывают активацию как классического, так и альтернативного пути комплемента, поэтому C1, C3 и пропердин могут быть обнаружены при биопсии.

В одном варианте осуществления, заболевание, связанное с компонентом комплемента C3, представляет собой буллезный пемфигоид. Буллезный пемфигоид представляет собой аутоиммунное заболевание с образованием пузырей, индуцированное аутоантителами против коллагена типа XVII (COL17), которое активирует комплемент и впоследствии рекрутирует воспалительные клетки на границе дермы и эпидермиса. Буллезный пемфигоид представляет собой наиболее распространенное аутоиммунное пузырчатое заболевание, характеризующееся напряженными волдырями с зудящей уртикарной эритемой и бляшками, которые развиваются по всему телу.

В одном варианте осуществления, заболевание, связанное с компонентом комплемента C3, представляет собой пузырчатку, *например*, обыкновенную пузырчатку (PV) и листовидную пузырчатку (PF). Пузырчатка представляет собой группу редких хронических заболеваний с образованием пузырей, характеризующихся IgG-аутоантителами, направленными против различных десмосомных трансмембранных гликопротеинов и внутриклеточного отложения IgG и C3c. Пациенты с обыкновенной пузырчаткой обычно имеют поражение слизистой оболочки полости рта с последующим поражением кожи, и аутоантитела направлены против белка эпителиальной адгезии десмоглеина 3 и/или десмоглеина 1. При листовидной пузырчатке, поражения локализуются на коже, без вовлечения слизистых оболочек, и аутоантитела направлены против десмоглеина 1. В одном варианте осуществления, пузырчатка представляет собой обыкновенную пузырчатку (PV), в другом варианте осуществления, пузырчатка представляет собой листовидную пузырчатку (PF).

В одном варианте осуществления, заболевание, связанное с компонентом C3 комплемента, представляет собой гломерулопатию C3. Гломерулопатия C3 характеризуется активацией альтернативного каскада комплемента и отложением компонента комплемента C3 без каких-либо отложений иммуноглобулина в клубочках почек.

иРНК по изобретению можно вводить в виде «свободной иРНК». Свободную иРНК вводят в отсутствие фармацевтической композиции. Голая иРНК может находиться в подходящем буферном растворе. Буферный раствор может содержать ацетат, цитрат, проламин, карбонат, или фосфат, или любую их комбинацию. В одном варианте осуществления, буферный раствор представляет собой фосфатно-солевой буфер (PBS). pH и осмоляльность буферного раствора, содержащего иРНК, можно регулировать таким образом, чтобы он подходил для введения субъекту.

Альтернативно, иРНК по изобретению можно вводить в виде фармацевтической

композиции, такой как липосомальный состав дцРНК.

Субъекты, для которых было бы полезно ингибирование экспрессии гена компонента комплемента C3, представляют собой субъектов, предрасположенных к или диагностированных как имеющих нарушение, связанное с компонентом комплемента C3, такое как болезнь холодовых агглютининов (CAD), тепловая аутоиммунная гемолитическая анемия и пароксизмальная ночная гемоглобинурия (PNH), волчаночный нефрит (LN), буллезный пемфигоид, пузырчатка, *например*, обыкновенная пузырчатка (PV) и листовидная пузырчатка (PF), и гломерулопатия C3.

В одном варианте осуществления, способ включает введение композиции, представленной в настоящем документе, таким образом, что экспрессия гена-мишени компонента комплемента снижается C3, например, в течение примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-6, 1-3 или 3-6 месяцев на дозу. В некоторых вариантах осуществления, композицию вводят один раз каждые 3-6 месяцев.

Предпочтительно иРНК, подходящие для описанных в настоящем документе способов и композиций, конкретно таргетируют РНК (первичные или процессированные) гена-мишени компонента комплемента C3. Композиции и способы ингибирования экспрессии этих генов с использованием иРНК можно приготовить и осуществить, как описано в настоящем документе.

Введение иРНК в соответствии со способами по изобретению может привести к профилактике или лечению нарушений, связанных с компонентом комплемента C3, *например*, болезни холодовых агглютининов (CAD), тепловой аутоиммунной гемолитической анемии и пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), волчаночного нефрита (LN), буллезного пемфигоида, пузырчатки, *например*, обыкновенной пузырчатки (PV) и листовидной пузырчатки (PF), и гломерулопатии C3.

Субъектам можно вводить терапевтическое количество иРНК, такое как примерно от 0,01 мг/кг до примерно 200 мг/кг.

иРНК предпочтительно вводят подкожно, *т.е.* путем подкожной инъекции. Для доставки желаемой дозы иРНК субъекту можно использовать одну или несколько инъекций. Инъекции можно повторять в течение определенного периода времени.

Введение можно повторять на регулярной основе. В некоторых вариантах осуществления, после начальной схемы лечения, лечение можно проводить реже. Схема с повторными дозами может включать введение терапевтического количества иРНК на регулярной основе, например, от одного раза в месяц до одного раза в год. В некоторых вариантах осуществления, иРНК вводят примерно от одного раза в месяц до примерно одного раза каждые три месяца, или примерно от одного раза каждые три месяца до примерно одного раза каждые шесть месяцев.

Изобретение дополнительно представляет способы и применения агента иРНК или его фармацевтической композиции для лечения субъекта, у которого было бы полезно снижение и/или ингибирование экспрессии гена C3, *например*, у субъекта, имеющего заболевание, связанное с C3, в сочетании с другими фармацевтическими препаратами и/или

другими терапевтическими способами, *например*, известными фармацевтическими препаратами и/или известными терапевтическими способами, такими как, например, те, которые в настоящее время применяются для лечения этих нарушений.

Соответственно, в некоторых аспектах изобретения, способы, которые включают любой из отдельных агентов иРНК по изобретению, включают дополнительное введение субъекту одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов.

Агент иРНК и дополнительный терапевтический агент и/или лечение можно вводить одновременно и/или в одной и той же комбинации, *например*, парентерально, или дополнительный терапевтический агент можно вводить как часть отдельной композиции или в разное время и/или другим способом, известным в данной области техники или описанным в настоящем документе.

Например, дополнительные терапевтические агенты и терапевтические способы, подходящие для лечения субъекта, у которого было бы полезно снижение экспрессии С3, *например*, у субъекта, имеющего связанное с компонентом комплемента С3 заболевание, включают плазмафорез, тромболитическую терапию (*например*, стрептокиназу), антитромбоцитарные агенты, фолиевую кислоту, кортикостероиды, иммунодепрессанты, эстрогены, метотрексат, 6-МР, азатиоприн сульфасалазин, месалазин, олсалазин, хлорохинин/гидроксихлороквин, пенцилламин, ауротиомалат (внутримышечно и перорально), азатиоприн, кохицин, кортикостероиды (перорально, ингаляционно и местно), агонисты бета-2-адренорецепторов (сальбутамол, тербуталин, салметерал), ксантины (теофиллин, аминофиллин), кромогликат, недокромил, кетотифен, ипратропий и окситропий, циклоспорин, FK506, рапамицин, микофенолат мофетил, лефлуномид, НПВП, например, ибупрофен, кортикостероиды такие как преднизолон, ингибиторы фосфодиэстеразы, агонисты аденозина, антитромботические агенты, ингибиторы комплемента, адренергические агенты, агенты, которые препятствуют передаче сигналов провоспалительными цитокинами, такими как TNF- $\alpha$  или IL-1 (*например*, ингибиторы IRAK, NIK, IKK, p38 или MAP киназы), ингибиторы фермента, конвертирующего IL-1 $\beta$ , ингибиторы фермента, конвертирующего TNF $\alpha$  (TACE), ингибиторы передачи сигналов Т-клеток, такие как ингибиторы киназы, ингибиторы металлопротеиназы, сульфасалазин, азатиоприн, 6-меркаптопурин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, растворимые цитокиновые рецепторы и их производные (*например*, растворимые p55 или p75 TNF рецепторы и производные p75TNFRIgG (Enbrel<sup>TM</sup> и p55TNFRIgG (Lenercept)), sIL-1RI, sIL-1RII и sIL-6R), противовоспалительные цитокины (*например*, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 и TGF $\beta$ ), целекоксиб, фолиевую кислоту, гидроксихлороквина сульфат, рофекоксиб, этанерцепт, инфликсимоноклональное антитело, напроксен, вальдекоксиб, сульфасалазин, метилпреднизолон, мелоксикам, метилпреднизолон ацетат, золотой тиомалат натрий, аспирин, триамцинолон ацетонид, пропоксифен напсилат/апап, фолат, набуметон, диклофенак, пироксикам, этодолак, диклофенак натрий, оксапрозин, оксикодон гидрохлорид, гидрокодон битартрат/апап, диклофенак натрий/мизопростол, фентанил, анакинра, человеческий рекомбинантный, трамадол гидрохлорид, сальсалат, сулиндак,

цианокобаламин/фолиевую кислоту/пиридоксин, ацетаминофен, алендронат натрий, преднизолон, морфин сульфат, лидокаин гидрохлорид, индометацин, глюкозамин сульф/хондроитин, амитриптилин гидрохлорид, сульфадиазин, оксикодон гидрохлорид/ацетаминофен, олопатадин гидрохлорид, мизопростол, напроксен натрий, омепразол, циклофосфамид, ритуксимоноклональные антитела, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, anti-IL-18, Anti-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Рофлумиласт, IC-485, CDC-801, Мезопрам, циклоспорин, цитокин-депрессивное противовоспалительные лекарственные средства (CSAID), CDP-571/BAY-10-3356 (гуманизованное анти-TNF $\alpha$  антитело; Celltech/Bayer), cA2/инфликсимоклональное антитело (химерное анти-TNF $\alpha$  антитело; Centocor); 75 kDTNFR-IgG/этанерцепт (75 кДа TNF слитый с рецептором-IgG белок; Immunex; см., например, (1994) *Arthr.Rheum.* 37: S295; (1996) *J. Invest. Med.* 44: 235A); 55 kDTNF-IgG (55 кДа слитый с рецептором TNF-IgG белок; Hoffmann-LaRoche); IDEC-CE9.1/SB 210396 (не истощающее приматизированное анти-CD4-антитело; IDEC/SmithKline; см., например, (1995) *Arthr. Rheum.* 38: S185); DAB 486-IL-2 и /или DAB 389-IL-2 (слитые белки IL-2; Seragen; см., например, (1993) *Arthrit. Rheum.* 36: 1223); Anti-Tac (гуманизованное анти-IL-2R $\alpha$ ; Protein Design Labs/Roche); IL-4 (противовоспалительный цитокин; DNAX/Schering); IL-10 (SCH 52000; рекомбинантный IL-10, противовоспалительный цитокин; DNAX/Schering); IL-4; агонисты IL-10 и/или IL-4 (например, антитела-агонисты); IL-1RA (антагонист рецептора IL-1; Synergen/Amgen); анакинра (Kineret®/Amgen); TNF-bp/s-TNF (растворимый белок, связывающий TNF; см., например, (1996) *Arthr Rheum.* 39(9 (supplement)): S284; (1995) *Amer. J. Physiol.-Heart and Circ. Physiol.* 268: 37-42); R973401 (ингибитор фосфодиэстеразы IV типа; см., например, (1996) *Arthr. Реум.* 39(9 (supplement)): S282); МК-966 (ингибитор COX-2; см., например, (1996) *Arthr. Rheum.* 39(9 (supplement)): S81); Илопрост (см., например, (1996) *Arthr. Rheum.* 39(9)) (supplement): S82); метотрексат; талидомид (см., например, (1996) *Arthr. Rheum.* 39(9 (supplement)): S282) и лекарственные средства, родственные талидомиду (например, Celgen); лефлуномид (противовоспалительное средство и ингибитор цитокинов; см., например, (1996) *Arthr.Rheum.* 39(9 (supplement)): S131; (1996) *Inflamm. Res.* 45: 103-107); транексамовую кислоту (ингибитор активации плазминогена; см., например, (1996) *Arthr. Rheum* 39(9 (supplement)): S284); Т-614 (ингибитор цитокинов; см., например, (1996) *Arthr. Rheum.* 39(9 (supplement)): S282); простагландин E1 (см., например, (1996) *Arthr. Rheum.* 39(9 (supplement)): S282); Тенидап (нестероидное противовоспалительное средство; см., например, (1996) *Arthr. Rheum.* 39(9 (supplement)): S280); Напроксен (нестероидное противовоспалительное средство т; см., например, (1996) *Neuro. Report* 7: 1209-1213); Мелоксикам (нестероидное противовоспалительное средство); Ибупрофен (нестероидное противовоспалительное средство); Пироксикам (нестероидное противовоспалительное средство); диклофенак (нестероидное противовоспалительное средство); индометацин (нестероидное противовоспалительное средство); сульфасалазин (см., например, (1996) *Arthr. Rheum.* 39(9 (supplement)): S281); азатиоприн (см., например, (1996) *Arthr. Rheum.* 39(9 (supplement)): S281); ингибитор ICE (ингибитор фермента, превращающего фермент

интерлейкин-1 $\beta$ ); ингибитор zap-70 и/или lck (ингибитор тирозинкиназы zap-70 или lck); ингибитор VEGF и/или ингибитор VEGF-R (ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов или рецептора фактора роста эндотелия сосудов; ингибиторы ангиогенеза); кортикостероидные противовоспалительные средства (например, SB203580); Ингибиторы TNF-конвертазы; анти-IL-12антитела; анти-IL-18антитела; интерлейкин-11 (см., например, (1996) *Arthr. Rheum.* 39(9 (supplement): S296); интерлейкин-13 (см., например, (1996) *Arthr. Rheum.* 39(9 (supplement): S308); ингибиторы интерлейкина-17 (см., например, (1996) *Arthr. Rheum.* 39(9 (supplement): S120); золото; пеницилламин; хлороквин; хлорамбуцил; гидроксихлорохин; циклоспорин; циклофосфан; общее облучение лимфоидной ткани; анти-тимоцитарный глобулин; анти-CD4-антитела; CD5-токсины; пептиды и коллаген для перорального введения, лобензарит динатрий, агенты, регулирующие цитокины (CRA), HP228 и HP466 (Houghten Pharmaceuticals, Inc.); ICAM-1 антисмысловые фосфоротиоатные олиго-дезоксинуклеотиды (ISIS 2302; Isis Pharmaceuticals, Inc.); растворимый рецептор 1 комплемента (TP10; T Cell Sciences, Inc.); преднизолон; орготеин; гликозаминогликан полисульфат; миноциклин; анти-IL2R антитела; морские и растительные липиды (жирные кислоты рыб и семян растений; см., например, DeLuca et al. (1995) *Rheum, Dis. Clin. North Am.* 21: 759-777); ауранофин; фенилбутазон; меклофенамовую кислоту; флуфенамовую кислоту; внутривенный иммуноглобулин; зилеутон; азарибин; микофеноловую кислоту (RS-61443); такролимус (FK-506); сиролимус (рапамицин); амиприлоза (терафектин); кладрибин (2-хлордезоксаденозин); метотрексат; ингибиторы bcl-2 (см. Bruncko, M. et al. (2007) *J. Med. Chem.* 50(4): 641-662); противовирусные и иммуномодулирующие агенты, низкомолекулярный ингибитор KDR, низкомолекулярный ингибитор Tie-2; метотрексат; преднизолон; целекоксиб; фолиевую кислоту; гидроксихлорохина сульфат; рофекоксиб; этанерцепт; инфликсимоноклональное антитело; лефлуномид; напроксен; вальдекоксиб; сульфасалазин; метилпреднизолон; ибупрофен; мелоксикам; метилпреднизолон ацетат; золотой тиомалат натрий; аспирин; азатиоприн; триамцинолон ацетонид; пропоксифен напсилат/апап; фолат; набуметон; диклофенак; пироксикам; этодолак; диклофенак натрий; оксапрозин; оксикодон hcl; гидрокодон битартрат/апап, диклофенак натрий/мизопростол; фентанил; анакинра, человеческий рекомбинантный; трамадол hcl; салсалат; сулиндак; цианокобаламин/fa/пиридоксин; ацетаминофен; алендронат натрий; преднизолон; морфин сульфат; лидокаин гидрохлорид; индометацин; глюкозамин сульфат/хондроитин; циклоспорин; амитриптилин гидрохлорид; сульфадиазин, оксикодон hcl/ацетаминофен, олопатадин hcl; мизопростол; напроксен натрий; омепразол; микофенолат мофетил; циклофосфамид; ритуксимоноклональные антитела; IL-1 TRAP; MRA; CTLA4-IG; IL-18 BP; IL-12/23; анти-IL 18; анти-IL 15; VIRB-796; SCIO-469; VX-702; AMG-548; VX-740; рофлумиласт; IC-485; CDC-801; мезопрам, альбутерол, салметерол/флутиказон, монтелукаст натрий, флутиказон пропионат, будесонид, преднизолон, салметерол ксинафоат, левалбутерол hcl, альбутерол сульфат/ипратропий, преднизолон натрий фосфат, триамцинолон ацетонид, беклометазона дипропионат, ипратропий бромид, азитромицин, пирбутерол ацетат, преднизолон, теофиллин безводный, метилпреднизолон натрий

сукцинат, кларитромицин, зафирлукаст, формотерол фумарат, вакцина против вируса гриппа, метилпреднизолон, амоксициллин тригидрат, флунизолид, инъекция проти аллергии, кромолин натрий, фексофенадин гидрохлорид, флунизолид/ментол, амоксициллин/клавуланат, левофлоксацин, вспомогательное устройство для ингалятора, гвайфенезин, дексаметазон натрий фосфат, моксифлоксацин hcl, доксициклин гиклат, гвайфенезин/д-меторфан, п-эфедрин/cod/хлорфенир, гатифлоксацин, цетиризин гидрохлорид, мометазон фуруат, салметерол ксинафоат, бензонатат, цефалексин, ре/гидрокодон/хлорфенир, цетиризин hcl/псевдоэфед, фенилэфрин/cod/прометазин, кодеин/прометазин, цефпрозил, дексаметазон, гвайфенезин/псевдоэфедрин, хлорфенирамин/гидрокодон, недокромил натрий, тербуталин сульфат, эпинефрин, метилпреднизолон, метапротеренол сульфат, аспирин, нитроглицерин, метопролол тартрат, энопролоксапарин натрий, гепарин натрий, клопидогрел бисульфат, карведилол, атенолол, морфина сульфат, метопролол сукцинат, варфарин натрий, лизиноприл, изосорбид мононитрат, дигоксин, фуросемид, симвастатин, рамиприл, тенектеплаза, эналаприл малеат, торасемид, ретаваза, лозартан калий, квинаприл hcl/mag carb, буметанид, альтеплаза, эналаприлат, амиодарон гидрохлорид, тирофибан hcl м-гидрат, дилтиазем гидрохлорид, каптоприл, ирбесартан, валсартан, пропранолол гидрохлорид, фозиноприл натрий, лидокаин гидрохлорид, эптифибатид, цефазолин натрий, атропин сульфат, аминокaproновую кислоту, спиронолактон, интерферон, соталол гидрохлорид, хлорид калия, докузат натрий, добутамин hcl, алпразолам, правастатин натрий, аторвастатин кальций, мидазолам гидрохлорид, меперидин гидрохлорид, изосорбид динитрат, эпинефрин, допамин гидрохлорид, бивалирудин, розувастатин, эзетимибе/симвастатин, авасимибе и карипорид.

В некоторых аспектах, дополнительный терапевтический агент представляет собой агент иРНК, таргетирующий ген C5, как описано в патенте США № 9,249,415, предварительной заявке на патент США № 62/174,933, поданной 12 июня 2015 г., 62/263,066, поданной 4 декабря 2015 г., полное содержание каждого из которых настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки.

В других аспектах, дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело против компонента комплемента C5 или его антигенсвязывающий фрагмент (*например*, экулизумаб). Экулизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG2/4 с легкой каппа-цепью, которое специфически связывает компонент комплемента C5 с высокой аффинностью и ингибирует расщепление C5 до C5a и C5b, тем самым ингибируя образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Экулизумаб описан в патенте США № 6,355,245, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

В других аспектах, дополнительным терапевтическим агентом является ингибитор пептида C3 или его аналог. В одном варианте осуществления, ингибитор пептида C3 представляет собой компстатин. Компстатин представляет собой циклический тридекапептид с сильной и селективной ингибирующей активностью в отношении C3.

Компстатин и его аналоги описаны в патентах США № 7,888,323, 7,989,589 и 8,442,776, в публикациях патентов США № 2012/0178694 и 2013/0053302, а также в публикациях РСТ №№ WO 2012/174055, WO 2012/2178083, WO 2013/036778, полное содержание каждого из которых настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки.

### **VIII. Наборы**

В настоящем изобретении также представлены наборы для осуществления любого из способов по изобретению. Такие наборы включают один или несколько агентов дцРНК и инструкции по применению, *например*, инструкции по введению профилактически или терапевтически эффективного количества агентов дцРНК. Агент дцРНК может находиться во флаконе или предварительно заполненном шприце. Наборы могут дополнительно содержать средства для введения агента дцРНК (*например*, инъекционное устройство, такое как предварительно заполненный шприц) или средства для измерения ингибирования СЗ (*например*, средства для измерения ингибирования мРНК СЗ, белка СЗ и/или активности СЗ). Такие средства для измерения ингибирования СЗ могут включать средства для получения образца от субъекта, такого как, *например*, образец плазмы. Наборы по изобретению могут необязательно дополнительно содержать средства для определения терапевтически эффективного или профилактически эффективного количества.

Это изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует рассматривать как ограничивающие. Все содержание всех ссылок, патентов и опубликованных патентных заявок, цитируемых в этой заявке, а также неофициальный перечень последовательностей и чертежи, настоящим включены в настоящее описание посредством ссылки.

### **ПРИМЕРЫ**

#### **Пример 1. Синтез иРНК**

##### Источник реагентов

Если источник реагента конкретно не указан в настоящем документе, такой реагент можно получить от любого поставщика реагентов для молекулярной биологии в соответствии со стандартом качества/чистоты для применения в молекулярной биологии.

##### Дизайн миРНК

миРНК, таргетирующие ген компонента комплемента СЗ (СЗ) человека (человек: NCBI refseqID NM\_000064.3; NCBI GeneID: 718), конструируют с использованием пользовательских скриптов R и Python. мРНК человека NM\_000064.3 REFSEQ имеет длину 5148 оснований.

Подробные списки не модифицированных нуклеотидных последовательностей смысловой и антисмысловой цепей компонента комплемента показаны в таблицах 2, 4 и 6. Подробные списки модифицированных нуклеотидных последовательностей смысловой и антисмысловой цепи компонента комплемента СЗ показаны в таблицах 3, 5 и 7.

Следует понимать, что во всей заявке наименование дуплекса без десятичного знака эквивалентно наименованию дуплекса с десятичным знаком, которое просто ссылается на номер партии дуплекса. Например, AD-564727 эквивалентно AD-564727.1.

### Синтез миРНК

миРНК синтезируют и гибридизируют с использованием обычных способов, известных в данной области техники.

Коротко, последовательности миРНК синтезируют в масштабе 1 мкмоль на синтезаторе Mermade 192 (BioAutomation) с использованием опосредованной твердой подложкой фосфорамидитной химии. Твердая подложка представляет собой стекло с контролируемым размером пор (500 Å), загруженное пользовательским GalNAc лигандом, или универсальную твердую подложку (AM biochemical). Вспомогательные реагенты для синтеза, 2'-F и 2'-O-метил РНК и дезоксифосфорамидиты получены от Thermo-Fisher (Milwaukee, WI) и HONGENE (China). 2'F 2'-O-метил, GNA (нуклеиновые кислоты гликоля), 5'-фосфат и другие модификации вводят с использованием соответствующих фосфорамидитов. Синтез 3'-GalNAc-конъюгированных одиночных цепей проводят на CPG подложке, модифицированной GalNAc. Для синтеза антисмысловых одиночных цепей используют пользовательскую универсальную твердую подложку CPG. Время сочетания для всех фосфорамидитов (100 мМ в ацетонитриле) составляет 5 мин с использованием 5-этилтио-1Н-тетразола (ETT) в качестве активатора (0,6 М в ацетонитриле). Фосфоротиоатные связи создают с использованием 50 мМ раствора 3-((диметиламинометилен)амино)-3Н-1,2,4-дитиазол-3-тиона (DDTT, полученного от Chemgenes (Wilmington, MA, USA)) в безводном ацетонитрил/пиридин (1:1 об./об.). Время окисления составляет 3 мин. Все последовательности синтезируют с окончательным удалением группы DMT («без DMT»).

После завершения твердофазного синтеза, олигорибонуклеотиды отщепляли от твердой подложки и снимают защиту в запечатанных 96-глубоколоночных планшетах с использованием 200 мкл реагентов водного метиламина при 60°C в течение 20 минут. Для последовательностей, содержащих 2' рибо остатки (2'-ОН), которые защищены трет-бутилдиметилсилильной (TBDMS) группой, снятие защиты на второй стадии проводят с использованием реагента TEA.3HF (триэтиламинтригидрофторид). К раствору для снятия защиты метиламином добавляют 200 мкл диметилсульфоксида (ДМСО) и 300 мкл реагента TEA.3HF, и раствор инкубируют в течение дополнительных 20 минут при 60°C. В конце стадии расщепления и снятия защиты, планшет для синтеза нагревают до комнатной температуры и осаждают добавлением 1 мл смеси ацетонитрил:этанол (9:1). Планшеты охлаждают при -80°C в течение 2 ч, надосадочную жидкость осторожно декантируют с помощью многоканальной пипетки. Дебрис олигонуклеотидов ресуспендируют в 20 мМ буфере NaOAc и обессоливают с использованием 5 мл эксклюзионной колонки HiTrap (GE Healthcare) в системе очистки АКТА Purifier System, оснащенной автоматическим пробоотборником A905 и коллектором фракций Frac 950. Обессоленные образцы собирают в 96-луночные планшеты. Образцы из каждой последовательности анализируют с помощью ЖХ-МС для подтверждения идентичности. УФ (260 нм) для количественного определения, и выбранный набор образцов с помощью ИЕХ хроматографии для определения чистоты.

Гибридизацию одиночных цепей проводят на роботе для работы с жидкостями

Тесан. Эквимольярную смесь смысловых и антисмысловых одиночных цепей объединяют и гибридизируют в 96-луночных планшетах. После объединения комплементарных одиночных цепей, 96-луночный планшет плотно закрывают и нагревают в печи при 100°C в течение 10 минут и медленно доводят до комнатной температуры в течение 2-3 часов. Концентрацию каждого дуплекса нормализуют до 10 мкМ в 1X PBS и затем подвергают скрининговым анализам *in vitro*.

### **Пример 2. Способы скрининга *in vitro***

#### Культура клеток и 384-луночные трансфекции

Клетки Нер3b (ATCC, Manassas, VA) выращивают почти до конfluence при 37°C в атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> в минимальной эссенциальной среде Игла (Gibco) с добавлением 10% FBS (ATCC), затем высвобождают из планшета путем трипсинизации. Для перекрестно-реактивных дуплексов мыши, первичные гепатоциты мыши (PMH) выделяют свежими менее чем за 1 час до трансфекции и выращивают в первичных средах гепатоцитов. Для Нер3В и PMH, трансфекцию проводят путем добавления 14,8 мкл Opti-MEM плюс 0,2 мкл липофектамина RNAiMax на лунку (Invitrogen, Carlsbad CA, № по каталогу 13778-150) на 5 мкл каждого дуплекса миРНК в отдельную лунку 96-луночного планшета. Затем смесь инкубируют при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем к смеси миРНК добавляют восемьдесят мкл полной среды для выращивания без антибиотика, содержащую ~2x10<sup>4</sup> клеток Нер3В или PMH. Клетки инкубируют в течение 24 часов перед очисткой РНК. Эксперименты с разовой дозой проводят при 10 нМ и 0,1 нМ конечной концентрации дуплекса, и эксперименты доза-ответ проводили с использованием 8x 5-кратных серийных разведений в диапазоне от 10 нМ до 128 пМ.

#### Выделение общей РНК с использованием набора для выделения мРНК DYNABEADS (Invitrogen™, № по каталогу: 610-12)

Клетки лизируют в 75 мкл буфера для лизиса/связывания, содержащего 3 мкл гранул на лунку, и перемешивают в течение 10 минут на электростатическом шейкере. Стадии промывки автоматизированы на Biotek EL406 с использованием магнитной подставки для планшета. Шарики промывают (в 90 мкл) один раз в буфере А, один раз в буфере В и дважды в буфере Е, с промежуточными стадиями аспирации. После окончательной аспирации, 10 мкл полной RT смеси добавляют в каждую лунку, как описано ниже.

#### Синтез кДНК с использованием набора для обратной транскрипции кДНК высокой емкости ABI (Applied Biosystems, Foster City, CA, № по каталогу 4368813)

В каждую лунку добавляют мастер-микс из 1 мкл 10X буфера, 0,4 мкл 25X dNTP, 1 мкл случайных праймеров, 0,5 мкл обратной транскриптазы, 0,5 мкл ингибитора РНКазы и 6,6 мкл H<sub>2</sub>O на реакцию. Планшеты герметично закрывают, перемешивают в течение 10 минут на электростатическом шейкере, и затем инкубируют при 37°C в течение 2 часов. После этого планшеты встряхивают при 80 градусах С в течение 8 мин.

#### ПЦР в реальном времени

Два микролитра (мкл) кДНК добавляют к мастер-миксу, содержащему 0,5 мкл зонда человека GAPDH TaqMan (4326317E), 0,5 мкл С3 человека, 2 мкл воды, не содержащей

нуклеазу, и 5 мкл мастер-микса зонда Lightcycler 480 (Roche, кат. № 04887301001) на лунку в 384-луночных планшетах (Roche, кат. № 04887301001). ПЦР в реальном времени проводят в системе LightCycler480 Real Time PCR (Roche).

Для расчета относительного кратного изменения, данные анализируют с использованием способа  $\Delta\Delta Ct$  и нормализуют к анализам, проведенным с клетками, трансфицированными 10 нМ AD-1955, или с ложно-трансфицированными клетками. Значения  $IC_{50}$  рассчитывают с использованием 4-параметрической модели с использованием XLFit и нормализуют к клеткам, трансфицированным AD-1955 или ложно-трансфицированным. Смысловая и антисмысловая последовательности AD-1955 представляют собой: смысловая: cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT (SEQ ID NO: 13) и антисмысловая: UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT (SEQ ID NO:14).

Результаты скрининга агентов дцРНК, перечисленных в таблицах 2 и 3, в клетках Нер3В показаны в таблице 8. Результаты скрининга агентов дцРНК, перечисленных в таблицах 2 и 3, в клетках РМН показаны в таблице 9. Результаты скрининга агентов дцРНК, перечисленных в таблицах 4 и 5, в клетках Нер3В показаны в таблице 10. Результаты скрининга агентов дцРНК, перечисленных в таблицах 4 и 5, в клетках РМН показаны в таблице 11. Результаты скрининга агентов дцРНК, перечисленных в таблицах 6 и 7, в клетках Нер3В показаны в таблице 12. Результаты скрининга агентов дцРНК, перечисленных в таблицах 6 и 7, в клетках РМН показаны в таблице 13.

**Таблица 1.** Сокращения нуклеотидных мономеров, используемые в представлении последовательности нуклеиновой кислоты Следует понимать, что эти мономеры, когда они присутствуют в олигонуклеотиде, взаимно связаны 5'-3'-фосфодиэфирными связями.

Сокращение	Нуклеотид(ы)
A	Аденозин-3'-фосфат
Ab	бета-L-аденозин-3`-фосфат
Abs	бета-L-аденозин-3`-фосфотиоат
Af	2'-фтораденозин-3'-фосфат
Afs	2'-фтораденозин-3'-фосфотиоат
As	аденозин-3'-фосфотиоат
C	цитидин-3'-фосфат
Cb	бета-L-цитидин-3`-фосфат
Cbs	бета-L-цитидин-3'-фосфотиоат
Cf	2'-фторцитидин-3'-фосфат
Cfs	2'-фторцитидин-3'-фосфотиоат
Cs	цитидин-3'-фосфотиоат
G	гуанозин-3'-фосфат
Gb	бета-L-гуанозин-3'-фосфат

<b>Сокращение</b>	<b>Нуклеотид(ы)</b>
Gbs	бета-L-гуанозин-3'-фосфотиоат
Gf	2'-фторгуанозин-3'-фосфат
Gfs	2'-фторгуанозин-3'-фосфотиоат
Gs	гуанозин-3'-фосфотиоат
T	5'-метилуридин-3'-фосфат
Tf	2'-фтор-5-метилуридин-3'-фосфат
Tfs	2'-фтор-5-метилуридин-3'-фосфотиоат
Ts	5-метилуридин-3'-фосфотиоат
U	Уридин-3'-фосфат
Uf	2'-фторуридин-3'-фосфат
Ufs	2'-фторуридин-3'-фосфотиоат
Us	уридин-3'-фосфотиоат
N	любой нуклеотид, модифицированный или не модифицированный
a	2'-О-метиладенозин-3'-фосфат
as	2'-О-метиладенозин-3'-фосфотиоат
c	2'-О-метилцитидин-3'-фосфат
cs	2'-О-метилцитидин-3'-фосфотиоат
g	2'-О-метилгуанозин-3'-фосфат
gs	2'-О-метилгуанозин-3'-фосфотиоат
t	2'-О-метил-5-метилуридин-3'-фосфат
ts	2'-О-метил-5-метилуридин-3'-фосфотиоат
u	2'-О-метилуридин-3'-фосфат
us	2'-О-метилуридин-3'-фосфотиоат
s	фосфотиоатная связь
L10	N-(холестерилкарбоксамидокапроил)-4-гидроксипролинол (Нур-С6-Chol)
L96	N-[трис(GalNAc-алкил)-амидодеcanoил]-4-гидроксипролинол (Нур-(GalNAc-алкил)3)
Y34	2-гидроксиметил-тетрагидрофуран-4-метокси-3-фосфат (основная 2'-ОМе фураноза)
Y44	инвертированная ДНК с отсутствующим азотистым основанием (2-гидроксиметилтетрагидрофуран-5-фосфат)
(Agn)	Аденозингликолевая нуклеиновая кислота (GNA)

<b>Сокращение</b>	<b>Нуклеотид(ы)</b>
(Cgn)	Цитидингликолевая нуклеиновая кислота (GNA)
(Ggn)	Гуанозингликолевая нуклеиновая кислота (GNA)
(Tgn)	S-изомер тимидингликолевой нуклеиновой кислоты (GNA)
P	Фосфат
VP	Винил-фосфонат
dA	2`-дезоксиаденозин-3`-фосфат
dAs	2`-дезоксиаденозин-3`-фосфотиоат
dC	2`-дезоксцитидин-3`-фосфат
dCs	2`-дезоксцитидин-3`-фосфотиоат
dG	2`-дезоксигуанозин-3`-фосфат
dGs	2`-дезоксигуанозин-3`-фосфотиоат
dT	2`-дезокситимидин-3`-фосфат
dTs	2`-дезокситимидин-3`-фосфотиоат
dU	2`-деоксиуридин
dUs	2`-деоксиуридин-3`-фосфотиоат
(C2p)	цитидин-2`-фосфат
(G2p)	гуанозин-2`-фосфат
(U2p)	уридин-2`-фосфат
(A2p)	аденозин-2`-фосфат
(Ahd)	2'-О-гексадецил-аденозин-3'-фосфат
(AhdS)	2'-О-гексадецил-аденозин-3'-фосфотиоат
(Chd)	2'-О-гексадецилцитидин-3'-фосфат
(ChdS)	2'-О-гексадецилцитидин-3'-фосфотиоат
(Ghd)	2'-О-гексадецилгуанозин-3'-фосфат
(GhdS)	2'-О-гексадецилгуанозин-3'-фосфотиоат
(Uhd)	2'-О-гексадецилуридин-3'-фосфат
(UhdS)	2'-О-гексадецилуридин-3'-фосфотиоат

**Таблица 2. Не модифицированные смысловые и антисмысловые последовательности агентов дцРНК компонента комплемента С3**

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064 .3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064 .3
AD-564727.1	CGGGUACCUCUUCAUCCA GAU	15	474-494	AUCUGGAUGAAGAGGUACCCGC U	103	472-494
AD-564730.1	GUACCUCUUCAUCCAGAC AGU	16	477-497	ACUGUCTGGAUGAAGAGGUACC C	104	475-497
AD-564731.1	UACCUCUUCAUCCAGACA GAU	17	478-498	AUCUGUCUGGAUGAAGAGGUAC C	105	476-498
AD-564739.1	CAUCCAGACAGACAAGAC CAU	18	486-506	AUGGUUCTUGUCUGUCUGGAUGA A	106	484-506
AD-564742.1	CCAGACAGACAAGACCAU CUU	19	489-509	AAGAUGGUCUUGUCUGUCUGGA U	107	487-509
AD-564744.1	AGACAGACAAGACCAUCU ACU	20	491-511	AGUAGATGGUCUUGUCUGUCUG G	108	489-511
AD-564745.1	GACAGACAAGACCAUCUA CAU	21	492-512	AUGUAGAUGGUCUUGUCUGUCU G	109	490-512
AD-564901.1	AUUCCGGAACUCGUCAAC AUU	22	676-696	AAUGUUGACGAGUUCCGGA AUG U	110	674-696
AD-564975.1	CACUGAGUUUGAGGUGAA GGU	23	750-770	ACCUUACCUCAAACUCAGUGG A	111	748-770
AD-564976.1	ACUGAGUUUGAGGUGAAG GAU	24	751-771	AUCCUUCACCUCAAACUCAGUG G	112	749-771
AD-565005.1	GCCCAGUUUCGAGGUCAU AGU	25	780-800	ACUAUGACCUCGAAACUGGGCA G	113	778-800
AD-565040.1	AAUUCUACUACAUCUAUA ACU	26	815-835	AGUUAUAGAUGUAGUAGAAUUU C	114	813-835
AD-565278.1	UCCCUACCAGAUCACUUC AU	27	1146-1166	AUGAAGTGGAUUCUGGUAGGGAG A	115	1144-1166
AD-565279.1	CCCUACCAGAUCACUUC ACU	28	1147-1167	AGUGAAGUGGAUCUGGUAGGGGA G	116	1145-1167

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064 .3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064 .3
AD-565281.1	CUACCAGAUCCACUUCAC CAU	29	1149-1169	AUGGUGAAGUGGAUCUGGUAGG G	117	1147-1169
AD-565282.1	UACCAGAUCCACUUCACC AAU	30	1150-1170	AUUGGUGAAGUGGAUCUGGUAG G	118	1148-1170
AD-565284.1	CCAGAUCCACUUCACCAA GAU	31	1152-1172	AUCUUGGUGAAGUGGAUCUGGU A	119	1150-1172
AD-565532.1	GGGCAACUCCAACAAUUA CCU	32	1440-1460	AGGUAATUGUUGGAGUUGCCCA C	120	1438-1460
AD-565534.1	GCAACUCCAACAAUUACC UGU	33	1442-1462	ACAGGUAUUUGUUGGAGUUGCC C	121	1440-1462
AD-565535.1	CAACUCCAACAAUUACCU GCU	34	1443-1463	AGCAGGTAAUUGUUGGAGUUGC C	122	1441-1463
AD-565541.1	CAACAAUUACCUUGCAUCU CUU	35	1449-1469	AAGAGATGCAGGUAUUUGUUGG A	123	1447-1469
AD-565616.1	CAAGAUCCGCUACUACAC CUU	36	1548-1568	AAGGUGTAGUAGCGGAUCUUGG C	124	1546-1568
AD-565904.1	CGUGCUGAAUAAGAAGAA CAU	37	1902-1922	AUGUUCTUCUUAUUCAGCACGA A	125	1900-1922
AD-565905.1	GUGCUGAAUAAGAAGAAC AAU	38	1903-1923	AUUGUUCUUCUUAUUCAGCACG A	126	1901-1923
AD-565925.1	ACUGACGCAGAGUAAGAU CUU	39	1923-1943	AAGAUCTUACUCUGCGUCAGUU U	127	1921-1943
AD-566234.1	UGCAGAAGAGAACAUCGU UUU	40	2361-2381	AAAACGAUGUUCUCUUCUGCAA U	128	2359-2381
AD-566383.1	CAUGUCGGACAAGAAAGG GAU	41	2517-2537	AUCCUTUCUUGUCCGACAUGCU	129	2515-2537
AD-566384.1	AUGUCGGACAAGAAAGGG AUU	42	2518-2538	AAUCCCTUUCUUGUCCGACAUGC	130	2516-2538
AD-566386.1	GUCGGACAAGAAAGGGAU CUU	43	2520-2540	AAGAUCCCUUCUUGUCCGACA U	131	2518-2540

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064 .3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064 .3
AD-566388.1	CGGACAAGAAAGGGAUCU GUU	44	2522-2542	AACAGATCCCUUUCUUGUCCGAC	132	2520-2542
AD-566409.1	ACAGUAAUGCAGGACUUC UUU	45	2563-2583	AAAGAAGUCCUGCAUUACUGUG A	133	2561-2583
AD-566411.1	AGUAAUGCAGGACUUCU CAU	46	2565-2585	AUGAAGAAGUCCUGCAUUACUG U	134	2563-2585
AD-566412.1	GUAAUGCAGGACUUCUUC AUU	47	2566-2586	AAUGAAGAAGUCCUGCAUUACU G	135	2564-2586
AD-566442.1	CUACCCUACUCUGUUGU CGU	48	2596-2616	ACGAACAACAGAGUAGGGUAGC C	136	2594-2616
AD-566443.1	UACCCUACUCUGUUGUUC GAU	49	2597-2617	AUCGAACAACAGAGUAGGGUAG C	137	2595-2617
AD-566444.1	ACCCUACUCUGUUGUUCG AAU	50	2598-2618	AUUCGAACAACAGAGUAGGGUA G	138	2596-2618
AD-566445.1	CCCUACUCUGUUGUUCGA AAU	51	2599-2619	AUUUCGAACAACAGAGUAGGGU A	139	2597-2619
AD-566446.1	CCUACUCUGUUGUUCGAA ACU	52	2600-2620	AGUUUCGAACAACAGAGUAGGG U	140	2598-2620
AD-566447.1	CUACUCUGUUGUUCGAAA CGU	53	2601-2621	ACGUUUCGAACAACAGAGUAGG G	141	2599-2621
AD-566448.1	UACUCUGUUGUUCGAAAC GAU	54	2602-2622	AUCGUUTCGAACAACAGAGUAG G	142	2600-2622
AD-566449.1	ACUCUGUUGUUCGAAACG AGU	55	2603-2623	ACUCGUTUCGAACAACAGAGUA G	143	2601-2623
AD-566485.1	CCGUUCUCUACAAUUAAC GGU	56	2639-2659	ACCGGUAAUUGUAGAGAACGGC U	144	2637-2659
AD-566528.1	GGUGGAACUACUCCACAA UCU	57	2682-2702	AGAUUGTGGAGUAGUCCACCC U	145	2680-2702
AD-566837.1	CCGAGUCUGAGACCAGAA UUU	58	3014-3034	AAAUUCTGGUCUCAGACUCGGU G	146	3012-3034

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064 .3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064 .3
AD-566935.1	GUGCAUUACCUUGGAUGAAACU	59	3166-3186	AGUUUCAUCCAGGUA AUGCACA G	147	3164-3186
AD-567063.1	CUACGUGGUCAAGGUCUUCU	60	3333-3353	AAGAAGACCUUGACCACGUAGG C	148	3331-3353
AD-567066.1	CGUGGUCAAGGUCUUCUCUCU	61	3336-3356	AGAGAGAAGACCUUGACCACGU A	149	3334-3356
AD-567067.1	GUGGUCAAGGUCUUCUCUCU	62	3337-3357	AAGAGAGAAGACCUUGACCACG U	150	3335-3357
AD-567156.1	CGUGAUACACCAAGAAAU GAU	63	3462-3482	AUCAUUTCUUGGUGUAUCACGG G	151	3460-3482
AD-567215.1	CGGCCUUUGUUCUCAUCU CGU	64	3524-3544	ACGAGATGAGAACAAGGCCGU G	152	3522-3544
AD-567304.1	GACUCCUUGAAGCCAAC UAU	65	3613-3633	AUAGUUGGCUUCAAGGAAGUCU C	153	3611-3633
AD-567307.1	UCCUUGAAGCCAACUAC AUU	66	3616-3636	AAUGUAGUUGGCUUCAAGGAAG U	154	3614-3636
AD-567314.1	AAGCCAACUACAUGAACC UAU	67	3623-3643	AUAGGUTCAUGUAGUUGGCUUC A	155	3621-3643
AD-567315.1	AGCCAACUACAUGAACCU ACU	68	3624-3644	AGUAGGTUCAUGUAGUUGGCUU C	156	3622-3644
AD-567318.1	CAACUACAUGAACCUACA GAU	69	3627-3647	AUCUGUAGGUUCAUGUAGUUGG C	157	3625-3647
AD-567395.1	UUCUGACCACAGCCAAAG AUU	70	3722-3742	AAUCUUTGGCUGUGGUCAGAAA U	158	3720-3742
AD-567487.1	UGCAGCUAAAAGACUUUG ACU	71	3815-3835	AGUCAAGUCUUUUAGCUGCAG U	159	3813-3835
AD-567521.1	CGUGCGUUGGCUCAAUGA ACU	72	3849-3869	AGUUCATUGAGCCAACGCACGA C	160	3847-3869
AD-567582.1	UUCAUGGUGUCCAAGCC UUU	73	3910-3930	AAAGGCTUGGAACACCAUGAAG G	161	3908-3930

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064 .3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064 .3
AD-567699.1	CUGCGAUCAGAAGAGACC AAU	74	4048-4068	AUUGGUCUCUUCUGAUCGCAGG A	162	4046-4068
AD-567700.1	UGCGAUCAGAAGAGACCA AGU	75	4049-4069	ACUUGGTCUCUUCUGAUCGCAG G	163	4047-4069
AD-567713.1	ACCAAGGAAAAUGAGGGU UUU	76	4063-4083	AAAACCCUCAUUUUCUUGGUC U	164	4061-4083
AD-567716.1	AAGGAAAAUGAGGGUUUC ACU	77	4066-4086	AGUGAAACCCUCAUUUUCUUG G	165	4064-4086
AD-567808.1	ACUCACCUGUAAUAAAUUC CGU	78	4158-4178	ACGAAUTUAUUACAGGUGAGUU G	166	4156-4178
AD-567809.1	CUCACCUGUAAUAAAUUC GAU	79	4159-4179	AUCGAATUAAUUACAGGUGAGU U	167	4157-4179
AD-567812.1	ACCUGUAAUAAAUUCGAC CUU	80	4162-4182	AAGGUCGAAUUAAUUACAGGUG A	168	4160-4182
AD-567813.1	CCUGUAAUAAAUUCGACC UCU	81	4163-4183	AGAGGUCGAAUUAAUUACAGGU G	169	4161-4183
AD-567814.1	CUGUAAUAAAUUCGACCU CAU	82	4164-4184	AUGAGGTCGAAUUAAUUACAGG U	170	4162-4184
AD-567828.1	ACCUCAAGGUCACCAUAAA AAU	83	4178-4198	AUUUUATGGUGACCUUGAGGUC G	171	4176-4198
AD-567829.1	CCUCAAGGUCACCAUAAA ACU	84	4179-4199	AGUUUUAUGGUGACCUUGAGGU C	172	4177-4199
AD-567831.1	UCAAGGUCACCAUAAAAC CAU	85	4181-4201	AUGGUUTUAUGGUGACCUUGAG G	173	4179-4201
AD-568003.1	CAGAUACAUCUCCAAGUA UGU	86	4371-4391	ACAUACTUGGAGAUGUAUCUGU C	174	4369-4391
AD-568026.1	UGGACAAAGCCUUCUCCG AUU	87	4394-4414	AAUCGGAGAAGGCUUUGUCCAG C	175	4392-4414
AD-568099.1	UCUAGCUUUCAAGUUCA CCU	88	4467-4487	AGGUGAACUUUGAAAGCUAGAC A	176	4465-4487

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064 .3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064 .3
AD-568100.1	CUAGCUUUCAAAGUUCAC CAU	89	4468-4488	AUGGUGAACUUUGAAAGCUAGA C	177	4466-4488
AD-568153.1	AGUCAAGGUCUACGCCUA UUU	90	4521-4541	AAAUAGGCGUAGACCUUGACUG C	178	4519-4541
AD-568156.1	CAAGGUCUACGCCUAUUA CAU	91	4524-4544	AUGUAATAGGCGUAGACCUUGA C	179	4522-4544
AD-568157.1	AAGGUCUACGCCUAUUAC AAU	92	4525-4545	AUUGUAAUAGGCGUAGACCUUG A	180	4523-4545
AD-568158.1	AGGUCUACGCCUAUUACA ACU	93	4526-4546	AGUUGUAAUAGGCGUAGACCUU G	181	4524-4546
AD-568160.1	GUCUACGCCUAUUACAAC CUU	94	4528-4548	AAGGUUGUAAUAGGCGUAGACC U	182	4526-4548
AD-568161.1	UCUACGCCUAUUACAACC UGU	95	4529-4549	ACAGGUTGUAUAGGCGUAGAC C	183	4527-4549
AD-568341.1	GGAGUGGACUAUGUGUAC AAU	96	4711-4731	AUUGUACACAUAAGUCCACUCCU G	184	4709-4731
AD-568343.1	AGUGGACUAUGUGUACAA GAU	97	4713-4733	AUCUUGTACACAUAAGUCCACUCC	185	4711-4733
AD-568344.1	GUGGACUAUGUGUACAAG ACU	98	4714-4734	AGUCUUGUACACAUAAGUCCACU C	186	4712-4734
AD-568345.1	UGGACUAUGUGUACAAGA CCU	99	4715-4735	AGGUCUTGUACACAUAAGUCCAC U	187	4713-4735
AD-568381.1	AGCUGUCCAAUGACUUUG ACU	100	4751-4771	AGUCAAAAGUCAUUGGACAGCUG A	188	4749-4771
AD-568382.1	GCUGUCCAAUGACUUUGA CGU	101	4752-4772	ACGUCAAAAGUCAUUGGACAGCU G	189	4750-4772
AD-568586.1	GAGAACCAGAAACAAUGC CAU	102	5014-5034	AUGGCATUGUUUCUGGUUCUCU U	190	5012-5034

**Таблица 3. Модифицированные смысловые и антисмысловые последовательности агентов дцРНК компонента комплемента**

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO :
AD-564727.1	csgsgguaCfcUfCfUfucauccagauL96	191	asUfscugg(Agn)ugaagaGfgUfaccgscsu	279	AGCGGGUACCUCUUCAUCCAGAC	367
AD-564730.1	gsusaccuCfuUfCfAfuccagacagauL96	192	asCfsuguc(Tgn)ggaugaAfgAfgguacscsc	280	GGGUACCUCUUCAUCCAGACAGA	368
AD-564731.1	usascucUfuCfAfUfccagacagauL96	193	asUfscugu(Cgn)uggaugAfaGfagguascsc	281	GGUACCUCUUCAUCCAGACAGAC	369
AD-564739.1	csasuccaGfaCfAfGfacaagaccauL96	194	asUfsgguc(Tgn)ugucugUfcUfggauasca	282	UUCAUCCAGACAGACAAGACCAU	370
AD-564742.1	cscsagacAfgAfCfAfagaccuauL96	195	asAfsaug(Ggn)ucuuguCfuGfucuggsasuu	283	AUCCAGACAGACAAGACCAU	371
AD-564744.1	asgsacagAfcAfAfGfaccuauacuL96	196	asGfsuaga(Tgn)ggucuuGfuCfugucusgsg	284	CCAGACAGACAAGACCAUCUACA	372
AD-564745.1	gsascagaCfaAfGfAfccuauacuL96	197	asUfsguag(Agn)uggucuUfgUfcugucussg	285	CAGACAGACAAGACCAUCUACAC	373
AD-564901.1	asusuccgGfaAfCfUfcguacaauL96	198	asAfsuguu(Ggn)acgaguUfcCfggauasgsu	286	ACAUUCCGGAACUCGUCAAC	374
AD-564975.1	csascugaGfuUfUfGfaggugaagguL96	199	asCfscuuc(Agn)ccucaaAfcUfcagugsgsa	287	UCCACUGAGUUUGAGGUGAAGGGA	375
AD-564976.1	ascsugagUfuUfGfAfggugaaggaL96	200	asUfscuu(Cgn)accucaAfaCfucagussg	288	CCACUGAGUUUGAGGUGAAGGAG	376
AD-565005.1	gscscagUfuUfCfGfaggucuauguL96	201	asCfsuau(Agn)ccucgaAfaCfugggcsasg	289	CUGCCCAGUUUCGAGGUCAUAGU	377
AD-565040.1	asasuucAfcUfAfCfaucuaauacuL96	202	asGfsuuau(Agn)gauguaGfuAfgaaususc	290	GAAAUUCUACUACAUCUAUAACG	378
AD-565278.1	uscscuaCfcAfGfAfuccuauacuL96	203	asUfsgaag(Tgn)ggaucuGfgUfagggasg	291	UCUCCUACCAGAUCACUUCAC	379
AD-565279.1	cscscuacCfaGfAfUfccuauacuL96	204	asGfsugaa(Ggn)uggaucUfgGfuagggsasg	292	CUCCUACCAGAUCACUUCACCC	380

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO :
AD-565281.1	csusaccaGfaUfCfCfacuucaccauL96	205	asUfsggug(Agn)aguggaUfcUfgguaagsg	293	CCCUACCAGA UCCACUUCACC AA	381
AD-565282.1	usasccagAfuCfCfAfcuucaccaauL96	206	asUfsuggu(Ggn)aaguggAfuCfugguaagsg	294	CCUACCAGA UCCACUUCACCA AG	382
AD-565284.1	cscsagauCfcAfCfUfucaccaagauL96	207	asUfscuug(Ggn)ugaaguGfgAfucuggsusa	295	UACCAGA UCCACUUCACCAAG AC	383
AD-565532.1	gsgsgcaaCfuCfCfAfacaauuaccuL96	208	asGfsguaa(Tgn)uguuggAfgUfugcccsasc	296	GUGGGCAACUCCAACA AUUA CCU	384
AD-565534.1	gscsaacuCfcAfAfCfaauuaccuguL96	209	asCfsaggu(Agn)auuguuGfgAfguugcsc	297	GGGCAACUCCAACA AUUACC UGC	385
AD-565535.1	csasacucCfaAfCfAfauuaccugcuL96	210	asGfscagg(Tgn)aauguUfgGfaguugscsc	298	GGCAACUCCAACA AUUACCU GCA	386
AD-565541.1	csasacaaUfuAfCfCfugcaucucuuL96	211	asAfsgaga(Tgn)gcagguAfaUfuguugsgsa	299	UCCAACA AUUACCUGCAUCUC UC	387
AD-565616.1	csasagauCfcGfCfUfacuacaccuuL96	212	asAfsggug(Tgn)aguagcGfgAfucuuugsgsc	300	GCCAAGA UCCGCUACUACACC UA	388
AD-565904.1	csgsugcuGfaAfUfAfagaagaacauL96	213	asUfsguuc(Tgn)ucuuauUfcAfgcacgsa	301	UUCGUGCUGAAUAAGAAGAA CAA	389
AD-565905.1	gsusgcugAfaUfAfAfgaagaacaauL96	214	asUfsuguu(Cgn)uucuuaUfuCfagcaacs	302	UCGUGCUGAAUAAGAAGAA CAAA	390
AD-565925.1	ascsugacGfcAfGfAfguaagauuuL96	215	asAfsgauc(Tgn)uacucuGfcGfucagusu	303	AAACUGACGCAGAGUAAGAU CUG	391
AD-566234.1	usgscagaAfgAfGfAfacaucguuuuL96	216	asAfsaacg(Agn)uguucuCfuUfcugcas	304	AUUGCAGAAGAGAA CAUCGU UUC	392
AD-566383.1	csasugucGfgAfCfAfagaaagggauL96	217	asUfscceu(Tgn)ucuuuguCfcGfacaugsc	305	AGCAUGUCGGACAAGAAAGG GAU	393
AD-566384.1	asusgucgGfaCfAfAfgaaagggauL96	218	asAfsuccc(Tgn)uucuugUfcCfagcausgsc	306	GCAUGUCGGACAAGAAAGGG AUC	394

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO :
AD-566386.1	gsuscggaCfaAfGfAfaaggaucuuL96	219	asAfsgauc(Cgn)cuuucuUfgUfccgacsa su	307	AUGUCGGACAAGAAAGGGAU CUG	395
AD-566388.1	csgsgacaAfgAfAfAfgggaucuguuL96	220	asAfscaga(Tgn)cccuuuCfuUfguccgsa sc	308	GUCGGACAAGAAAGGGAUUCUGUG	396
AD-566409.1	ascsguaAfuGfCfAfggacuucuuuL96	221	asAfsagaa(Ggn)uccugcAfuUfacugus gsa	309	UCACAGUAAUGCAGGACUUCUUC	397
AD-566411.1	asgsuaauGfcAfGfGfacuucuucauL96	222	asUfsgaag(Agn)aguccuGfcAfuuacus gsu	310	ACAGUAAUGCAGGACUUCUUC AU	398
AD-566412.1	gsusaaugCfaGfGfAfcuucuucauuL96	223	asAfsugaa(Ggn)aaguccUfgCfauuacsu sg	311	CAGUAAUGCAGGACUUCUUC AUC	399
AD-566442.1	csusaccUfaCfUfCfuguuguucguL96	224	asCfsgaac(Agn)acagagUfaGfgguagsc sc	312	GGCUACCCUACUCUGUUGUUCGA	400
AD-566443.1	usasccuAfcUfCfUfguuguucgauL96	225	asUfscgaa(Cgn)aacagaGfuAfggguasg sc	313	GCUACCCUACUCUGUUGUUCGAA	401
AD-566444.1	ascscuaCfuCfUfGfuuguucgaauL96	226	asUfsucga(Agn)caacagAfgUfaggus asg	314	CUACCCUACUCUGUUGUUCGAAA	402
AD-566445.1	cscscuacUfcUfGfUfuguucgaauL96	227	asUfsuucg(Agn)acaacaGfaGfuagggs usa	315	UACCCUACUCUGUUGUUCGAAAC	403
AD-566446.1	cscsuacuCfuGfUfUfguucgaaacuL96	228	asGfsuuuc(Ggn)aacaacAfgAfguaggs gsu	316	ACCCUACUCUGUUGUUCGAAACG	404
AD-566447.1	csusacucUfgUfUfGfuucgaaacguL96	229	asCfsguuu(Cgn)gaacaaCfaGfaguagsg sg	317	CCCUACUCUGUUGUUCGAAACGACG	405
AD-566448.1	usascucuGfuUfGfUfucgaaacgauL96	230	asUfscguu(Tgn)cgaacaAfcAfgaguasg sg	318	CCUACUCUGUUGUUCGAAACGAG	406
AD-566449.1	ascsucugUfuGfUfUfcgaaacgaguL96	231	asCfsucgu(Tgn)ucgaacAfaCfagagusa sg	319	CUACUCUGUUGUUCGAAACGAGC	407
AD-566485.1	cscsguucUfcUfAfCfaauuaccgguL96	232	asCfscggu(Agn)auuguaGfaGfaacggs csu	320	AGCCGUUCUCUACAAUACC GGC	408

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO :
AD-566528.1	gsgsuggaAfcUfAfCfuccacaaucuL96	233	asGfsauug(Tgn)ggaguaGfuUfccaccscsu	321	AGGGUGGAACUACUCCACAAUCC	409
AD-566837.1	cscsgaguCfuGfAfGfaccagaauuuL96	234	asAfsauuc(Tgn)ggucucAfgAfcucggsusg	322	CACCGAGUCUGAGACCAGAAUUC	410
AD-566935.1	gsusgcAUfaCfCfUfggaugaaacuL96	235	asGfsuuuc(Agn)uccaggUfaAfugcacsasg	323	CUGUGCAUUACCUGGAUGAAACG	411
AD-567063.1	csusacguGfgUfCfAfagguucuucuuL96	236	asAfsagaag(Agn)ccuugaCfcAfcguagsgsc	324	GCCUACGUGGUCAAGGUCUUUCUC	412
AD-567066.1	csgsugguCfaAfGfGfucuucucucuL96	237	asGfsagag(Agn)agaccUfgAfccacgsusa	325	UACGUGGUCAAGGUCUUCUCUCU	413
AD-567067.1	gsusggucAfaGfGfUfcuucucucuL96	238	asAfsagaga(Ggn)aagaccUfuGfaccacgsusu	326	ACGUGGUCAAGGUCUUCUCUCUG	414
AD-567156.1	csgsugauAfcAfCfCfaagaaugauL96	239	asUfscuu(Tgn)cuugguGfuAfucacgsgsg	327	CCCGUGAUACACCAAGAAAU GAU	415
AD-567215.1	csgsgccuUfuGfUfUfcucaucucguL96	240	asCfsgaga(Tgn)gagaacAfaAfggccgsusg	328	CACGGCCUUUGUUCUCAUCUCGC	416
AD-567304.1	gsascuucCfuUfGfAfagccaacuauL96	241	asUfsaguu(Ggn)gcuucaAfgGfaagucsusc	329	GAGACUCCUUGAAGCCAACUAC	417
AD-567307.1	ususccuuGfaAfGfCfcaacuacuauL96	242	asAfsugua(Ggn)uuggcuUfcAfaggaasgsu	330	ACUUCUUGAAGCCAACUAC AUG	418
AD-567314.1	asasgccaAfcUfAfCfaugaaccuauL96	243	asUfsaggu(Tgn)cauguaGfuUfggcuuscsa	331	UGAAGCCAACUACAUGAACC UAC	419
AD-567315.1	asgscAAcFuAfCfAfugaaccuacuL96	244	asGfsuagg(Tgn)ucauguAfgUfuggcususc	332	GAAGCCAACUACAUGAACCUACA	420
AD-567318.1	csasacuaCfaUfGfAfaccuacagauL96	245	asUfscugu(Agn)gguucaUfgUfaguugs gsc	333	GCCAACUACAUGAACC UACA GAG	421
AD-567395.1	ususcugaCfcAfCfAfgccaaagauuL96	246	asAfsucuu(Tgn)ggcuguGfgUfcagaasasu	334	AUUUCUGACCACAGCCAAAG AUA	422

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO :
AD-567487.1	usgscagcUfaAfAfAfgacuuugacuL96	247	asGfsucaaa(Agn)gucuuuUfaGfcugcasgsu	335	ACUGCAGCUAAAAGACUUUGACU	423
AD-567521.1	csgsugcgUfuGfGfCfucaaugaacuL96	248	asGfsuuca(Tgn)ugagccAfaCfGCacgsasc	336	GUCGUGCGUUGGCUCAAUGAACAA	424
AD-567582.1	ususcaugGfuGfUfUfccaagccuuuL96	249	asAfsaggc(Tgn)uggaacAfcCfaugaasgsg	337	CCUUCAUGGUGUUCCAAGCCUUG	425
AD-567699.1	csusgcgaUfcAfGfAfgagaccaauL96	250	asUfsuggu(Cgn)ucuucuGfaUfGcagsgsa	338	UCCUGCGAUCAGAAGAGACC AAG	426
AD-567700.1	usgscgauCfaGfAfAfgagaccaaguL96	251	asCfsuugg(Tgn)cucuucUfgAfucgcasgsg	339	CCUGCGAUCAGAAGAGACCAAGG	427
AD-567713.1	ascscaaGfaAfAfAfugaggguuuuL96	252	asAfsaacc(Cgn)ucauuuUfcCfuugguscsu	340	AGACCAAGGAAAUGAGGGU UUC	428
AD-567716.1	asasggaaAfaUfGfAfggguuucacuL96	253	asGfsugaa(Agn)ccucaUfuUfuccuusgsg	341	CCAAGGAAAUGAGGGU UUCACA	429
AD-567808.1	ascsucacCfuGfUfAfaaaauucguL96	254	asCfsgaa(Tgn)uauuacAfgGfugagususg	342	CAACUCACCUGUAAUAAA UUCGAC	430
AD-567809.1	csuscaccUfgUfAfAfuaaaauucgauL96	255	asUfscgaa(Tgn)uuauuaCfaGfGugagsusu	343	AACUCACCUGUAAUAAA UUCGAC	431
AD-567812.1	ascscuguAfaUfAfAfaucgaccuuL96	256	asAfsgguc(Ggn)aauuuaUfuAfcaggusgsa	344	UCACCUGUAAUAAA UUCGACCUC	432
AD-567813.1	cscsuguaAfuAfAfAfuucgaccucuL96	257	asGfsaggu(Cgn)gauuuAfuUfacagsgsusg	345	CACCUGUAAUAAA UUCGACCUCA	433
AD-567814.1	csusguaaUfaAfAfUfucgaccucauL96	258	asUfsgagg(Tgn)cgaauuUfaUfuacagsgsu	346	ACCUGUAAUAAA UUCGACCUCAA	434
AD-567828.1	ascscucaAfgGfUfCfaccuuaaaauL96	259	asUfsuuua(Tgn)ggugacCfuUfgagguscsG	347	CGACCUCAAGGUCACCAUAA AAC	435
AD-567829.1	cscsucaaGfgUfCfAfccuuaaaacuL96	260	asGfsuuuu(Agn)uggugaCfcUfugagsgsusG	348	GACCUCAAGGUCACCAUAAA ACC	436

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO :
AD-567831.1	uscsaaggUfcAfCfCfauaaaaccu L96	261	asUfsgguu(Tgn)uauuguGfaCfcuugas gsg	349	CCUCAAGGUCACCAUAAAACC AG	437
AD-568003.1	csasgauaCfaUfCfUfccagaugu L96	262	asCfsauac(Tgn)uggagaUfgUfaucugsu sc	350	GACAGAUACAUCUCCAAGUA UGA	438
AD-568026.1	usgsgacaAfaGfCfCfuucuccgauu L96	263	asAfsucgg(Agn)gaagcUfuUfguccas gsc	351	GCUGGACAAAGCCUUCUCCG AUA	439
AD-568099.1	uscsuagcUfuUfCfAfaaguaccu L96	264	asGfsguga(Agn)cuuugaAfaGfcuagas csa	352	UGUCUAGCUUCAAAGUUCA CCA	440
AD-568100.1	csusagcuUfuCfAfAfaguaccu L96	265	asUfsggug(Agn)acuuugAfaAfgcuags asc	353	GUCUAGCUUCAAAGUUCAC CAA	441
AD-568153.1	asgsucaaGfgUfCfUfacgccuauuu L96	266	asAfsauag(Ggn)cguagaCfcUfugacus gsc	354	GCAGUCAAGGUCUACGCCUA UUA	442
AD-568156.1	csasagguCfuAfCfGfccuauuacau L96	267	asUfsguaa(Tgn)aggcguAfgAfccuugs asc	355	GUCAAGGUCUACGCCUAUUA CAA	443
AD-568157.1	asasggucUfaCfGfCfcuauuacaau L96	268	asUfsugua(Agn)uaggcgUfaGfaccuus gsa	356	UCAAGGUCUACGCCUAUUAC AAC	444
AD-568158.1	asgsgucuAfcGfCfCfuauuacaacu L96	269	asGfsuugu(Agn)auaggcGfuAfgaccus usg	357	CAAGGUCUACGCCUAUUACA ACC	445
AD-568160.1	gsuscuacGfcCfUfAfuuaaccuu L96	270	asAfsgguu(Ggn)uauagGfcGfuagacs csu	358	AGGUCUACGCCUAUUACAAC CUG	446
AD-568161.1	uscsuacgCfcUfAfUfuacaaccugu L96	271	asCfsaggu(Tgn)gaaauaGfgCfaguagasc sc	359	GGUCUACGCCUAUUACAACC UGG	447
AD-568341.1	gsgsagugGfaCfUfAfuguguacaau L96	272	asUfsugua(Cgn)acauagUfcCfacuccsu sg	360	CAGGAGUGGACUAUGUGUAC AAG	448
AD-568343.1	asgsuggaCfuAfUfGfuguacaagau L96	273	asUfscuug(Tgn)acacauAfgUfccacusc sc	361	GGAGUGGACUAUGUGUACAA GAC	449
AD-568344.1	gsusggacUfaUfGfUfguacaagacu L96	274	asGfsucuu(Ggn)uacacaUfaGfuccacsu sc	362	GAGUGGACUAUGUGUACAAG ACC	450

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO :
AD-568345.1	usgsgacuAfuGfUfGfuacaagaccuL96	275	asGfsgucu(Tgn)guacacAfuAfguccascu	363	AGUGGACUAUGUGUACAAGACCC	451
AD-568381.1	asgscuguCfcAfAfUfgacuuugacuL96	276	asGfsucaa(Agn)gucuuGfgAfcagcugsa	364	UCAGCUGUCCAAUGACUUUGACG	452
AD-568382.1	gscsugucCfaAfUfGfacuuugacguL96	277	asCfsguca(Agn)agucauUfgGfacagcsu	365	CAGCUGUCCAAUGACUUUGACGA	453
AD-568586.1	gsasgaacCfaGfAfAfacaaugccauL96	278	asUfsggca(Tgn)uguuucUfgGfuucusu	366	AAGAGAACCAGAAACAAUGCCAG	454

**Таблица 4. Немодифицированные смысловые и антисмысловые последовательности дцРНК агентов компонента комплемента С3**

<b>Название дуплекса</b>	<b>Смысловая последовательность 5' - 3'</b>	<b>SEQ ID NO:</b>	<b>Диапазон в NM_000064.3</b>	<b>Антисмысловая последовательность 5' - 3'</b>	<b>SEQ ID NO:</b>	<b>Диапазон в NM_000064.3</b>
AD-569034.1	ACGGUCAUGGUCAACAUAUG AU	455	577-597	AUCAAUGUUGACCAUGACCGU CC	489	575-597
AD-569164.1	AGAUCCGAGCCUACUAUGA AU	456	707-727	AUUCAUAGUAGGCUCGGAUCU UC	490	705-727
AD-569165.1	GAUCCGAGCCUACUAUGAA AU	457	708-728	AUUUCAUAGUAGGCUCGGAUC UU	491	706-728
AD-569272.1	AAUUCUACUACAUCUAUAA CU	458	815-835	AGUUAUAGAUGUAGUAGAAUU UC	492	813-835
AD-569763.1	UGGGCAACUCCAACAAUUA CU	459	1439-1459	AGUAAUUGUUGGAGUUGCCCA CG	493	1437-1459
AD-569765.1	GGCAACUCCAACAAUUACC UU	460	1441-1461	AAGGUAUUUGUUGGAGUUGCC CA	494	1439-1461
AD-570130.1	CGUGUUCGUGCUGAAUAAG AU	461	1896-1916	AUCUUAUUCAGCACGAACACG CC	495	1894-1916
AD-570132.1	UGUUCGUGCUGAAUAAGAA GU	462	1898-1918	ACUUCUUAUUCAGCACGAACA CG	496	1896-1918
AD-570133.1	GUUCGUGCUGAAUAAGAAG AU	463	1899-1919	AUCUUCUUAUUCAGCACGAAC AC	497	1897-1919
AD-570134.1	UUCGUGCUGAAUAAGAAGA AU	464	1900-1920	AUUCUUCUUAUUCAGCACGAA CA	498	1898-1920
AD-570157.1	ACUGACGCAGAGUAAGAUC UU	465	1923-1943	AAGAUCUUAUCUCGCGUCAGU UU	499	1921-1943
AD-570711.1	UCCGAGCCGUUCUCUACAA UU	466	2633-2653	AAUUGUAGAGAACGGCUCGGA UU	500	2631-2653
AD-570712.1	CCGAGCCGUUCUCUACAAU UU	467	2634-2654	AAAUUGUAGAGAACGGCUCGG AU	501	2632-2654
AD-570713.1	CGAGCCGUUCUCUACAAUU AU	468	2635-2655	AUAAUUGUAGAGAACGGCUCG GA	502	2633-2655

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064.3
AD-570714.1	GAGCCGUUCUCUACAAUUA CU	469	2636-2656	AGUAAUUGUAGAGAACGGCUC GG	503	2634-2656
AD-571539.1	UCCUUGAAGCCAACUACA UU	470	3616-3636	AAUGUAGUUGGCUUCAAGGAA GU	504	3614-3636
AD-571610.1	GCCUCUUCUUAACAAAUUU CU	471	3705-3725	AGAAAUUUGUUAAGAAGAGGC CC	505	3703-3725
AD-571633.1	CCACAGCCAAAGAUAAAGAA CU	472	3728-3748	AGUUCUUAUCUUUGGCUGUGG UC	506	3726-3748
AD-571715.1	CUACUGCAGCUAAAAGACU UU	473	3811-3831	AAAGUCUUUUAGCUGCAGUAG GG	507	3809-3831
AD-571752.1	UCGUGCGUUGGCUCAAUGA AU	474	3848-3868	AUUCAUUGAGCCAACGCACGA CG	508	3846-3868
AD-571754.1	GUGCGUUGGCUCAAUGAAC AU	475	3850-3870	AUGUUCAUUGAGCCAACGCAC GA	509	3848-3870
AD-571828.1	AGCCUUGGCUCAAUACCAA AU	476	3924-3944	AUUUGGUAAUUGAGCCAAGGCU UG	510	3922-3944
AD-572039.1	AACUCACCUGUAAUAAAUAU CU	477	4157-4177	AGAAUUUAAUACAGGUGAGUU GA	511	4155-4177
AD-572040.1	ACUCACCUGUAAUAAAUUC GU	478	4158-4178	ACGAAUUUAAUACAGGUGAGU UG	512	4156-4178
AD-572041.1	CUCACCUGUAAUAAAUUCG AU	479	4159-4179	AUCGAAUUUAAUACAGGUGAG UU	513	4157-4179
AD-572059.1	GACCUCAAGGUCACCAUAA AU	480	4177-4197	AUUUAUGGUGACCUUGAGGUC GA	514	4175-4197
AD-572061.1	CCUCAAGGUCACCAUAAAA CU	481	4179-4199	AGUUUUUAUGGUGACCUUGAGG UC	515	4177-4199
AD-572062.1	CUCAAGGUCACCAUAAAAC CU	482	4180-4200	AGGUUUUAUGGUGACCUUGAG GU	516	4178-4200
AD-572063.1	UCAAGGUCACCAUAAAACC AU	483	4181-4201	AUGGUUUUAUGGUGACCUUGA GG	517	4179-4201

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064.3
AD-572110.1	GAUGCCAAGAACACUAUGAUU	484	4228-4248	AAUCAUAGUGUUCUUGGCAUCU	518	4226-4248
AD-572144.1	AGGAUGCCACUAUGUCUAUAU	485	4280-4300	AUAUAGACAUAGUGGCAUCCUGG	519	4278-4300
AD-572388.1	CAAGGUCUACGCCUAUUACAU	486	4524-4544	AUGUAAUAGGCGUAGACCUUGAC	520	4522-4544
AD-572389.1	AAGGUCUACGCCUAUUACAUAU	487	4525-4545	AUUGUAAUAGGCGUAGACCUUGA	521	4523-4545
AD-572390.1	AGGUCUACGCCUAUUACAAUCU	488	4526-4546	AGUUGUAAUAGGCGUAGACCUUG	522	4524-4546

**Таблица 5. Модифицированные смысловые и антисмысловые последовательности дцРНК агентов компонента комплемента**

**С3**

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-569034.1	ascsggucAfuGfGfUfcaacauugauL96	523	asUfscAAUfgUfUfgaccAfuGfaccguscsc	557	GGACGGUCAUGGUCAACAUGAG	591
AD-569164.1	asgsauccGfaGfCfCfuacuauugaauL96	524	asUfsucaUfaGfUfaggeUfcGfgaucusc	558	GAAGAUCCGAGCCUACUAUGAAA	592
AD-569165.1	gsasuccgAfgCfCfUfacuaugaauL96	525	asUfsuucAfuAfGfuaggCfuCfpgaucscusu	559	AAGAUCCGAGCCUACUAUGAAA	593
AD-569272.1	asasuucUfCfUfCfaucauuacuL96	526	asGfsuuaUfaGfAfuguaGfuAfgaaucscusc	560	GAAAUUCUACUACAUCUAUAACG	594
AD-569763.1	usgsggcaAfcUfCfCfaacaauuacuL96	527	asGfsuaaUfuGfUfuggaGfuUfgcccascs	561	CGUGGGCAACUCCAACAAUUAACC	595
AD-569765.1	gsgscaacUfcCfAfAfcauuuaccuuL96	528	asAfsgguAfaUfUfguugGfaGfuugccscsa	562	UGGGCAACUCCAACAAUUAACCUG	596

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-570130.1	csgsuguuCfgUfGfCfugaauaagau L96	529	asUfscuuAfuUfCfagcaCfgAfacacgsc	563	GGCGUGUUCGUGCUGAAUAAGAA	597
AD-570132.1	usgsuucgUfgCfUfGfaauaagaagu L96	530	asCfsuucUfuAfUfucagCfaCfgaacasc	564	CGUGUUCGUGCUGAAUAAGAA	598
AD-570133.1	gsusucguGfcUfGfAfauaagaagau L96	531	asUfscuuCfuUfAfuucaGfcAfcgaacsa	565	GUGUUCGUGCUGAAUAAGAA	599
AD-570134.1	ususcgugCfuGfAfAfuaagaagaau L96	532	asUfsucuUfcUfUfauucAfgCfacgaasc	566	UGUUCGUGCUGAAUAAGAA	600
AD-570157.1	ascugacGfcAfGfAfguaagaucuu L96	533	asAfsugauCfuUfAfcucuGfcGfucagus	567	AAACUGACGCAGAGUAAGAA	601
AD-570711.1	uscscgagCfcGfUfUfcucuacaauu L96	534	asAfsuugUfaGfAfgaacGfgCfucggas	568	AAUCCGAGCCGUUCUCUACAAAUU	602
AD-570712.1	cscsgagcCfgUfUfCfucuacaauuu L96	535	asAfsauuGfuAfGfagaaCfgGfcucggs	569	AUCCGAGCCGUUCUCUACAAAUU	603
AD-570713.1	csgsagccGfuUfCfUfcuacaauuuau L96	536	asUfsaauUfgUfAfgagaAfcGfgcucgs	570	UCCGAGCCGUUCUCUACAAAUU	604
Таблица 1.1	gsasgccgUfuCfUfCfuacaauuuacu L96	537	asGfsuaaUfuGfUfagagAfaCfggcucs	571	CCGAGCCGUUCUCUACAAAUU	605
AD-571539.1	ususcuuGfaAfGfCfcaacuacaauu L96	538	asAfsuguAfgUfUfggcuUfcAfaggaas	572	ACUCCUUGAAGCCAACUAC	606
AD-571610.1	gscscucuUfcUfUfAfaaaauuuucu L96	539	asGfsaaaUfuUfGfuuaaGfaAfgaggcsc	573	GGGCCUCUUCUUAACAAAUU	607
AD-571633.1	cscsacagCfcAfAfAfgauaagaacuL96	540	asGfsuucUfuAfUfcuuuGfgCfuguggs	574	GACCACAGCCAAAGAUAGA	608
AD-571715.1	csusacugCfaGfCfUfaaaagacuuu L96	541	asAfsaguCfuUfUfuagcUfgCfaguags	575	CCCUACUGCAGCUAAAAGAC	609
AD-571752.1	uscsgugcGfuUfGfGfcuacaugaau L96	542	asUfsucaUfuGfAfgccaAfcGfcacgasc	576	CGUCGUGCGUUGGCUCAAUG	610

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-571754.1	gsusgCGUfGfCfUfcaaugaacaU L96	543	asUfsguuCfaUfUfgagcCfaAfcgcaCsgsa	577	UCGUGCGUUGGCUCAAUGAACAG	611
AD-571828.1	asgscuuGfgCfUfCfaauaccaauL96	544	asUfsuugGfuAfUfugagCfcAfaggcususg	578	CAAGCCUUGGCUCAAUACCAAAA	612
AD-572039.1	asascucaCfcUfGfUfaaaaauuCuL96	545	asGfSaauUfuAfUfuacaGfgUfgaguusgsa	579	UCAACUCACCGUAAUAAAUCG	613
AD-572040.1	ascsucacCfuGfUfAfaaaaauucguL96	546	asCfsgaaUfuUfAfuuaCfGfgugagususg	580	CAACUCACCGUAAUAAAUCGACG	614
AD-572041.1	csuscaccUfgUfAfAfaaaaaucgauL96	547	asUfscgaAfuUfUfauuCfaGfgugagsusu	581	AACUCACCGUAAUAAAUUCGAC	615
AD-572059.1	gsasccucAfaGfGfUfcaccauaaaU L96	548	asUfsuuaUfgGfUfgaccUfuGfaggucsgsa	582	UCGACCUCAAGGUCACCAUAAA	616
AD-572061.1	cscsucaaGfgUfCfAfccauaaaCuL96	549	asGfsuuuUfaUfGfgugaCfcUfugaggsusc	583	GACCUCAAGGUCACCAUAAAACC	617
AD-572062.1	csuscaagGfuCfAfCfcauaaaaccuL96	550	asGfsguuUfuAfUfggugAfcCfuugagsgsu	584	ACCUCAAGGUCACCAUAAAACCA	618
AD-572063.1	uscsaaggUfcAfCfCfauaaaaccuL96	551	asUfsgguUfuUfAfugguGfaCfcuugasgsg	585	CCUCAAGGUCACCAUAAAACAG	619
AD-572110.1	gsasugccAfaGfAfAfcacuaugauL96	552	asAfsucaUfaGfUfguucUfuGfgcaucscsu	586	AGGAUGCCAAGAACACUAUGAUC	620
AD-572144.1	asgsgaugCfcAfCfUfaugucuauuL96	553	asUfsauaGfaCfAfuaguGfgCfaucussgsg	587	CCAGGAUGCCACUAUGUCUAUAU	621
AD-572388.1	csasagguCfuAfCfGfccuauuacauL96	554	asUfsguaAfuAfGfgcguAfgAfccuugsasc	588	GUCAAGGUCUACGCCUAUUAACA	622
AD-572389.1	asasggucUfaCfGfCfcuauuacaauL96	555	asUfsuguAfaUfAfggcuUfaGfaccuusgsa	589	UCAAGGUCUACGCCUAUUACAAAC	623
AD-572390.1	asgsgucuAfcGfCfCfuauuacaacuL96	556	asGfsuugUfaAfUfaggcGfuAfgaccususcg	590	CAAGGUCUACGCCUAUUACAACC	624

**Таблица 6. Немодифицированные смысловые и антисмысловые последовательности дцРНК агентов компонента комплемента С3**

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064.3
AD-568976.1	AGACAGACAAGACCAUCUACU	625	491-511	AGUAGAUGGUCUUGUCUGUCUGG	714	489-511
AD-568978.1	ACAGACAAGACCAUCUACACU	626	493-513	AGUGUAGAUGGUCUUGUCUGUCU	715	491-513
AD-569127.1	UGGGACAUUCCGGAACUCGUU	627	670-690	AACGAGUUCCGGAAUGUCCCAAG	716	668-690
AD-569133.1	AUUCCGGAACUCGUCAACAUU	628	676-696	AAUGUUGACGAGUUCCGGAAUGU	717	674-696
AD-569164.1	AGAUCGAGCCUACUAUGAAU	629	707-727	AUUCAUAGUAGGCUCGGAUCUC	718	705-727
AD-569195.1	GCAGGUCUUCUCCACUGAGUU	630	738-758	AACUCAGUGGAGAAGACCUGCUG	719	736-758
AD-569237.1	GCCCAGUUUCGAGGUCAUAGU	631	780-800	ACUAUGACCUCGAAACUGGGCAG	720	778-800
AD-569239.1	CCAGUUUCGAGGUCAUAGUGU	632	782-802	ACACUAUGACCUCGAAACUGGGC	721	780-802
AD-569272.1	AAUUCUACUACAUCUAUAACU	633	815-835	AGUUAUAGAUGUAGUAGAAUUC	722	813-835
AD-569350.1	ACUGCCUUUGUCAUCUUCGGU	634	895-915	ACCGAAGAUGACAAAGGCAGUUC	723	893-915
AD-569571.1	CUCAUGGUGUUCGUGACGAAU	635	1207-1227	AUUCGUCACGAACACCAUGAGGU	724	1205-1227
AD-569763.1	UGGGCAACUCCAACAAUUAACU	636	1439-1459	AGUAAUUGUUGGAGUUGCCCAAG	725	1437-1459
AD-569764.1	GGGCAACUCCAACAAUUAACCU	637	1440-1460	AGGUAAUUGUUGGAGUUGCCCAC	726	1438-1460
AD-569766.1	GCAACUCCAACAAUUAACCUGU	638	1442-1462	ACAGGUAAUUGUUGGAGUUGCCC	727	1440-1462

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064.3
AD-569816.1	GUCAACUUCCUCCUGCGAAUU	639	1510-1530	AAUUCGCAGGAGGAAGUUGACGU	728	1508-1530
AD-570156.1	AACUGACGCAGAGUAAGAUUCU	640	1922-1942	AGAUCUUACUCUGCGUCAGUUG	729	1920-1942
AD-570466.1	UGCAGAAGAGAACAUCGUUUU	641	2361-2381	AAAACGAUGUUCUCUUCUGCAAU	730	2359-2381
AD-570470.1	GAAGAGAACAUCGUUUCCCGU	642	2365-2385	ACGGGAAACGAUGUUCUCUUCUG	731	2363-2385
AD-570471.1	AAGAGAACAUCGUUUCCC GAU	643	2366-2386	AUCGGGAAACGAUGUUCUCUUCU	732	2364-2386
AD-570474.1	AGAACAUCGUUUCCCGAAGUU	644	2369-2389	AACUUCGGGAAACGAUGUUCUCU	733	2367-2389
AD-570475.1	GAACAUCGUUUCCCGAAGUGU	645	2370-2390	ACACUUCGGGAAACGAUGUUCUC	734	2368-2390
AD-570476.1	AACAUCGUUUCCCGAAGUGAU	646	2371-2391	AUCACUUCGGGAAACGAUGUUCU	735	2369-2391
AD-570620.1	CGGACAAGAAAGGGAUCUGUU	647	2522-2542	AACAGAUCCCUUUCUUGUCCGAC	736	2520-2542
AD-570621.1	GGACAAGAAAGGGAUCUGUGU	648	2523-2543	ACACAGAUCCCUUUCUUGUCCGA	737	2521-2543
AD-570622.1	GACAAGAAAGGGAUCUGUGUU	649	2524-2544	AACACAGAUCCCUUUCUUGUCCG	738	2522-2544
AD-570623.1	ACAAGAAAGGGAUCUGUGUGU	650	2525-2545	ACACACAGAUCCCUUUCUUGUCC	739	2523-2545
AD-570624.1	CAAGAAAGGGAUCUGUGUGUGU	651	2526-2546	ACCACACAGAUCCCUUUCUUGUUC	740	2524-2546
AD-570625.1	AAGAAAGGGAUCUGUGUGUGUCU	652	2527-2547	AGCCACACAGAUCCCUUUCUUGU	741	2525-2547
AD-570627.1	GAAAGGGAUCUGUGUGUGGCAGU	653	2529-2549	ACUGCCACACAGAUCCCUUUCUU	742	2527-2549

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064.3
AD-570631.1	CUUCGAGGUCACAGUAAU GCU	654	2553-2573	AGCAUUACUGUGACCUCGAAG GG	743	2551-2573
AD-570632.1	UUCGAGGUCACAGUAAUG CAU	655	2554-2574	AUGCAUUACUGUGACCUCGAA GG	744	2552-2574
AD-570672.1	GGCUACCCUACUCUGUUG UUU	656	2594-2614	AAACAACAGAGUAGGGUAGCC GC	745	2592-2614
AD-570674.1	CUACCCUACUCUGUUGUUC GU	657	2596-2616	ACGAACAACAGAGUAGGGUAG CC	746	2594-2616
AD-570675.1	UACCCUACUCUGUUGUUC GAU	658	2597-2617	AUCGAACAACAGAGUAGGGUA GC	747	2595-2617
AD-570676.1	ACCCUACUCUGUUGUUCG AAU	659	2598-2618	AUUCGAACAACAGAGUAGGGU AG	748	2596-2618
AD-570677.1	CCCUACUCUGUUGUUCGA AAU	660	2599-2619	AUUUCGAACAACAGAGUAGGG UA	749	2597-2619
AD-570678.1	CCUACUCUGUUGUUCGAA ACU	661	2600-2620	AGUUUCGAACAACAGAGUAGG GU	750	2598-2620
AD-570679.1	CUACUCUGUUGUUCGAAA CGU	662	2601-2621	ACGUUUCGAACAACAGAGUAG GG	751	2599-2621
AD-570680.1	UACUCUGUUGUUCGAAAC GAU	663	2602-2622	AUCGUUUCGAACAACAGAGUA GG	752	2600-2622
AD-570681.1	ACUCUGUUGUUCGAAACG AGU	664	2603-2623	ACUCGUUUCGAACAACAGAGU AG	753	2601-2623
AD-570682.1	CUCUGUUGUUCGAAACGA GCU	665	2604-2624	AGCUCGUUUCGAACAACAGAG UA	754	2602-2624
AD-570717.1	CCGUUCUCUACAAUUACCG GU	666	2639-2659	ACCGGUAAUUGUAGAGAACGG CU	755	2637-2659
AD-570963.1	AACAAAACUGUGGCUGUU CGU	667	2908-2928	ACGAACAGCCACAGUUUUGUU CA	756	2906-2928
AD-571157.1	GGUCAUCGCUGUGCAUUA CCU	668	3156-3176	AGGUAAUGCACAGCGAUGACC GU	757	3154-3176

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064.3
AD-571158.1	GUCAUCGCUGUGCAUUACCUU	669	3157-3177	AAGGUA AUGCACAGCGAUGACCG	758	3155-3177
AD-571168.1	UGCAUUACCUUGGAUGAAACGU	670	3167-3187	ACGUUUCAUCCAGGUAAUGCA CA	759	3165-3187
AD-571298.1	CGUGGUCAAGGUCUUCUCUCU	671	3336-3356	AGAGAGAAGACCUUGACCACGUA	760	3334-3356
AD-571447.1	CGGCCUUUGUUCUCAUCUCGU	672	3524-3544	ACGAGAUGAGAACAAGGCCGUG	761	3522-3544
AD-571448.1	GGCCUUUGUUCUCAUCUCGCU	673	3525-3545	AGCGAGAUGAGAACAAGGCCGU	762	3523-3545
AD-571449.1	GCCUUUGUUCUCAUCUCGCUU	674	3526-3546	AAGCGAGAUGAGAACAAGGCCCG	763	3524-3546
AD-571539.1	UCCUUGAAGCCAACUACAUU	675	3616-3636	AAUGUAGUUGGCUUCAAGGAA GU	764	3614-3636
AD-571719.1	UGCAGCUAAAAGACUUUGACU	676	3815-3835	AGUCAAGUCUUUUAGCUGCA GU	765	3813-3835
AD-571752.1	UCGUGCGUUGGCUCA AUGAAU	677	3848-3868	AUUCAUUGAGCCAACGCACGACG	766	3846-3868
AD-571753.1	CGUGCGUUGGCUCA AUGACU	678	3849-3869	AGUUCAUUGAGCCAACGCACGAC	767	3847-3869
AD-571765.1	CAAUGAACAGAGAUACUACGCGU	679	3861-3881	ACGUAGUAUCUCUGUUCAUUGAG	768	3859-3881
AD-571766.1	AAUGAACAGAGAUACUACGGU	680	3862-3882	ACCGUAGUAUCUCUGUUCAUUGA	769	3860-3882
AD-571767.1	AUGAACAGAGAUACUACGGUU	681	3863-3883	AACCGUAGUAUCUCUGUUCAUUG	770	3861-3883
AD-571825.1	CCAAGCCUUGGCUCAAUACCU	682	3921-3941	AGGU AUUGAGCCAAGGCUUGGAA	771	3919-3941
AD-571826.1	CAAGCCUUGGCUCAAUACC AU	683	3922-3942	AUGGU AUUGAGCCAAGGCUUGGA	772	3920-3942

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064.3
AD-571900.1	CCACCGUAUCCACUGGGAAUU	684	4017-4037	AAUUCCCAGUGGAUACGGUGGU	773	4015-4037
AD-571945.1	ACCAAGGAAAUGAGGGUUUU	685	4063-4083	AAAACCCUCAUUUCCUUGGU	774	4061-4083
AD-571948.1	AAGGAAAUGAGGGUUUCACU	686	4066-4086	AGUGAAACCCUCAUUUCCUUGG	775	4064-4086
AD-572039.1	AACUCACCUGUAAUAAAUUCU	687	4157-4177	AGAAUUUAUUACAGGUGAGUU	776	4155-4177
AD-572040.1	ACUCACCUGUAAUAAAUUCGU	688	4158-4178	ACGAAUUUAUUACAGGUGAGUUG	777	4156-4178
AD-572041.1	CUCACCUGUAAUAAAUUCGAU	689	4159-4179	AUCGAAUUUAUUACAGGUGAGUU	778	4157-4179
AD-572044.1	ACCUGUAAUAAAUUCGACCUU	690	4162-4182	AAGGUCGAAUUUAUUACAGGUGA	779	4160-4182
AD-572049.1	UAAUAAAUUCGACCUCAAAGGU	691	4167-4187	ACCUUGAGGUCGAAUUUAUUA	780	4165-4187
AD-572060.1	ACCUCAAGGUCACCAUAAAAU	692	4178-4198	AUUUUAUGGUGACCUUGAGGUCG	781	4176-4198
AD-572061.1	CCUCAAGGUCACCAUAAAACU	693	4179-4199	AGUUUUAUGGUGACCUUGAGGUC	782	4177-4199
AD-572062.1	CUCAAGGUCACCAUAAAAACCU	694	4180-4200	AGGUUUUAUGGUGACCUUGAGGU	783	4178-4200
AD-572108.1	AGGAUGCCAAGAACACUAUGU	695	4226-4246	ACAUAGUGUUCUUGGCAUCCUGA	784	4224-4246
AD-572235.1	CAGAUACAUCUCCAAGUAUGU	696	4371-4391	ACAUACUUGGAGAUGUAUCUGUC	785	4369-4391
AD-572258.1	UGGACAAAGCCUUCUCCGAUU	697	4394-4414	AAUCGGAGAAGGCUUUGUCCAGC	786	4392-4414
AD-572278.1	AGGAACACCCUCAUCAUCUAU	698	4414-4434	AUAGAUGAUGAGGGUGUCCUAU	787	4412-4434

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000064.3
AD-572279.1	GGAACACCCUCAUCAUCUACU	699	4415-4435	AGUAGAUGAUGAGGGUGUCCUA	788	4413-4435
AD-572281.1	AACACCCUCAUCAUCUACCUU	700	4417-4437	AAGGUAGAUGAUGAGGGUGUCC	789	4415-4437
AD-572355.1	CUUUAAUGUAGAGCUUAUCCU	701	4491-4511	AGGAUAAGCUCUACAUAUAAAGUA	790	4489-4511
AD-572356.1	UUUAAUGUAGAGCUUAUCAU	702	4492-4512	AUGGAUAAGCUCUACAUAUAAAGU	791	4490-4512
AD-572387.1	UCAAGGUCUACGCCUAUUAUACU	703	4523-4543	AGUAAUAGGCGUAGACCUUGACU	792	4521-4543
AD-572388.1	CAAGGUCUACGCCUAUUAUCAU	704	4524-4544	AUGUAAUAGGCGUAGACCUUGAC	793	4522-4544
AD-572389.1	AAGGUCUACGCCUAUUAACAUAU	705	4525-4545	AUUGUAAUAGGCGUAGACCUUGA	794	4523-4545
AD-572390.1	AGGUCUACGCCUAUUAACAACU	706	4526-4546	AGUUGUAAUAGGCGUAGACCUUG	795	4524-4546
AD-572393.1	UCUACGCCUAUUAACAACCUUGU	707	4529-4549	ACAGGUUGUAAUAGGCGUAGACC	796	4527-4549
AD-572613.1	AGCUGUCCAAUGACUUUGACU	708	4751-4771	AGUCAAAAGUCAUUGGACAGCUGA	797	4749-4771
AD-572614.1	GCUGUCCAAUGACUUUGACGUGU	709	4752-4772	ACGUCAAAGUCAUUGGACAGCUG	798	4750-4772
AD-572858.1	AGCAUGGUUGUCUUUGGGUGU	710	5056-5076	ACACCCAAAGACAACCAUGCUCU	799	5054-5076
AD-890084.1	AAUAAGAAGAACAACUGACA	711	1909-1928	UGUCAGUUUGUUCUUCUUAUUCACA	800	1907-1928
AD-890085.1	AAUAAGAAGAACAAGCUGACA	712	1909-1928	UGUCAGCUUGUUCUUCUUAUUCACA	801	1907-1928
AD-572281	AACACCCUCAUCAUCUACCUU	713	4417-4436	AAGGUAGAUGAUGAGGGUGUCC	802	4415-4436

Таблица 7. Модифицированные смысловые и антисмысловые последовательности дцРНК агентов компонента комплемента

СЗ

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-568976.1	asgsacagAfcAfAfGfaccacuacuL96	803	asGfsuagAfuGfGfucuuGfuCfugucusgsg	892	CCAGACAGACAAGACCAUCUACA	981
AD-568978.1	ascsgacAfaGfAfCfcaucuacuacuL96	804	asGfsuguAfgAfUfggucUfuGfucuguscscsu	893	AGACAGACAAGACCAUCUACACC	982
AD-569127.1	usgsggacAfuUfCfCfpgaacuacuuL96	805	asAfcsgaGfuUfCfpggaAfuGfucccasasg	894	CUUGGGACAUUCCGGAACUCGUC	983
AD-569133.1	asusuccgGfaAfCfUfcgucaacuL96	806	asAfsuguUfgAfCfagauUfcCfpgaausgsu	895	ACAUUCCGGAACUCGUCAAC AUG	984
AD-569164.1	asgsauccGfaGfCfCfuacuauL96	807	asUfsucaUfaGfUfaggeUfcGfgaucususc	896	GAAGAUCCGAGCCUACUAUG AAA	985
AD-569195.1	gscsagguCfuUfCfUfccacugaguuL96	808	asAfcscucAfgUfGfgagaAfgAfccugesuscg	897	CAGCAGGUCUUCUCCACUGAGUU	986
AD-569237.1	gscsccagUfuUfCfGfaggucacuL96	809	asCfsuauGfaCfCfucgaAfaCfugggcsasg	898	CUGCCCAGUUUCGAGGUCAUAGU	987
AD-569239.1	cscsaguuUfcGfAfGfgucacuL96	810	asCfsacuAfuGfAfcucGfaAfacuggsgsc	899	GCCCAGUUUCGAGGUCAUAGUGG	988
AD-569272.1	asasuucAfcUfAfCfcaucuauacuL96	811	asGfsuuaUfaGfAfuguaGfuAfgaaususc	900	GAAAUUCUACUACAUCUAUAACG	989
AD-569350.1	ascsguccUfuUfGfUfcaucuacuuL96	812	asCfscgaAfgAfUfgacaAfaGfgcaguscusc	901	GAACUGCCUUUGUCAUCUUCGGG	990
AD-569571.1	csuscaugGfuGfUfUfcgugacgaauL96	813	asUfsucgUfcAfCfgaacAfcCfaugagsgsu	902	ACCUCAUGGUGUUCGUGACGAAC	991
AD-569763.1	usgsggcaAfcUfCfCfaacaauacuL96	814	asGfsuaaUfuGfUfuggaGfuUfgcccascsng	903	CGUGGGCAACUCCAACAAUUAACC	992
AD-569764.1	gsgsgcaaCfuCfCfAfaaaauacuL96	815	asGfsguaAfuUfGfuuggAfgUfugccscasc	904	GUGGGCAACUCCAACAAUUAACCU	993

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-569766.1	gscsaacuCfcAfAfCfaauuaccuguL96	816	asCfsaggUfaAfUfuguuGfgAfguugcscsc	905	GGGCAACUCCAACAUAUACCUGC	994
AD-569816.1	gsuscaacUfuCfCfUfccugcgaaauL96	817	asAfsuucGfcAfGfgaggAfaGfuugacsgsu	906	ACGUCAACUUCCUCCUGCGAUG	995
AD-570156.1	asascugaCfgCfAfGfaguaagaucL96	818	asGfsaucUfuAfCfucugCfUfcaguususc	907	CAAACUGACGCAGAGUAAGAUUCU	996
AD-570466.1	usgscagaAfgAfGfAfacaucguuuL96	819	asAfsaacGfaUfGfuucuCfuUfcugcasasu	908	AUUGCAGAAGAGAACAUCGUUUC	997
AD-570470.1	gsasagagAfaCfAfUfcguuucccgL96	820	asCfsgggAfaAfCfgaugUfuCfucuuusc	909	CAGAAGAGAACAUCGUUUCCGA	998
AD-570471.1	asasgagaAfcAfUfCfguuucccgauL96	821	asUfscggGfaAfAfcgauGfuUfcucuusc	910	AGAAGAGAACAUCGUUUCCGAA	999
AD-570474.1	asgsaacaUfcGfUfUfuccgaaguuL96	822	asAfsuuCfGfGfaaacGfaUfguucus	911	AGAGAACAUCGUUUCCGAAGUG	1000
AD-570475.1	gsasacauCfGfUfUfuccgaaguguL96	823	asCfsacuUfcGfGfgaaaCfGfuguusc	912	GAGAACAUCGUUUCCGAAGUGA	1001
AD-570476.1	asascaucGfuUfUfCfccgaagugauL96	824	asUfscacUfuCfGfggaaAfcGfaguusc	913	AGAACAUCGUUUCCGAAGUGAG	1002
AD-570620.1	csgsgacaAfgAfAfAfgggaucuguuL96	825	asAfsacgAfuCfCfcuuCfuUfuccgscasc	914	GUCGGACAAGAAAGGGAUCUGUG	1003
AD-570621.1	gsgsacaaGfaAfAfGfggaucuguguL96	826	asCfsacaGfaUfCfcuuUfcUfuccsgsa	915	UCGGACAAGAAAGGGAUCUGUGU	1004
AD-570622.1	gsascaagAfaAfGfGfgaucuguguuL96	827	asAfsacAfgAfUfccuUfuCfuugucscsg	916	CGGACAAGAAAGGGAUCUGUGUG	1005
AD-570623.1	ascsaagaAfaGfGfGfaucuguguguL96	828	asCfsacaCfaGfAfucccUfuUfcuuguscsc	917	GGACAAGAAAGGGAUCUGUGUGG	1006
AD-570624.1	csasagaaAfgGfGfAfuucugugguL96	829	asCfscacAfcAfGfauccCfuUfcuugusc	918	GACAAGAAAGGGAUCUGUGUGGC	1007

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-570625.1	asasgaaaGfgGfAfUfcuguguggcu L96	830	asGfscCaCfaCfAfgaucCfcUfuucuusg su	919	ACAAGAAAGGGAUCUGUGU GGCA	1008
AD-570627.1	gsasaaggGfaUfCfUfguguggcagu L96	831	asCfsugcCfaCfAfcagaUfcCfcuuuusu su	920	AAGAAAGGGAUCUGUGUGG CAGA	1009
AD-570631.1	csusucgaGfgUfCfAfcaguaaugcu L96	832	asGfscAuUfaCfUfgugaCfcUfcgaags gsg	921	CCCUUCGAGGUCACAGUAAU GCA	1010
AD-570632.1	ususcgagGfuCfAfCfaguaaugcau L96	833	asUfsgcaUfuAfCfugugAfcCfucgaas gsg	922	CCUUCGAGGUCACAGUAAUG CAG	1011
AD-570672.1	gsgscuacCfcUfAfCfucuguuguuu L96	834	asAfsacaAfcAfGfaguaGfgGfuagccs gsc	923	GCGGCUACCCUACUCUGUUG UUC	1012
AD-570674.1	csusaccUfaCfUfCfuguuguucgu L96	835	asCfsgaaCfaAfCfagagUfaGfguagsc sc	924	GGCUACCCUACUCUGUUGUU CGA	1013
AD-570675.1	usasccuAfcUfCfUfuguuguucgau L96	836	asUfscgaAfcAfAfcagaGfuAfggguas gsc	925	GCUACCCUACUCUGUUGUUC GAA	1014
AD-570676.1	ascscuaCfuCfUfGfuuguucgaau L96	837	asUfsucgAfaCfAfacagAfgUfaggus asg	926	CUACCCUACUCUGUUGUUCG AAA	1015
AD-570677.1	cscscuacUfcUfGfUfuguucgaaau L96	838	asUfsuucGfaAfCfaacaGfaGfuagggs usa	927	UACCCUACUCUGUUGUUCGA AAC	1016
AD-570678.1	cscsuacuCfuGfUfUfuguucgaaacu L96	839	asGfsuuuCfgAfAfaaacAfgAfguaggs gsu	928	ACCCUACUCUGUUGUUCGAA ACG	1017
AD-570679.1	csusacucUfgUfUfGfuucgaaacgu L96	840	asCfsguuUfcGfAfaacaCfaGfaguags gsg	929	CCCUACUCUGUUGUUCGAAA CGA	1018
AD-570680.1	usascucuGfuUfGfUfucgaaacgau L96	841	asUfscguUfuCfGfaacaAfcAfgaguas gsg	930	CCUACUCUGUUGUUCGAAAC GAG	1019
AD-570681.1	ascsucugUfuGfUfUfcgaaacgagu L96	842	asCfsucgUfuUfCfgaacAfaCfagagusa sg	931	CUACUCUGUUGUUCGAAACG AGC	1020
AD-570682.1	csuscuguUfgUfUfCfgaacgagcu L96	843	asGfscucGfuUfUfcgaaCfaAfcagags usa	932	UACUCUGUUGUUCGAAACGA GCA	1021

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-570717.1	cscsguucUfcUfAfCfaauuaccgguL96	844	asCfscggUfaAfUfuguaGfaGfaacggs csu	933	AGCCGUUCUCUACAAUACC GGC	1022
AD-570963.1	asascaaaAfcUfGfUfggcuguucguL96	845	asCfsgaaCfaGfCfcacaGfuUfuuguusc sa	934	UGAACAAAACUGUGGCUGUU CGC	1023
AD-571157.1	gsgsucauCfGfUfGfugcauuaccuL96	846	asGfsguaAfuGfCfacagCfGfugaccs gsu	935	ACGGUCAUCGCUGUGCAUUA CCU	1024
AD-571158.1	gsuscaucGfcUfGfUfgcauuaccuuL96	847	asAfsgguAfaUfGfcacaGfcGfaugacs csg	936	CGGUCAUCGCUGUGCAUUAC CUG	1025
AD-571168.1	usgscuuAfcCfUfGfgaugaaacguL96	848	asCfsguuUfcAfUfccagGfuAfaugcas csa	937	UGUGCAUUACCUGGAUGAAA CGG	1026
AD-571298.1	csgsugguCfaAfGfGfucuuucucucL96	849	asGfsagaGfaAfGfaccuUfgAfccacgs usa	938	UACGUGGUCAAGGUCUUCUC UCU	1027
AD-571447.1	csgsgccuUfuGfUfUfcucaucucguL96	850	asCfsgagAfuGfAfgaacAfaAfggccgs usg	939	CACGGCCUUUGUUCUCAUCU CGC	1028
AD-571448.1	gsgsccuuUfgUfUfcucaucucguL96	851	asGfscgaGfaUfGfagaaCfaAfagccsg su	940	ACGGCCUUUGUUCUCAUCUC GCU	1029
AD-571449.1	gscscuuGfuUfCfUfcucaucugcuL96	852	asAfsgcgAfgAfUfgagaAfcAfaaggcs csg	941	CGGCCUUUGUUCUCAUCUCG CUG	1030
AD-571539.1	ususccuuGfaAfGfCfcaacuacuuL96	853	asAfsuguAfgUfUfgguUfcAfaggaas gsu	942	ACUUCUUGAAGCCAACUAC AUG	1031
AD-571719.1	usgscagcUfaAfAfAfgacuuugacuL96	854	asGfsucaAfaGfUfcuuUfaGfcugcas gsu	943	ACUGCAGCUAAAAGACUUUG ACU	1032
AD-571752.1	uscsgugcGfuUfGfGfcucaugaauL96	855	asUfsucaUfuGfAfgccaAfcGfcacgasc sg	944	CGUCGUGCGUUGGCUCAAUG AAC	1033
AD-571753.1	csgsugcgUfuGfGfCfcaugaacuL96	856	asGfsuucAfuUfGfagccAfaCfGcagcs asc	945	GUCGUGCGUUGGCUCAAUGA ACA	1034
AD-571765.1	csasaugaAfcAfGfAfgauacuacguL96	857	asCfsguaGfuAfUfcucuGfuUfcuuigs asg	946	CUCAAUGAACAGAGAUACUA CGG	1035

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-571766.1	asasugaaCfaGfAfGfauacuacgguL96	858	asCfscguAfgUfAfucucUfgUfucuuusgsa	947	UCAAUGAACAGAGAUACUACGGU	1036
AD-571767.1	asusgaacAfgAfGfAfuacuacgguuL96	859	asAfsccgUfaGfUfaucuCfuGfuucaususg	948	CAAUGAACAGAGAUACUACGGUG	1037
AD-571825.1	cscsaagcCfuUfGfGfcucaauaccuL96	860	asGfsguaUfuGfAfgccaAfgGfcuuggsasa	949	UCCAAGCCUUGGCUCAUAACA	1038
AD-571826.1	csasagccUfuGfGfCfucuuaccuL96	861	asUfsgguAfuUfGfagccAfaGfgcuugsgsa	950	UCCAAGCCUUGGCUCAAUACCAA	1039
AD-571900.1	cscsaccgUfaUfCfCfacugggaauuL96	862	asAfsuucCfcAfGfuggaUfaCfgguggsgsu	951	ACCCACCGUAUCCACUGGGAAUC	1040
AD-571945.1	ascscagGfaAfAfAfugaggguuuuL96	863	asAfsaacCfcUfCfuuuUfcCfuugguscsu	952	AGACCAAGGAAAUGAGGGUUUC	1041
AD-571948.1	asasggaaAfaUfGfAfggguuucacuL96	864	asGfsugaAfaCfCfcucaUfuUfuccuusgsg	953	CCAAGGAAAUGAGGGUUUCACA	1042
AD-572039.1	asascucaCfcUfGfUfauuuuuucL96	865	asGfsaauUfuAfUfuacaGfgUfgaguusgsa	954	UCAACUCACCGUAAUAAAUUCG	1043
AD-572040.1	ascsucacCfuGfUfAfauuuuucguL96	866	asCfsgaaUfuUfAfuuacAfgGfugagusg	955	CAACUCACCGUAAUAAAUUCGACGA	1044
AD-572041.1	csuscaccUfgUfAfAfuuuuuucgauL96	867	asUfscgaAfuUfUfauuCfaGfugaggsusu	956	AACUCACCGUAAUAAAUUCGACGAC	1045
AD-572044.1	ascscuguAfaUfAfAfaucgaccuuL96	868	asAfsgguCfgAfAfuuuUfuAfcaggusgsa	957	UCACCUGUAAUAAAUUCGACCUCUC	1046
AD-572049.1	usasauaaAfuUfCfGfaccucaagguL96	869	asCfscuuGfaGfGfucgaAfuUfuuuuascsa	958	UGUAAUAAAUUCGACCUCAAAGGU	1047
AD-572060.1	ascscucaAfgGfUfCfaccuuuuuuL96	870	asUfsuuuAfuGfGfugacCfuUfgagguscsg	959	CGACCUCAAGGUCACCAUAAAC	1048
AD-572061.1	cscsucaaGfgUfCfAfcuuuuuuacuL96	871	asGfsuuuUfaUfGfgugaCfcUfugaggsusc	960	GACCUCAAGGUCACCAUAAAACC	1049

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-572062.1	csuscaagGfuCfAfCfcauaaaaccuL96	872	asGfsguuUfuAfUfggugAfcCfuugagsgsu	961	ACCUCAAGGUCACCAUAAAA CCA	1050
AD-572108.1	asgsgaugCfcAfAfGfaacacuauguL96	873	asCfsauaGfuGfUfucuuGfgCfauccusgsa	962	UCAGGAUGCCAAGAACACUA UGA	1051
AD-572235.1	csasgauaCfaUfCfUfccaaguauguL96	874	asCfsauaCfuUfGfgagaUfgUfaucugsusuc	963	GACAGAUACAUCUCCAAGUA UGA	1052
AD-572258.1	usgsgacaAfaGfCfCfuucuccgauuL96	875	asAfsucgGfaGfAfggcUfuUfguccasgsc	964	GCUGGACAAAGCCUUCUCCG AUA	1053
AD-572278.1	asgsgaacAfcCfCfUfcaucaucuauL96	876	asUfsagaUfgAfUfgaggGfuGfuuccusasu	965	AUAGGAACACCCUCAUCAUC UAC	1054
AD-572279.1	gsgsaacaCfcCfUfCfaucaucuacuL96	877	asGfsuagAfuGfAfgagGfgUfguuccsusa	966	UAGGAACACCCUCAUCAUCU ACC	1055
AD-572281.1	asascaccCfuCfAfUfcaucauccuuL96	878	asAfsggUAfgAfUfgaugAfgGfguguu scsc	967	GGAACACCCUCAUCAUCUAC CUG	1056
AD-572355.1	csusuuaaUfgUfAfGfagcuuauccuL96	879	asGfsgauAfaGfCfucuaCfaUfuaaags usa	968	UACUUUAAUGUAGAGCUUA UCCA	1057
AD-572356.1	ususuaaUfgUfAfGfAfgcuuauccauL96	880	asUfsggaUfaAfGfcucuAfcAfuuaaas gsu	969	ACUUUAAUGUAGAGCUUAUC CAG	1058
AD-572387.1	uscsaaggUfcUfAfCfGCCuauuacuL96	881	asGfsuaaUfaGfGfcguaGfaCfcuugas csu	970	AGUCAAGGUCUACGCCUAUU ACA	1059
AD-572388.1	csasagguCfuAfCfGfccuauuacauL96	882	asUfsguaAfuAfGfgcguAfgAfcuugsc asc	971	GUCAAGGUCUACGCCUAUUA CAA	1060
AD-572389.1	asasggucUfaCfGfCfcuauuacaauL96	883	asUfsuguAfaUfAfggcgUfaGfaccuus gsa	972	UCAAGGUCUACGCCUAUUAC AAC	1061
AD-572390.1	asgsgucuAfcGfCfCfuauuacaacuL96	884	asGfsuugUfaAfUfggcGfuAfgaccus usg	973	CAAGGUCUACGCCUAUUACA ACC	1062
AD-572393.1	uscsuacgCfcUfAfUfuaacaaccuguL96	885	asCfsaggUfuGfUfaauaGfgCfaguagasc csc	974	GGUCUACGCCUAUUACAACC UGG	1063

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO :	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-572613.1	asgscuguCfcAfAfUfgacuuugacuL96	886	asGfsucaAfaGfUfcuuGfgAfcagcusgsa	975	UCAGCUGUCCAAUGACUUUGACG	1064
AD-572614.1	gscsugucCfaAfUfGfacuuugacguL96	887	asCfsgucAfaAfGfucuuUfgGfacagcsusg	976	CAGCUGUCCAAUGACUUUGACGA	1065
AD-572858.1	asgscaugGfuUfGfUfcuuuggguguL96	888	asCfsaccCfaAfAfgacaAfcCfaugcuscusu	977	AGAGCAUGGUUGUCUUUGGUGUC	1066
AD-890084.1	asasuaagAfaGfAfAfcaaacugacaL96	889	usGfsucaGfuuuuguucUfuCfuuuuscsa	978	AAUAAGAAGAACAACUGACAA	1067
AD-890085.1	asasuaagAfaGfAfAfcaagcugacaL96	890	usGfsucaGfcuuguucUfuCfuuuuscsa	979	AAUAAGAAGAACAAGCUGACAA	1068
AD-572281.1	asascaccCfuCfAfUfcaucuaccuuL96	891	asAfsgguAfgAfUfgaugAfgGfguguu scsc	980	AACACCCUCAUCAUCUACCUU	1069

Таблица 8. Скрининг разовой дозы СЗ в клетках НерЗВ

Дуплекс	доза 10 нМ		доза 1,0 нМ		доза 0,1 нМ	
	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО
AD-565279.1	17,6	6,0	54,0	11,4	99,8	17,7
AD-565541.1	7,7	2,3	23,4	2,0	72,7	10,0
AD-566234.1	32,9	4,8	66,9	7,3	98,1	21,5
AD-566383.1	36,8	7,3	66,7	2,6	105,4	21,7
AD-566412.1	15,9	5,1	43,0	2,8	94,9	27,3
AD-566444.1	12,6	0,9	50,3	5,1	88,9	13,5
AD-566448.1	25,4	9,3	43,0	6,7	107,7	18,3
AD-567066.1	10,0	2,4	44,9	3,5	91,0	28,2
AD-567307.1	21,5	2,9	48,6	8,7	94,2	10,7
AD-567487.1	21,0	6,6	49,0	5,6	67,6	23,5
AD-567700.1	12,9	1,8	39,5	4,4	95,0	18,1
AD-567716.1	27,5	6,9	59,0	8,0	110,5	30,4
AD-568003.1	18,5	3,7	73,3	4,6	113,3	13,5
AD-568026.1	11,8	1,4	32,5	7,5	51,7	10,5
AD-568157.1	22,5	6,4	40,0	5,7	80,6	15,0
AD-568586.1	9,9	1,2	28,0	5,1	91,5	9,8
AD-566445.1	22,4	8,4	60,0	1,8	108,5	15,0
AD-567812.1	35,2	8,2	60,2	8,6	100,7	16,7
AD-564901.1	57,2	9,3	95,2	7,4	100,3	29,6
AD-566446.1	55,5	3,2	96,6	8,4	114,1	8,2
AD-566409.1	80,5	30,3	63,1	36,1	95,5	12,2
AD-567067.1	21,5	15,5	44,3	5,7	101,3	12,9
AD-568160.1	18,5	1,5	49,1	9,3	72,5	16,8
AD-565282.1	27,3	1,6	51,0	7,1	102,9	20,4
AD-568344.1	33,7	6,9	85,5	4,1	121,9	23,9
AD-567304.1	9,9	2,3	22,2	3,8	64,8	6,1
AD-568153.1	24,3	3,5	53,8	7,0	100,9	12,3
AD-564742.1	8,7	1,4	20,6	7,9	63,6	21,3
AD-565284.1	13,6	3,5	45,4	6,4	102,5	16,7
AD-566485.1	96,5	15,4	112,4	7,6	110,9	13,7
AD-567808.1	65,1	14,3	94,5	6,0	118,2	14,7
AD-566449.1	89,3	5,8	117,1	7,1	114,3	17,4
AD-568382.1	50,5	10,8	98,3	2,5	125,4	13,6
AD-566442.1	36,4	5,2	94,3	9,5	116,4	16,5
AD-567809.1	81,5	23,1	93,8	8,1	121,5	19,1
AD-565534.1	106,1	24,3	109,8	7,0	113,5	8,7
AD-567215.1	55,0	6,0	95,8	3,1	94,2	13,4
AD-566443.1	79,9	7,3	117,1	7,8	126,2	9,8
AD-568156.1	54,1	6,9	76,5	5,9	72,0	8,4
AD-565532.1	65,0	13,4	101,8	3,6	105,2	22,1

Дуплекс	доза 10 нМ		доза 1,0 нМ		доза 0,1 нМ	
	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО
AD-566447.1	50,4	5,4	98,9	5,4	125,3	9,0
AD-565040.1	99,7	12,0	111,2	7,0	124,6	11,5
AD-568161.1	59,7	8,4	86,9	12,5	82,7	8,9
AD-567829.1	57,9	10,9	96,9	12,3	102,6	22,1
AD-564975.1	106,6	9,3	102,3	25,2	126,7	10,1
AD-567713.1	10,8	3,5	23,4	1,6	70,1	21,0
AD-566411.1	32,5	3,8	65,2	8,7	112,7	41,1
AD-565005.1	42,2	5,8	84,7	12,3	99,7	15,5
AD-567156.1	44,6	21,2	75,5	20,7	94,1	21,1
AD-566388.1	66,6	8,2	105,7	6,4	99,6	10,6
AD-566384.1	32,2	5,9	75,8	7,0	115,8	19,0
AD-564744.1	65,3	14,4	96,4	5,8	122,2	34,5
AD-567828.1	99,9	6,9	108,7	7,4	113,4	14,1
AD-567063.1	33,0	11,0	67,4	6,6	92,1	20,3
AD-568158.1	74,1	8,0	85,4	9,6	87,1	10,8
AD-567521.1	12,7	5,8	24,5	5,6	70,6	9,1
AD-567395.1	78,7	14,6	101,5	8,5	106,0	18,7
AD-567582.1	65,5	9,4	82,3	4,5	112,3	17,2
AD-564745.1	20,0	5,7	61,2	7,6	105,8	21,7
AD-567831.1	68,7	11,4	100,1	7,2	123,3	16,4
AD-565535.1	60,1	9,4	86,7	11,8	103,8	20,5
AD-564730.1	14,3	6,9	41,4	3,4	95,1	6,2
AD-567318.1	25,4	2,1	69,7	6,3	107,0	17,4
AD-567314.1	101,9	4,2	115,5	8,4	103,6	22,1
AD-568341.1	67,0	18,2	92,7	11,0	104,7	20,5
AD-568099.1	14,5	3,6	60,6	7,4	113,5	13,5
AD-566837.1	7,1	1,5	31,7	4,8	88,3	22,0
AD-565616.1	95,7	9,4	95,0	20,1	122,7	14,1
AD-568345.1	40,4	5,4	83,9	8,7	114,5	14,7
AD-565925.1	27,8	6,2	70,1	3,5	103,8	13,3
AD-564727.1	25,2	5,1	78,1	9,4	103,6	19,1
AD-565281.1	24,9	3,8	54,3	13,4	88,2	15,4
AD-565278.1	20,5	2,6	66,5	15,7	106,0	27,8
AD-564976.1	80,3	4,1	96,9	8,9	90,8	13,7
AD-568343.1	20,4	5,5	35,1	20,5	79,8	7,7
AD-568100.1	11,5	2,6	35,5	4,5	81,4	12,5
AD-566935.1	42,0	8,9	80,6	7,9	116,6	12,1
AD-567315.1	7,5	0,9	11,0	1,7	43,7	12,0
AD-566386.1	25,0	2,8	62,7	13,1	94,7	18,4
AD-567813.1	27,6	2,6	61,8	5,8	118,2	20,3
AD-564739.1	46,7	11,9	66,3	3,8	117,7	28,3

Дуплекс	доза 10 нМ		доза 1,0 нМ		доза 0,1 нМ	
	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО
AD-564731.1	56,7	15,0	95,2	3,8	117,1	21,3
AD-565904.1	7,8	4,4	23,6	4,3	64,5	16,1
AD-566528.1	32,0	7,8	64,3	12,3	102,7	27,8
AD-567699.1	86,1	8,4	104,8	6,3	116,5	16,2
AD-565905.1	33,3	19,4	58,9	5,2	96,9	12,4
AD-567814.1	11,3	2,0	30,8	5,1	95,8	20,8
AD-568381.1	87,3	15,7	92,7	8,5	117,0	10,6

Таблица 9. Скрининг разовой дозы СЗ в клетках РМН

Дуплекс	доза 10 нМ		доза 1,0 нМ		доза 0,1 нМ	
	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО
AD-565279.1	31,0	8,3	57,8	10,4	123,1	8,8
AD-565541.1	110,9	7,6	108,5	2,9	97,3	23,7
AD-566234.1	94,2	8,9	77,0	35,4	105,4	9,0
AD-566383.1	89,7	24,3	54,8	31,0	68,6	39,1
AD-566412.1	30,0	4,1	38,3	14,5	88,1	17,0
AD-566444.1	110,6	12,5	102,6	6,7	105,7	48,0
AD-566448.1	127,1	8,0	84,0	14,7	120,8	9,1
AD-567066.1	21,4	5,9	33,1	8,0	100,5	24,8
AD-567307.1	110,7	9,0	111,3	5,7	84,8	43,9
AD-567487.1	105,8	12,4	77,2	7,4	100,9	15,5
AD-567700.1	22,6	4,5	44,4	3,7	68,7	25,3
AD-567716.1	122,0	6,3	102,5	4,2	93,1	15,6
AD-568003.1	110,4	22,4	104,7	4,6	115,9	20,6
AD-568026.1	55,1	16,9	81,5	7,8	94,4	7,1
AD-568157.1	60,9	8,8	83,2	9,9	102,2	36,7
AD-568586.1	106,4	11,9	105,0	8,4	103,7	24,9
AD-566445.1	110,3	4,8	90,3	9,2	104,2	12,0
AD-567812.1	111,8	7,1	91,8	8,4	127,5	11,1
AD-564901.1	120,0	8,1	109,3	8,0	104,2	20,7
AD-566446.1	112,7	16,7	92,6	10,3	100,9	19,3
AD-566409.1	109,1	18,7	52,0	17,7	90,7	21,6
AD-567067.1	15,7	3,2	22,5	8,9	80,9	30,8
AD-568160.1	87,2	8,0	97,5	7,6	92,3	19,4
AD-565282.1	30,4	8,7	63,1	3,0	99,9	9,2
AD-568344.1	36,7	4,9	77,8	13,7	104,8	8,8
AD-567304.1	88,4	16,6	100,0	15,1	81,0	48,3
AD-568153.1	87,3	3,7	100,4	8,2	97,9	34,6
AD-564742.1	20,2	1,6	34,7	8,4	67,3	14,8

Дуплекс	доза 10 нМ		доза 1,0 нМ		доза 0,1 нМ	
	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО
AD-565284.1	25,1	4,2	48,7	3,9	103,5	29,2
AD-566485.1	93,8	28,0	113,5	8,5	96,8	23,3
AD-567808.1	112,5	18,1	86,2	6,1	98,7	10,8
AD-566449.1	123,5	9,0	81,7	27,6	96,6	40,4
AD-568382.1	111,9	17,7	107,5	9,6	107,5	13,9
AD-566442.1	109,7	9,7	100,0	6,9	105,7	20,8
AD-567809.1	97,6	13,6	54,0	29,7	117,1	5,6
AD-565534.1	114,9	6,8	113,2	5,9	110,6	8,6
AD-567215.1	105,5	19,2	85,6	12,3	111,1	3,6
AD-566443.1	119,7	12,3	109,3	5,2	109,5	24,2
AD-568156.1	72,9	9,7	91,2	4,7	97,7	9,5
AD-565532.1	102,4	10,2	103,5	6,8	98,0	36,3
AD-566447.1	114,2	4,4	102,7	4,5	88,7	37,2
AD-565040.1	127,8	15,7	98,6	11,2	104,0	7,1
AD-568161.1	88,2	10,4	93,5	9,8	98,4	9,7
AD-567829.1	108,9	9,4	76,7	10,5	132,9	16,7
AD-564975.1	118,7	12,2	97,5	7,0	110,0	23,1
AD-567713.1	111,7	11,6	97,8	12,0	64,6	36,6
AD-566411.1	76,4	10,7	63,1	18,3	98,9	20,4
AD-565005.1	113,6	7,4	111,2	8,5	76,2	23,3
AD-567156.1	78,3	16,8	63,4	6,6	73,5	22,2
AD-566388.1	80,3	12,0	83,6	14,1	109,9	12,6
AD-566384.1	76,2	10,0	79,3	12,7	120,1	15,7
AD-564744.1	38,1	10,0	63,6	24,1	91,0	39,1
AD-567828.1	100,8	23,0	91,7	13,7	108,9	24,8
AD-567063.1	27,0	7,4	33,6	14,4	97,3	18,1
AD-568158.1	87,9	13,0	116,6	9,6	108,7	18,3
AD-567521.1	74,5	12,0	93,9	5,5	95,0	32,1
AD-567395.1	87,6	6,2	78,3	12,1	118,8	7,3
AD-567582.1	85,3	11,3	83,0	7,8	105,4	20,4
AD-564745.1	24,6	1,7	45,6	3,0	101,2	22,3
AD-567831.1	112,4	7,6	106,1	12,3	93,4	32,9
AD-565535.1	85,8	13,2	97,5	12,1	96,6	39,6
AD-564730.1	21,1	3,0	29,7	14,9	98,8	9,6
AD-567318.1	56,0	11,2	93,9	4,2	125,9	12,0
AD-567314.1	119,1	12,5	105,2	7,7	99,9	34,0
AD-568341.1	126,3	18,8	82,3	26,2	97,9	28,5
AD-568099.1	133,5	18,4	102,6	1,3	110,5	7,7
AD-566837.1	42,1	11,7	55,3	7,2	108,7	18,8
AD-565616.1	38,7	7,6	59,5	5,7	99,1	13,6
AD-568345.1	38,7	8,2	66,4	7,6	101,7	5,9

Дуплекс	доза 10 нМ		доза 1,0 нМ		доза 0,1 нМ	
	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО
AD-565925.1	117,3	12,9	106,3	3,0	92,6	41,3
AD-564727.1	37,2	7,4	59,3	4,3	95,8	11,0
AD-565281.1	18,8	3,6	25,2	13,0	47,7	30,8
AD-565278.1	61,2	11,1	77,2	8,0	91,3	44,1
AD-564976.1	76,0	25,2	29,2	6,5	71,5	27,3
AD-568343.1	29,3	3,3	30,2	8,5	83,6	19,4
AD-568100.1	109,2	23,2	86,6	14,7	117,8	12,8
AD-566935.1	128,7	12,5	98,3	9,8	85,2	37,1
AD-567315.1	47,0	3,5	78,1	11,0	110,6	9,0
AD-566386.1	65,3	17,0	64,6	11,3	132,8	17,4
AD-567813.1	111,8	19,7	99,0	9,8	79,9	24,2
AD-564739.1	21,0	2,2	46,8	3,1	112,7	8,6
AD-564731.1	71,0	11,9	67,2	26,6	83,0	41,0
AD-565904.1	65,5	14,7	60,6	23,4	92,2	17,5
AD-566528.1	97,2	16,5	114,1	10,6	103,9	19,7
AD-567699.1	117,3	17,7	74,6	17,0	76,0	38,7
AD-565905.1	89,0	13,7	74,0	15,0	92,0	11,1
AD-567814.1	106,6	24,8	103,0	3,8	123,8	4,9
AD-568381.1	112,1	5,9	104,6	7,4	84,8	25,0

Таблица 10. Скрининг разовой дозы СЗ в клетках НерЗВ

Дуплекс	доза 10 нМ		доза 1,0 нМ		доза 0,1 нМ	
	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО
AD-569034.1	17,5	3,2	50,3	12,4	81,5	20,9
AD-569164.1	9,7	1,6	22,3	2,7	43,9	7,0
AD-569165.1	20,8	1,8	51,1	9,3	80,0	15,2
AD-569272.1	14,2	0,3	44,0	9,9	78,5	9,2
AD-569763.1	9,6	1,2	41,8	4,9	74,9	5,6
AD-569765.1	13,4	2,2	41,7	9,5	83,1	29,8
AD-570130.1	10,8	0,9	27,6	9,0	49,1	6,3
AD-570132.1	18,0	3,3	57,7	2,8	59,3	5,8
AD-570133.1	23,9	4,8	70,8	13,0	114,2	19,8
AD-570134.1	9,3	4,3	18,1	4,6	31,1	5,5
AD-570157.1	14,7	1,2	50,1	13,8	92,4	13,6
AD-570711.1	11,3	1,1	33,5	5,1	70,8	9,0
AD-570712.1	7,6	1,0	20,2	2,2	51,0	11,2
AD-570713.1	8,5	2,5	13,5	2,4	37,6	11,3
AD-570714.1	7,5	2,2	16,2	5,2	35,3	7,4
AD-571539.1	4,6	0,1	18,5	2,9	28,4	4,7

Дуплекс	доза 10 нМ		доза 1,0 нМ		доза 0,1 нМ	
	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО
AD-571610.1	12,5	2,3	41,2	6,8	77,5	11,3
AD-571633.1	20,2	2,5	65,1	12,8	73,6	5,0
AD-571715.1	6,1	1,0	18,2	5,8	46,0	7,8
AD-571752.1	8,7	1,8	20,2	3,3	51,7	12,8
AD-571754.1	23,1	2,4	67,0	12,4	97,1	28,4
AD-571828.1	28,9	2,9	61,6	11,2	84,0	8,4
AD-572039.1	16,6	3,1	46,0	13,7	83,5	12,2
AD-572040.1	10,3	2,6	28,4	4,8	67,1	21,6
AD-572041.1	16,0	1,8	42,3	14,6	76,0	21,7
AD-572059.1	12,9	2,8	36,9	7,1	77,2	14,1
AD-572061.1	17,2	5,1	39,2	6,0	74,3	19,6
AD-572062.1	11,6	2,2	31,0	1,7	63,4	10,0
AD-572063.1	14,5	1,2	41,7	5,8	81,0	15,5
AD-572110.1	10,4	1,1	25,5	6,6	63,3	18,8
AD-572144.1	13,3	1,6	41,7	3,4	94,6	10,9
AD-572388.1	12,8	2,1	33,3	4,1	63,8	19,8
AD-572389.1	9,8	1,5	13,6	1,8	32,1	7,5
AD-572390.1	14,2	1,6	38,7	6,8	74,2	7,7

Таблица 11. Скрининг разовой дозы СЗ в клетках РМН

Дуплекс	доза 10 нМ		доза 1,0 нМ		доза 0,1 нМ	
	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО
AD-569034.1	87,3	9,8	94,4	8,2	83,5	8,5
AD-569164.1	66,6	3,9	85,1	21,3	77,2	4,3
AD-569165.1	86,3	12,7	106,1	12,8	101,9	9,8
AD-569272.1	92,1	13,5	89,2	21,7	91,8	7,6
AD-569763.1	42,3	10,4	93,0	16,4	100,8	13,7
AD-569765.1	28,7	2,9	64,2	4,6	97,3	7,6
AD-570130.1	23,8	3,5	68,5	14,7	81,8	11,3
AD-570132.1	72,5	11,6	86,6	9,6	76,3	9,4
AD-570133.1	76,6	15,4	86,6	22,3	80,1	10,7
AD-570134.1	9,6	1,4	24,8	5,4	66,3	7,5
AD-570157.1	92,0	12,3	108,1	7,4	95,7	5,4
AD-570711.1	90,0	25,1	84,6	14,0	104,5	21,7
AD-570712.1	102,1	7,5	95,6	12,2	97,8	12,7
AD-570713.1	99,4	4,9	110,2	8,0	94,0	18,2
AD-570714.1	87,7	2,9	113,2	9,6	87,0	11,6
AD-571539.1	60,2	14,0	84,8	18,0	78,9	11,1
AD-571610.1	83,0	16,3	96,7	4,4	88,4	8,4

Дуплекс	доза 10 нМ		доза 1,0 нМ		доза 0,1 нМ	
	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО
AD-571633.1	66,6	15,3	70,6	17,2	87,1	14,4
AD-571715.1	16,0	2,9	50,2	4,4	90,6	8,1
AD-571752.1	94,9	5,4	99,5	10,1	111,4	12,4
AD-571754.1	96,0	5,4	90,2	18,5	103,7	9,1
AD-571828.1	61,1	8,9	98,2	4,9	100,1	5,6
AD-572039.1	99,8	5,3	110,7	22,2	91,1	13,8
AD-572040.1	97,2	10,0	104,4	22,2	81,8	20,1
AD-572041.1	93,3	15,6	81,2	19,7	90,5	11,0
AD-572059.1	101,3	15,9	88,7	14,1	105,2	15,1
AD-572061.1	101,0	6,6	74,1	18,2	113,5	11,3
AD-572062.1	80,4	14,4	102,8	18,6	101,3	10,4
AD-572063.1	100,9	7,7	90,7	22,2	113,7	15,3
AD-572110.1	91,4	10,4	98,0	14,6	108,1	9,9
AD-572144.1	102,7	7,4	90,0	32,4	108,5	10,8
AD-572388.1	17,9	2,8	48,6	3,7	85,3	6,9
AD-572389.1	8,7	2,9	27,6	7,1	73,7	8,1
AD-572390.1	26,8	6,0	60,1	13,2	102,5	4,4

Таблица 12. Скрининг разовой дозы СЗ в клетках НерЗВ

Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Доза нМ
AD-568976.1	14,7	0,2	50
AD-568978.1	14,2	4,1	50
AD-569127.1	16,7	1,8	50
AD-569133.1	21,6	1,3	50
AD-569164.3	21,4	5,8	50
AD-569164.4	22,1	3,3	50
AD-569195.1	22,7	6,8	50
AD-569237.1	103,6	5,6	50
AD-569239.1	76,5	2,8	50
AD-569272.3	26,3	2,2	50
AD-569350.1	63,8	6,4	50
AD-569571.1	19,1	7,6	50
AD-569763.3	20,9	3,5	50
AD-569764.1	18,7	2,1	50
AD-569766.1	74,4	21,6	50
AD-569816.1	21,0	5,5	50
AD-570156.1	19,2	2,5	50
AD-570466.1	23,1	1,4	50
AD-570470.1	59,1	10,2	50
AD-570471.1	36,8	8,3	50
AD-570474.1	54,0	8,4	50

Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Доза нМ
AD-570475.1	35,7	4,9	50
AD-570476.1	22,4	6,3	50
AD-570620.1	16,1	2,5	50
AD-570621.1	20,8	3,7	50
AD-570622.1	16,1	5,7	50
AD-570623.1	16,7	2,8	50
AD-570624.1	20,6	1,5	50
AD-570625.1	19,5	5,5	50
AD-570627.1	20,5	4,1	50
AD-570631.1	26,5	3,0	50
AD-570632.1	24,7	5,2	50
AD-570672.1	21,2	4,7	50
AD-570674.1	33,5	15,3	50
AD-570675.1	107,8	1,7	50
AD-570676.1	64,7	13,8	50
AD-570677.1	29,9	3,0	50
AD-570678.1	102,7	3,7	50
AD-570679.1	49,1	6,4	50
AD-570680.1	50,0	8,0	50
AD-570681.1	23,6	4,2	50
AD-570682.1	27,5	3,8	50
AD-570717.1	83,2	11,9	50
AD-570963.1	28,9	6,5	50
AD-571157.1	61,5	5,2	50
AD-571158.1	96,6	6,2	50
AD-571168.1	62,8	7,7	50
AD-571298.1	12,9	2,7	50
AD-571298.2	9,0	1,6	50
AD-571447.1	49,9	2,1	50
AD-571448.1	28,3	7,7	50
AD-571449.1	78,7	11,7	50
AD-571539.4	21,9	4,8	50
AD-571719.1	14,9	2,7	50
AD-571752.3	29,0	2,4	50
AD-571753.1	19,0	3,9	50
AD-571765.1	41,6	11,4	50
AD-571766.1	25,1	4,4	50
AD-571767.1	23,8	1,0	50
AD-571825.1	15,1	0,9	50
AD-571826.1	17,3	1,3	50
AD-571900.1	25,1	2,6	50
AD-571945.1	23,6	8,1	50
AD-571948.1	89,7	19,3	50
AD-572039.3	34,2	13,5	50
AD-572040.3	26,6	3,7	50

<b>Дуплекс</b>	<b>Ср. % оставшейся мРНК СЗ</b>	<b>СО</b>	<b>Доза нМ</b>
AD-572041.3	25,6	0,6	50
AD-572044.1	25,4	5,4	50
AD-572049.1	31,9	4,3	50
AD-572060.1	25,5	4,8	50
AD-572061.2	24,8	8,1	50
AD-572062.3	23,3	4,5	50
AD-572108.1	61,8	0,9	50
AD-572235.1	17,7	3,1	50
AD-572258.1	14,9	3,3	50
AD-572278.1	14,7	5,5	50
AD-572279.1	14,6	2,1	50
AD-572281.1	13,9	1,3	50
AD-572355.1	70,2	6,2	50
AD-572356.1	22,5	5,7	50
AD-57238.2	15,7	5,3	50
AD-572387.1	15,3	0,5	50
AD-572388.4	14,8	2,3	50
AD-572389.3	12,1	1,1	50
AD-572390.2	15,0	4,1	50
AD-572393.1	19,6	2,3	50
AD-572613.1	125,8	13,8	50
AD-572614.1	30,9	4,9	50
AD-572858.1	26,7	4,0	50
AD-80806.9	11,9	2,4	50
AD-890084.1	15,9	2,2	50
AD-890085.1	43,1	2,4	50
AD-568976.1	25,2	4,3	10
AD-568978.1	18,0	0,5	10
AD-569127.1	22,6	8,6	10
AD-569133.1	33,5	10,9	10
AD-569164.3	10,7	0,6	10
AD-569164.4	37,7	15,6	10
AD-569195.1	18,3	2,3	10
AD-569237.1	106,9	2,2	10
AD-569239.1	123,8	22,4	10
AD-569272.3	63,0	8,3	10
AD-569350.1	106,7	8,7	10
AD-569571.1	21,3	0,8	10
AD-569763.3	34,1	5,6	10
AD-569764.1	37,9	4,5	10
AD-569766.1	94,8	14,9	10
AD-569816.1	13,7	0,9	10
AD-570156.1	27,0	2,4	10
AD-570466.1	14,7	2,7	10
AD-570470.1	95,6	16,6	10

<b>Дуплекс</b>	<b>Ср. % оставшейся мРНК СЗ</b>	<b>СО</b>	<b>Доза нМ</b>
AD-570471.1	48,4	5,1	10
AD-570474.1	25,6	2,9	10
AD-570475.1	84,4	20,6	10
AD-570476.1	26,7	5,9	10
AD-570620.1	22,3	0,5	10
AD-570621.1	31,7	9,8	10
AD-570622.1	10,9	2,1	10
AD-570623.1	22,5	3,4	10
AD-570624.1	25,2	2,6	10
AD-570625.1	14,8	0,3	10
AD-570627.1	29,9	3,2	10
AD-570631.1	35,9	4,2	10
AD-570632.1	38,5	2,2	10
AD-570672.1	39,4	6,6	10
AD-570674.1	34,3	4,0	10
AD-570675.1	97,7	8,2	10
AD-570676.1	86,9	3,8	10
AD-570677.1	60,3	1,4	10
AD-570678.1	56,5	13,4	10
AD-570679.1	98,0	15,0	10
AD-570680.1	62,4	17,6	10
AD-570681.1	44,9	2,0	10
AD-570682.1	23,9	7,9	10
AD-570717.1	112,1	3,8	10
AD-570963.1	54,1	14,8	10
AD-571157.1	70,6	5,8	10
AD-571158.1	60,8	9,7	10
AD-571168.1	112,1	27,3	10
AD-571298.1	18,4	3,4	10
AD-571298.2	16,1	0,7	10
AD-571447.1	24,4	1,2	10
AD-571448.1	30,6	0,3	10
AD-571449.1	106,0	22,3	10
AD-571539.4	27,8	4,7	10
AD-571719.1	22,6	1,5	10
AD-571752.3	27,6	7,7	10
AD-571753.1	16,1	1,6	10
AD-571765.1	64,1	15,8	10
AD-571766.1	55,0	5,8	10
AD-571767.1	32,1	5,8	10
AD-571825.1	17,6	3,5	10
AD-571826.1	19,8	3,3	10
AD-571900.1	44,3	5,2	10
AD-571945.1	29,3	3,3	10
AD-571948.1	58,6	14,3	10

Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Доза нМ
AD-572039.3	60,4	0,9	10
AD-572040.3	27,6	8,2	10
AD-572041.3	34,5	1,6	10
AD-572044.1	46,2	3,5	10
AD-572049.1	45,8	4,6	10
AD-572060.1	55,6	6,5	10
AD-572061.2	33,3	3,7	10
AD-572062.3	27,7	0,3	10
AD-572108.1	116,7	22,8	10
AD-572235.1	13,6	3,8	10
AD-572258.1	21,1	6,0	10
AD-572278.1	26,8	10,1	10
AD-572279.1	23,4	5,7	10
AD-572281.1	16,1	3,0	10
AD-572355.1	126,5	3,3	10
AD-572356.1	15,0	3,9	10
AD-57238.2	18,4	3,6	10
AD-572387.1	26,8	1,2	10
AD-572388.4	32,0	8,3	10
AD-572389.3	23,9	3,5	10
AD-572390.2	27,7	1,0	10
AD-572393.1	33,8	3,3	10
AD-572613.1	59,1	12,2	10
AD-572614.1	45,4	12,3	10
AD-572858.1	34,6	0,7	10
AD-80806.9	18,8	2,1	10
AD-890084.1	10,0	2,2	10
AD-890085.1	73,2	12,5	10
AD-568976.1	43,6	6,6	1
AD-568978.1	37,1	4,4	1
AD-569127.1	57,8	6,9	1
AD-569133.1	28,9	2,8	1
AD-569164.3	36,1	8,2	1
AD-569164.4	66,7	7,7	1
AD-569195.1	47,7	2,3	1
AD-569237.1	104,2	16,9	1
AD-569239.1	97,9	0,6	1
AD-569272.3	83,3	2,5	1
AD-569350.1	96,0	8,6	1
AD-569571.1	45,3	1,7	1
AD-569763.3	30,4	10,2	1
AD-569764.1	60,6	10,0	1
AD-569766.1	97,0	10,7	1
AD-569816.1	35,8	2,7	1
AD-570156.1	50,7	7,8	1

Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Доза нМ
AD-570466.1	47,2	10,5	1
AD-570470.1	104,5	9,3	1
AD-570471.1	79,8	8,0	1
AD-570474.1	71,1	13,3	1
AD-570475.1	96,1	5,0	1
AD-570476.1	47,1	4,0	1
AD-570620.1	33,8	5,0	1
AD-570621.1	50,0	5,5	1
AD-570622.1	23,0	1,3	1
AD-570623.1	25,8	2,6	1
AD-570624.1	24,5	4,1	1
AD-570625.1	42,3	7,6	1
AD-570627.1	46,6	1,6	1
AD-570631.1	71,3	6,1	1
AD-570632.1	51,7	4,1	1
AD-570672.1	55,4	3,5	1
AD-570674.1	49,1	7,1	1
AD-570675.1	79,1	5,3	1
AD-570676.1	104,9	3,3	1
AD-570677.1	81,2	3,2	1
AD-570678.1	88,9	15,3	1
AD-570679.1	47,1	8,1	1
AD-570680.1	65,2	2,9	1
AD-570681.1	68,2	4,0	1
AD-570682.1	59,1	8,0	1
AD-570717.1	67,5	7,9	1
AD-570963.1	83,7	1,0	1
AD-571157.1	103,6	15,4	1
AD-571158.1	83,5	11,5	1
AD-571168.1	95,5	5,4	1
AD-571298.1	29,0	9,5	1
AD-571298.2	26,7	2,1	1
AD-571447.1	83,8	7,0	1
AD-571448.1	72,5	5,6	1
AD-571449.1	85,6	8,0	1
AD-571539.4	47,7	4,8	1
AD-571719.1	23,6	4,3	1
AD-571752.3	69,3	9,5	1
AD-571753.1	37,9	6,5	1
AD-571765.1	65,3	3,2	1
AD-571766.1	56,3	9,7	1
AD-571767.1	30,4	9,6	1
AD-571825.1	19,5	4,7	1
AD-571826.1	24,2	3,6	1
AD-571900.1	55,9	4,3	1

Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Доза нМ
AD-571945.1	31,2	1,6	1
AD-571948.1	91,5	19,5	1
AD-572039.3	86,5	8,4	1
AD-572040.3	65,8	2,2	1
AD-572041.3	41,5	4,4	1
AD-572044.1	60,9	0,8	1
AD-572049.1	60,4	0,9	1
AD-572060.1	68,9	6,1	1
AD-572061.2	42,7	4,7	1
AD-572062.3	27,5	6,5	1
AD-572108.1	82,1	10,1	1
AD-572235.1	21,6	2,5	1
AD-572258.1	30,4	5,4	1
AD-572278.1	22,1	3,9	1
AD-572279.1	37,0	6,4	1
AD-572281.1	26,6	1,5	1
AD-572355.1	88,8	17,7	1
AD-572356.1	57,4	16,2	1
AD-57238.2	47,0	7,0	1
AD-572387.1	37,9	2,5	1
AD-572388.4	25,7	3,3	1
AD-572389.3	28,1	4,4	1
AD-572390.2	36,4	1,6	1
AD-572393.1	52,1	2,7	1
AD-572613.1	95,0	6,4	1
AD-572614.1	60,8	1,1	1
AD-572858.1	46,6	0,3	1
AD-80806.9	27,0	3,4	1
AD-890084.1	23,3	6,5	1
AD-890085.1	109,4	8,4	1
AD-568976.1	61,6	17,4	0,1
AD-568978.1	81,5	7,4	0,1
AD-569127.1	93,9	18,4	0,1
AD-569133.1	55,0	7,4	0,1
AD-569164.3	77,5	20,5	0,1
AD-569164.4	93,7	3,2	0,1
AD-569195.1	89,6	2,7	0,1
AD-569237.1	110,5	13,2	0,1
AD-569239.1	108,4	2,2	0,1
AD-569272.3	89,2	13,7	0,1
AD-569350.1	96,1	10,9	0,1
AD-569571.1	91,2	11,2	0,1
AD-569763.3	87,3	9,1	0,1
AD-569764.1	88,7	7,7	0,1
AD-569766.1	103,3	10,3	0,1

<b>Дуплекс</b>	<b>Ср. % оставшейся мРНК СЗ</b>	<b>СО</b>	<b>Доза нМ</b>
AD-569816.1	81,0	8,2	0,1
AD-570156.1	81,4	9,9	0,1
AD-570466.1	87,4	1,5	0,1
AD-570470.1	100,2	12,6	0,1
AD-570471.1	96,4	4,0	0,1
AD-570474.1	95,0	6,4	0,1
AD-570475.1	104,7	2,8	0,1
AD-570476.1	88,1	13,9	0,1
AD-570620.1	56,3	8,1	0,1
AD-570621.1	93,7	24,7	0,1
AD-570622.1	61,7	13,5	0,1
AD-570623.1	75,4	4,9	0,1
AD-570624.1	80,8	6,3	0,1
AD-570625.1	90,4	6,4	0,1
AD-570627.1	89,3	6,8	0,1
AD-570631.1	91,6	8,4	0,1
AD-570632.1	86,5	7,7	0,1
AD-570672.1	78,1	12,7	0,1
AD-570674.1	90,8	7,5	0,1
AD-570675.1	94,8	6,1	0,1
AD-570676.1	101,1	0,7	0,1
AD-570677.1	88,5	15,2	0,1
AD-570678.1	95,4	4,1	0,1
AD-570679.1	100,5	8,2	0,1
AD-570680.1	100,0	3,6	0,1
AD-570681.1	70,3	14,5	0,1
AD-570682.1	94,8	9,0	0,1
AD-570717.1	98,8	8,1	0,1
AD-570963.1	97,1	8,0	0,1
AD-571157.1	94,0	10,5	0,1
AD-571158.1	98,6	7,3	0,1
AD-571168.1	103,7	8,9	0,1
AD-571298.1	56,5	9,3	0,1
AD-571298.2	46,2	12,6	0,1
AD-571447.1	111,3	8,3	0,1
AD-571448.1	98,9	6,9	0,1
AD-571449.1	101,0	4,6	0,1
AD-571539.4	86,3	9,2	0,1
AD-571719.1	69,1	5,8	0,1
AD-571752.3	93,8	25,2	0,1
AD-571753.1	86,2	12,6	0,1
AD-571765.1	100,3	9,3	0,1
AD-571766.1	92,0	16,7	0,1
AD-571767.1	87,6	3,3	0,1
AD-571825.1	36,2	7,2	0,1

Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Доза нМ
AD-571826.1	64,0	8,1	0,1
AD-571900.1	94,0	8,3	0,1
AD-571945.1	85,9	5,5	0,1
AD-571948.1	91,7	8,5	0,1
AD-572039.3	118,3	9,9	0,1
AD-572040.3	90,6	9,6	0,1
AD-572041.3	81,0	7,3	0,1
AD-572044.1	94,0	0,3	0,1
AD-572049.1	100,1	11,7	0,1
AD-572060.1	94,7	6,8	0,1
AD-572061.2	78,4	3,2	0,1
AD-572062.3	91,7	14,2	0,1
AD-572108.1	93,7	10,4	0,1
AD-572235.1	70,4	10,5	0,1
AD-572258.1	68,0	3,6	0,1
AD-572278.1	80,0	9,0	0,1
AD-572279.1	78,6	4,9	0,1
AD-572281.1	66,7	3,6	0,1
AD-572355.1	101,9	7,5	0,1
AD-572356.1	85,5	8,2	0,1
AD-57238.2	81,2	13,9	0,1
AD-572387.1	90,3	1,0	0,1
AD-572388.4	76,1	12,0	0,1
AD-572389.3	81,1	13,6	0,1
AD-572390.2	88,8	1,2	0,1
AD-572393.1	86,4	1,5	0,1
AD-572613.1	101,3	16,5	0,1
AD-572614.1	95,5	3,1	0,1
AD-572858.1	78,1	19,1	0,1
AD-80806.9	61,6	1,7	0,1
AD-890084.1	73,7	9,0	0,1
AD-890085.1	109,0	13,9	0,1

**Таблица 13. Скрининг разовой дозы СЗ в клетках РМН**

Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Доза нМ
AD-568976.1	3,0	0,7	50
AD-568978.1	2,1	0,2	50
AD-569127.1	15,8	1,0	50
AD-569133.1	70,4	29,5	50
AD-569164.3	69,0	20,9	50
AD-569164.4	75,4	22,3	50
AD-569195.1	81,9	25,8	50
AD-569237.1	207,6	49,5	50
AD-569239.1	161,6	51,4	50

<b>Дуплекс</b>	<b>Ср. % оставшейся мРНК СЗ</b>	<b>СО</b>	<b>Доза нМ</b>
AD-569272.3	101,8	23,8	50
AD-569350.1	146,4	53,4	50
AD-569571.1	23,8	6,6	50
AD-569763.3	57,4	28,9	50
AD-569764.1	22,3	6,5	50
AD-569766.1	159,6	28,7	50
AD-569816.1	59,9	19,5	50
AD-570156.1	26,6	11,5	50
AD-570466.1	81,9	3,3	50
AD-570470.1	140,3	51,7	50
AD-570471.1	121,3	43,9	50
AD-570474.1	139,2	57,9	50
AD-570475.1	119,7	54,3	50
AD-570476.1	77,5	1,6	50
AD-570620.1	13,3	0,1	50
AD-570621.1	52,4	16,5	50
AD-570622.1	13,9	1,8	50
AD-570623.1	15,3	1,2	50
AD-570624.1	50,7	5,1	50
AD-570625.1	27,6	2,1	50
AD-570627.1	36,8	1,7	50
AD-570631.1	103,0	5,0	50
AD-570632.1	89,5	19,1	50
AD-570672.1	66,0	13,2	50
AD-570674.1	118,1	35,4	50
AD-570675.1	210,6	49,7	50
AD-570676.1	151,5	34,6	50
AD-570677.1	116,2	32,0	50
AD-570678.1	194,9	9,9	50
AD-570679.1	128,4	56,7	50
AD-570680.1	135,9	47,7	50
AD-570681.1	84,0	7,4	50
AD-570682.1	107,7	37,1	50
AD-570717.1	165,7	61,6	50
AD-570963.1	113,2	32,5	50
AD-571157.1	140,6	8,0	50
AD-571158.1	179,6	62,3	50
AD-571168.1	144,1	56,1	50
AD-571298.1	2,0	0,2	50
AD-571298.2	1,0	0,2	50
AD-571447.1	133,2	53,5	50
AD-571448.1	109,2	34,9	50
AD-571449.1	164,6	61,6	50
AD-571539.4	73,3	1,1	50
AD-571719.1	5,2	1,4	50

<b>Дуплекс</b>	<b>Ср. % оставшейся мРНК СЗ</b>	<b>СО</b>	<b>Доза нМ</b>
AD-571752.3	115,0	23,3	50
AD-571753.1	23,1	3,4	50
AD-571765.1	121,3	19,5	50
AD-571766.1	94,8	30,2	50
AD-571767.1	88,0	32,8	50
AD-571825.1	7,7	1,7	50
AD-571826.1	18,2	5,0	50
AD-571900.1	92,7	28,1	50
AD-571945.1	85,7	10,8	50
AD-571948.1	169,3	87,5	50
AD-572039.3	118,5	58,9	50
AD-572040.3	105,6	4,1	50
AD-572041.3	101,1	1,8	50
AD-572044.1	97,4	11,5	50
AD-572049.1	116,5	18,6	50
AD-572060.1	99,7	3,2	50
AD-572061.2	90,6	2,4	50
AD-572062.3	83,1	31,2	50
AD-572108.1	141,0	12,3	50
AD-572235.1	21,0	1,1	50
AD-572258.1	4,5	1,3	50
AD-572278.1	2,6	0,1	50
AD-572279.1	2,5	0,6	50
AD-572281.1	2,0	0,5	50
AD-572355.1	159,0	48,4	50
AD-572356.1	78,3	12,7	50
AD-57238.2	9,9	0,8	50
AD-572387.1	9,0	1,9	50
AD-572388.4	4,3	1,2	50
AD-572389.3	1,8	0,7	50
AD-572390.2	5,8	2,3	50
AD-572393.1	31,9	6,1	50
AD-572613.1	217,6	101,2	50
AD-572614.1	116,3	22,1	50
AD-572858.1	107,6	42,0	50
AD-80806.9	1,1	0,2	50
AD-890084.1	13,1	5,5	50
AD-890085.1	121,6	20,3	50
AD-568976.1	10,5	1,8	10
AD-568978.1	9,8	5,4	10
AD-569127.1	52,8	11,1	10
AD-569133.1	116,3	31,4	10
AD-569164.3	99,7	7,5	10
AD-569164.4	42,7	3,8	10
AD-569195.1	117,9	47,1	10

Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Доза нМ
AD-569237.1	177,3	6,2	10
AD-569239.1	154,2	30,6	10
AD-569272.3	122,8	24,2	10
AD-569350.1	71,4	11,6	10
AD-569571.1	20,8	5,4	10
AD-569763.3	31,1	9,9	10
AD-569764.1	62,8	26,7	10
AD-569766.1	158,6	21,9	10
AD-569816.1	61,8	22,2	10
AD-570156.1	35,0	6,6	10
AD-570466.1	149,7	29,3	10
AD-570470.1	138,8	45,5	10
AD-570471.1	59,6	5,4	10
AD-570474.1	61,0	0,4	10
AD-570475.1	68,6	12,7	10
AD-570476.1	93,3	11,6	10
AD-570620.1	50,2	13,3	10
AD-570621.1	102,6	12,3	10
AD-570622.1	78,7	22,3	10
AD-570623.1	45,0	13,8	10
AD-570624.1	115,2	43,3	10
AD-570625.1	85,5	10,7	10
AD-570627.1	111,1	16,7	10
AD-570631.1	69,7	22,4	10
AD-570632.1	96,7	21,6	10
AD-570672.1	68,9	14,1	10
AD-570674.1	150,8	33,1	10
AD-570675.1	170,0	28,6	10
AD-570676.1	152,1	4,7	10
AD-570677.1	203,3	10,3	10
AD-570678.1	190,5	30,9	10
AD-570679.1	209,3	45,6	10
AD-570680.1	169,1	17,7	10
AD-570681.1	116,0	26,5	10
AD-570682.1	118,6	33,8	10
AD-570717.1	198,1	4,5	10
AD-570963.1	97,4	31,4	10
AD-571157.1	72,7	8,0	10
AD-571158.1	57,4	4,9	10
AD-571168.1	57,9	6,1	10
AD-571298.1	5,7	1,7	10
AD-571298.2	2,7	1,0	10
AD-571447.1	187,9	30,2	10
AD-571448.1	55,4	7,1	10
AD-571449.1	174,5	53,4	10

Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Доза нМ
AD-571539.4	124,8	50,3	10
AD-571719.1	22,7	5,7	10
AD-571752.3	54,4	5,9	10
AD-571753.1	91,4	12,2	10
AD-571765.1	92,9	33,3	10
AD-571766.1	57,0	3,6	10
AD-571767.1	50,5	5,8	10
AD-571825.1	27,0	7,4	10
AD-571826.1	18,1	3,0	10
AD-571900.1	71,4	11,9	10
AD-571945.1	96,8	7,3	10
AD-571948.1	119,7	27,4	10
AD-572039.3	117,5	18,2	10
AD-572040.3	169,3	47,8	10
AD-572041.3	134,4	44,7	10
AD-572044.1	159,2	22,4	10
AD-572049.1	57,7	6,2	10
AD-572060.1	170,5	7,1	10
AD-572061.2	144,3	31,5	10
AD-572062.3	96,8	37,4	10
AD-572108.1	54,9	5,8	10
AD-572235.1	77,9	44,2	10
AD-572258.1	18,0	4,6	10
AD-572278.1	10,7	3,2	10
AD-572279.1	11,3	5,8	10
AD-572281.1	7,2	0,6	10
AD-572355.1	57,0	6,3	10
AD-572356.1	56,4	6,0	10
AD-57238.2	39,9	3,8	10
AD-572387.1	25,3	10,0	10
AD-572388.4	25,3	7,5	10
AD-572389.3	4,0	0,6	10
AD-572390.2	25,0	4,1	10
AD-572393.1	102,7	20,6	10
AD-572613.1	150,3	34,6	10
AD-572614.1	139,9	44,5	10
AD-572858.1	54,4	5,3	10
AD-80806.9	1,4	0,5	10
AD-890084.1	42,3	7,2	10
AD-890085.1	151,9	21,0	10
AD-568976.1	56,6	32,8	1
AD-568978.1	46,8	16,6	1
AD-569127.1	46,2	2,3	1
AD-569133.1	109,6	22,6	1
AD-569164.3	99,8	16,0	1

Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Доза нМ
AD-569164.4	39,9	1,3	1
AD-569195.1	73,1	28,2	1
AD-569237.1	86,5	26,9	1
AD-569239.1	115,6	17,9	1
AD-569272.3	117,3	13,3	1
AD-569350.1	123,4	21,0	1
AD-569571.1	77,2	28,3	1
AD-569763.3	96,4	22,9	1
AD-569764.1	107,4	7,7	1
AD-569766.1	72,0	37,4	1
AD-569816.1	84,3	29,9	1
AD-570156.1	77,2	11,3	1
AD-570466.1	112,4	31,4	1
AD-570470.1	87,9	18,5	1
AD-570471.1	95,2	8,7	1
AD-570474.1	100,2	21,4	1
AD-570475.1	100,1	17,1	1
AD-570476.1	65,5	4,2	1
AD-570620.1	88,9	22,3	1
AD-570621.1	114,1	57,6	1
AD-570622.1	118,7	26,7	1
AD-570623.1	107,4	25,7	1
AD-570624.1	100,8	23,8	1
AD-570625.1	134,9	17,5	1
AD-570627.1	117,1	19,9	1
AD-570631.1	67,0	1,7	1
AD-570632.1	78,9	17,5	1
AD-570672.1	85,0	25,5	1
AD-570674.1	92,1	28,0	1
AD-570675.1	127,1	18,9	1
AD-570676.1	111,7	28,9	1
AD-570677.1	139,7	35,4	1
AD-570678.1	150,4	15,1	1
AD-570679.1	76,8	12,4	1
AD-570680.1	98,3	14,7	1
AD-570681.1	110,4	10,0	1
AD-570682.1	66,0	15,0	1
AD-570717.1	99,7	8,4	1
AD-570963.1	132,6	25,3	1
AD-571157.1	116,5	18,5	1
AD-571158.1	117,7	23,5	1
AD-571168.1	97,9	10,8	1
AD-571298.1	22,6	12,7	1
AD-571298.2	13,0	3,1	1
AD-571447.1	100,3	4,7	1

Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК СЗ	СО	Доза нМ
AD-571448.1	83,5	12,5	1
AD-571449.1	64,9	9,1	1
AD-571539.4	94,1	20,2	1
AD-571719.1	81,1	35,0	1
AD-571752.3	93,9	17,5	1
AD-571753.1	59,7	12,0	1
AD-571765.1	114,3	18,7	1
AD-571766.1	105,2	10,6	1
AD-571767.1	111,3	22,5	1
AD-571825.1	95,5	6,9	1
AD-571826.1	94,3	20,3	1
AD-571900.1	105,4	22,4	1
AD-571945.1	104,8	17,4	1
AD-571948.1	104,1	21,3	1
AD-572039.3	135,4	11,0	1
AD-572040.3	128,9	26,4	1
AD-572041.3	115,9	43,0	1
AD-572044.1	112,3	6,8	1
AD-572049.1	86,1	12,8	1
AD-572060.1	133,9	13,8	1
AD-572061.2	137,5	3,0	1
AD-572062.3	86,9	5,7	1
AD-572108.1	109,8	25,8	1
AD-572235.1	75,6	17,8	1
AD-572258.1	36,8	7,4	1
AD-572278.1	49,8	16,2	1
AD-572279.1	73,8	28,3	1
AD-572281.1	56,8	13,9	1
AD-572355.1	96,9	13,9	1
AD-572356.1	95,9	11,2	1
AD-57238.2	132,4	20,9	1
AD-572387.1	60,5	21,8	1
AD-572388.4	39,8	10,3	1
AD-572389.3	26,0	7,1	1
AD-572390.2	88,5	25,7	1
AD-572393.1	114,8	25,2	1
AD-572613.1	82,7	16,4	1
AD-572614.1	121,5	9,4	1
AD-572858.1	90,8	9,7	1
AD-80806.9	6,1	2,3	1
AD-890084.1	90,9	24,6	1
AD-890085.1	108,3	63,0	1
AD-568976.1	108,7	10,5	0,1
AD-568978.1	89,4	17,2	0,1
AD-569127.1	113,6	35,6	0,1

<b>Дуплекс</b>	<b>Ср. % оставшейся мРНК СЗ</b>	<b>СО</b>	<b>Доза нМ</b>
AD-569133.1	83,3	16,5	0,1
AD-569164.3	103,9	28,8	0,1
AD-569164.4	112,7	28,0	0,1
AD-569195.1	148,7	14,3	0,1
AD-569237.1	123,3	25,7	0,1
AD-569239.1	108,0	13,5	0,1
AD-569272.3	107,5	14,8	0,1
AD-569350.1	117,1	27,8	0,1
AD-569571.1	107,2	30,7	0,1
AD-569763.3	163,9	11,1	0,1
AD-569764.1	73,1	10,8	0,1
AD-569766.1	152,3	13,3	0,1
AD-569816.1	118,5	24,7	0,1
AD-570156.1	124,5	32,6	0,1
AD-570466.1	103,6	25,5	0,1
AD-570470.1	140,4	34,3	0,1
AD-570471.1	124,0	35,8	0,1
AD-570474.1	103,0	24,7	0,1
AD-570475.1	90,4	10,1	0,1
AD-570476.1	132,6	22,6	0,1
AD-570620.1	129,3	46,6	0,1
AD-570621.1	116,8	5,5	0,1
AD-570622.1	109,1	17,6	0,1
AD-570623.1	130,5	15,8	0,1
AD-570624.1	92,6	14,7	0,1
AD-570625.1	103,8	3,9	0,1
AD-570627.1	99,9	0,5	0,1
AD-570631.1	120,9	21,2	0,1
AD-570632.1	124,5	21,6	0,1
AD-570672.1	116,3	15,7	0,1
AD-570674.1	80,7	13,7	0,1
AD-570675.1	106,4	38,0	0,1
AD-570676.1	83,4	16,8	0,1
AD-570677.1	138,1	5,4	0,1
AD-570678.1	103,1	16,3	0,1
AD-570679.1	81,6	11,9	0,1
AD-570680.1	121,7	20,3	0,1
AD-570681.1	111,4	18,4	0,1
AD-570682.1	128,5	22,4	0,1
AD-570717.1	129,3	36,1	0,1
AD-570963.1	129,7	28,9	0,1
AD-571157.1	115,1	2,3	0,1
AD-571158.1	131,7	29,6	0,1
AD-571168.1	132,0	42,0	0,1
AD-571298.1	81,0	15,3	0,1

<b>Дуплекс</b>	<b>Ср. % оставшейся мРНК СЗ</b>	<b>СО</b>	<b>Доза нМ</b>
AD-571298.2	116,1	18,1	0,1
AD-571447.1	142,9	60,2	0,1
AD-571448.1	94,5	28,3	0,1
AD-571449.1	137,8	18,9	0,1
AD-571539.4	126,8	43,6	0,1
AD-571719.1	95,0	22,0	0,1
AD-571752.3	127,5	28,5	0,1
AD-571753.1	142,2	39,1	0,1
AD-571765.1	127,6	31,8	0,1
AD-571766.1	161,2	16,9	0,1
AD-571767.1	191,4	8,6	0,1
AD-571825.1	132,2	37,6	0,1
AD-571826.1	156,2	52,6	0,1
AD-571900.1	135,3	24,6	0,1
AD-571945.1	99,6	8,3	0,1
AD-571948.1	80,1	14,9	0,1
AD-572039.3	138,5	13,3	0,1
AD-572040.3	140,2	7,2	0,1
AD-572041.3	110,9	27,0	0,1
AD-572044.1	111,8	14,5	0,1
AD-572049.1	160,6	39,0	0,1
AD-572060.1	113,3	18,8	0,1
AD-572061.2	114,8	21,0	0,1
AD-572062.3	131,5	32,8	0,1
AD-572108.1	150,8	23,6	0,1
AD-572235.1	80,3	11,2	0,1
AD-572258.1	88,5	1,9	0,1
AD-572278.1	99,5	19,6	0,1
AD-572279.1	99,8	32,6	0,1
AD-572281.1	108,0	7,9	0,1
AD-572355.1	130,0	19,3	0,1
AD-572356.1	131,8	29,0	0,1
AD-57238.2	89,6	32,9	0,1
AD-572387.1	136,2	34,6	0,1
AD-572388.4	100,6	10,7	0,1
AD-572389.3	98,0	21,8	0,1
AD-572390.2	123,9	37,7	0,1
AD-572393.1	132,4	45,2	0,1
AD-572613.1	126,0	25,0	0,1
AD-572614.1	78,8	11,9	0,1
AD-572858.1	103,7	19,5	0,1
AD-80806.9	27,8	3,0	0,1
AD-890084.1	152,2	33,6	0,1
AD-890085.1	112,9	8,8	0,1

### Пример 3. Скрининг *in vivo* дуплексов дцРНК у мышей

Представляющие интерес дуплексы, идентифицированные в ходе вышеуказанных исследований *in vitro* и показанные в таблице 15, оценивали *in vivo*. В частности, в -14 день перед введением дозы мышам дикого типа (C57BL/6) трансдуцируют, путем внутривенного введения  $2 \times 10^{11}$  вирусных частиц аденоассоциированного вирусного вектора 8 (AAV8), кодирующего компонент комплемента C3 человека. В частности, мышам вводят AAV8, кодирующий часть мРНК компонента C3 комплемента человека, охватывающую нуклеотиды 93-2893 NM\_000064.3, которая включает часть, расположенную проксимально по отношению к 5'-UTR (обозначенную в настоящем документе как AAV8.HsC3\_p1), или AAV8, кодирующий часть мРНК компонента комплемента C3 человека, охватывающую нуклеотиды 2293-4531 NM\_000064.3, которая включает часть 3'-UTR (обозначенную в настоящем документе как AAV8.HsC3\_p2).

В день 0, группам из трех мышей подкожно вводят разовую дозу 2 мг/кг представляющих интерес агентов или контроль PBS. В таблице 14 представлены группы лечения, и в таблице 15 представлены модифицированные нуклеотидные последовательности смысловой и антисмысловой цепей дуплексов. На 14 день после введения дозы животных умерщвляют, образцы печени собирают и быстро замораживают в жидком азоте. мРНК ткани экстрагируют и анализируют способом РВ-КПЦР.

Уровни мРНК C3 человека сравнивают с геном «домашнего хозяйства» GAPDH. Затем значения нормализуют к среднему значению контрольной группы с носителем PBS. Данные выражают в процентах от исходного значения и представляют как среднее значение плюс стандартное отклонение. Результаты приведены в таблице 16 и показаны на Фигуре 2, демонстрируя, что протестированные типовые дуплексные агенты эффективно снижают уровень матричной РНК C3 человека *in vivo*.

Таблица 14.

№ группы	К-во животных	Лечение	AAV	Доза
1	1	PBS	AAV8.HsC3_p1	2 мг/кг
	2			
	3			
2	4	Наивные		
	5			
	6			
3	7	AD-569164.2		
	8			
	9			
4	10	AD-569763.2		
	11			
	12			
5	13	AD-565281.2		
	14			
	15			
6	16	PBS	AAV8.HsC3_p2	2 мг/кг

№ группы	К-во животных	Лечение	ААV	Доза
	17			
	18			
7	19	Наивные		
	20			
	21			
8	22	AD-571539.2		
	23			
	24			
9	25	AD-572389.2		
	26			
	27			
10	28	AD-567315.2		
	29			
	30			
11	31	AD-571752.2		
	32			
	33			
12	34	AD-568026.2		
	35			
	36			
13	37	AD-572110.2		
	38			
	39			
14	40	AD-572062.2		
	41			
	42			
15	43	AD-572388.2		
	44			
	45			
16	46	AD-572040.2		
	47			
	48			
17	49	AD-567713.2		
	50			
	51			
18	52	AD-567521.2		
	53			
	54			
19	55	AD-567066.2		
	56			
	57			

Таблица 15.

Дуплекс ID	Олиго ID	Цепь	Нуклеотидная последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-569164.2	A-1085246.1	смысловая	asgsauccGfaGfCfCfuacuaugaauL96	1070
	A-1093171.1	антисмысловая	asUfsucaUfaGfUfaggcUfcGfgaucusus	1071
AD-569763.2	A-1086444.1	смысловая	usgsggcaAfcUfCfCfaacaauuacuL96	1072
	A-1093754.1	антисмысловая	asGfsuaaUfuGfUfuggaGfuUfgcccascs	1073
AD-565281.2	A-1085944.1	смысловая	csusaccaGfaUfCfCfacuucaccauL96	1074
	A-1085945.1	антисмысловая	asUfsggug(Agn)aguggaUfcUfgguagsg	1075
AD-571539.2	A-1089996.2	смысловая	ususccuuGfaAfGfCfcaacuacauuL96	1076
	A-1095513.1	антисмысловая	asAfsuguAfgUfUfggcuUfcAfaggaasgs	1077
AD-572389.2	A-1091696.2	смысловая	asasggucUfaCfGfCfcuaauacaauL96	1078
	A-1096354.1	антисмысловая	asUfsuguAfaUfAfggcgUfaGfaccuusgs	1079
AD-567315.2	A-1090012.1	смысловая	asgscCAAcfuAfCfAfugaaccuacuL96	1080
	A-1090013.1	антисмысловая	asGfsuagg(Tgn)ucauguAfgUfuggcusus	1081
AD-571752.2	A-1090422.1	смысловая	uscsgugcGfuUfGfGfcucaaugaauL96	1082
	A-1095726.1	антисмысловая	asUfsucaUfuGfAfgccaAfcGfcacgascsg	1083
AD-568026.2	A-1091434.1	смысловая	usgsgacaAfaGfCfCfuucuccgauuL96	1084
	A-1091435.1	антисмысловая	asAfsucgg(Agn)gaaggcUfuUfguccasgs	1085
AD-572110.2	A-1091138.1	смысловая	gsasugccAfaGfAfAfcacuugaauL96	1086
	A-1096084.1	антисмысловая	asAfsucaUfaGfUfguucUfuGfgcaucscs	1087
AD-572062.2	A-1091042.1	смысловая	csuscaagGfuCfAfCfcauaaaaccuL96	1088
	A-1096036.1	антисмысловая	asGfsguuUfuAfUfggugAfcCfuugagsgs	1089
AD-572388.2	A-1091694.2	смысловая	csasagguCfuAfCfGfccuauuacauL96	1090
	A-1096353.1	антисмысловая	asUfsguaAfuAfGfgcgUfAfcuugsas	1091
AD-572040.2	A-1090998.2	смысловая	ascsucacCfuGfUfAfaaaauucguL96	1092
	A-1096014.1	антисмысловая	asCfsgaaUfuUfAfuacAfgGfugagusus	1093

Дуплекс ID	Олиго ID	Цепь	Нуклеотидная последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-567713.2	A-1090808.1	смысловая	ascscsaagGfaAfAfAfugaggguuuuL96	1094
	A-1090809.1	антисмысловая	asAfsaacc(Cgn)ucauuuUfcCfuugguscsu	1095
AD-567521.2	A-1090424.1	смысловая	csgsugcgUfuGfGfCfucaaugaacuL96	1096
	A-1090425.1	антисмысловая	asGfsuuca(Tgn)ugagccAfaCfgcacgsasc	1097
AD-567066.2	A-1089514.1	смысловая	csgsugguCfaAfGfGfucuuucucucuL96	1098
	A-1089515.1	антисмысловая	asGfsagag(Agn)agaccuUfgAfccacgsusa	1099

Таблица 16.

Дуплекс	Среднее	СО
PBS	100,10	5,09
Наивные	95,00	12,77
AD-569164.2	54,14	5,78
AD-569763.2	95,20	15,06
AD-565281.2	121,24	3,82
PBS	100,57	14,71
Наивные	87,32	20,75
AD-571539.2	89,52	11,77
AD-572389.2	73,16	14,10
AD-567315.2	90,15	22,27
AD-571752.2	87,97	28,36
AD-568026.2	150,52	13,23
AD-572110.2	86,55	10,98
AD-572062.2	104,01	0,90
AD-572388.2	71,83	23,25
AD-572040.2	107,74	50,53
AD-567713.2	149,76	7,94
AD-567521.2	85,10	23,93
AD-567066.2	101,62	0,28

Дополнительные представляющие интерес дуплексы, идентифицированные в вышеприведенных исследованиях *in vitro* и показанные в таблице 18, также оценивают *in vivo*. В частности, в -14 день перед введением дозы мышам дикого типа (C57BL/6) трансдуцируют путем внутривенного введения  $2 \times 10^{11}$  вирусных частиц вектора аденоассоциированного вируса 8 (AAV8), кодирующего компонент комплемента C3 человека.

В день 0 группам из трех мышей подкожно вводят разовую дозу 2 мг/кг исследуемых агентов или контроль PBS. В таблице 17 представлены группы лечения, и в таблице 18 представлены модифицированные нуклеотидные последовательности смысловой и антисмысловой цепей дуплексов. На 14 день после введения дозы животных умерщвляют, образцы печени собирают и быстро замораживают в жидком азоте. мРНК ткани

экстрагируют и анализируют способом РВ-КПЦР.

Уровни мРНК С3 человека сравнивают с геном «домашнего хозяйства» GAPDH. Затем значения нормализуют к среднему значению контрольной группы с носителем PBS. Данные выражают в процентах от исходного значения и представляют как среднее значение плюс стандартное отклонение. Результаты приведены в таблице 19 и показаны на Фигуре 3, демонстрируя, что протестированные типовые дуплексные агенты эффективно снижают уровень матричной РНК С3 человека *in vivo*.

**Таблица 17.**

№ группы	К-во животных	Лечение	AAV	Доза
1	1	PBS	AAV8.HsC3_p1	2 мг/кг
	2			
	3			
2	4	Наивные		
	5			
	6			
3	7	AD-565541.2		
	8			
	9			
4	10	AD-569272.2		
	11			
	12			
5	13	AD-569765.2		
	14			
	15			
6	16	AD-564730.2		
	17			
	18			
7	19	AD-564745.2		
	20			
	21			
8	22	PBS	AAV8.HsC3_p2	2 мг/кг
	23			
	24			
9	25	Наивные		
	26			
	27			
10	28	AD-571715.2		
	29			
	30			
11	31	AD-572041.2		
	32			
	33			
12	34	AD-572039.2		
	35			

№ группы	К-во животных	Лечение	AAV	Доза
	36			
13	37	AD-568586.2		
	38			
	39			
	40			
14	41	AD-566837.2		
	42			
	43			
15	44	AD-566444.2		
	45			
	46			
16	47	AD-567700.2		
	48			
	49			
17	50	AD-567814.2		
	51			
	52			
18	53	AD-568003.2		
	54			

Таблица 18.

Дуплекс ID	Олиго ID	Цепь	Нуклеотидная последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-565541.2	A-1086464.1	смысловая	csasacaaUfuAfCfCfugcaucucuL96	1100
	A-1086465.1	антисмысловая	asAfsgaga(Tgn)gcagguAfaUfuguugsgsa	1101
AD-569272.2	A-1085462.2	смысловая	asasuucuAfcUfAfCfaucuaaacuL96	1102
	A-1093279.1	антисмысловая	asGfsuuaUfaGfAfuguaGfuAfgaauususc	1103
AD-569765.2	A-1086448.1	смысловая	gsgscaacUfcCfAfAfaaauaccuuL96	1104
	A-1093756.1	антисмысловая	asAfsgguAfaUfUfguugGfaGfuugccscsa	1105
AD-564730.2	A-1084842.1	смысловая	gsusaccuCfuUfCfAfuccagacaguL96	1106
	A-1084843.1	антисмысловая	asCfsuguc(Tgn)ggaugaAfgAfgguacscsc	1107
AD-564745.2	A-1084872.1	смысловая	gsascagaCfaAfGfAfccaucuaacuL96	1108
	A-1084873.1	антисмысловая	asUfsguag(Agn)uggucuUfgUfcugucusg	1109
AD-571715.2	A-1090348.1	смысловая	csusacugCfaGfCfUfaaaagacuuuL96	1110
	A-1095689.1	антисмысловая	asAfsaguCfuUfUfuagcUfgCfaguagsgsg	1111

Дуплекс ID	Олиго ID	Цепь	Нуклеотидная последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-572041.2	A-1091000.2	смысловая	csuscaccUfgUfAfAfuaaaauucgauL96	1112
	A-1096015.1	антисмысловая	asUfscgaAfuUfUfaauaCfaGfgugagsusu	1113
AD-572039.2	A-1090996.1	смысловая	asascucaCfcUfGfUfaauaaaauucuL96	1114
	A-1096013.1	антисмысловая	asGfsaauUfuAfUfuacaGfgUfgaguusgsa	1115
AD-568586.2	A-1092554.1	смысловая	gsasgaacCfaGfAfAfacaauGCCauL96	1116
	A-1092555.1	антисмысловая	asUfsggca(Tgn)uguuucUfgGfuucucsusu	1117
AD-566837.2	A-1089056.1	смысловая	cscsgaguCfuGfAfGfaccagaauuuL96	1118
	A-1089057.1	антисмысловая	asAfsauuc(Tgn)ggucucAfgAfcucggsusg	1119
AD-566444.2	A-1088270.1	смысловая	ascscuaCfuCfUfGfuuguucgaauL96	1120
	A-1088271.1	антисмысловая	asUfsucga(Agn)caacagAfgUfagggusasg	1121
AD-567700.2	A-1090782.1	смысловая	usgscgauCfaGfAfAfgagaccaaguL96	1122
	A-1090783.1	антисмысловая	asCfsuugg(Tgn)cucuucUfgAfcucgcsagsg	1123
AD-567814.2	A-1091010.1	смысловая	csusguaaUfaAfAfUfucgaccucauL96	1124
	A-1091011.1	антисмысловая	asUfsgagg(Tgn)cgaauUfaUfuacagsgsu	1125
AD-568003.2	A-1091388.1	смысловая	csasgauaCfaUfCfUfccagauguL96	1126
	A-1091389.1	антисмысловая	asCfsauac(Tgn)uggagaUfgUfaucugsusc	1127

Таблица 19.

Дуплекс	Среднее	СО
AD-565541.2	55,32	3,02
AD-569272.2	48,80	10,91
AD-569765.2	128,71	20,00
AD-564730.2	98,43	26,22
AD-564745.2	65,56	7,73
AD-571715.2	78,62	15,38
AD-572041.2	70,13	9,43
AD-572039.2	68,83	6,56
AD-568586.2	106,88	13,68
AD-566837.2	80,63	9,98
AD-566444.2	66,32	7,57
AD-567700.2	58,92	1,17

Дуплекс	Среднее	СО
AD-567814.2	132,61	17,19
AD-568003.2	112,42	1,84

#### Пример 4. Дополнительные дуплексы, таргетирующие С3 человека

Дополнительные агенты, таргетирующие ген компонента комплемента С3 (С3) человека (человек: NCBI refseqID NM\_000064.3; NCBI GeneID: 718) конструируют с использованием пользовательских скриптов в R и Python и синтезируют, как описано выше.

Подробные списки не модифицированных нуклеотидных последовательностей смысловой и антисмысловой цепей компонента комплемента С3 показаны в таблицах 20 и 22. Подробные списки модифицированных нуклеотидных последовательностей смысловой и антисмысловой цепей компонента комплемента С3 показаны в таблицах 21 и 23.

Скрининг разовых доз дополнительных агентов проводят путем свободного поглощения и трансфекции.

Для свободного поглощения, эксперименты проводят путем добавления 2,5 мкл дуплексов миРНК в PBS на лунку в 96-луночный планшет. Затем к миРНК добавляют полную среду для выращивания (47,5 мкл), содержащую примерно  $1,5 \times 10^4$  первичных гепатоцитов яванского макака (PCH). Клетки инкубируют в течение 48 часов перед очисткой РНК и РВ-кПЦР. Эксперименты с разовой дозой проводят при конечной концентрации дуплекса 500 нМ, 100 нМ и 10 нМ.

Для трансфекции, 7,5 мкл Opti-MEM плюс 0,1 мкл липофектамина RNAiMax на лунку (Invitrogen, Carlsbad CA, № по каталогу 13778-150) добавляют к 2,5 мкл каждого дуплекса миРНК в отдельные лунки 384-луночного планшета. Затем смесь инкубируют при комнатной температуре в течение 15 мин. Сорок мкл полной питательной среды без антибиотика, содержащей  $\sim 1,5 \times 10^4$ , затем к смеси миРНК добавляют первичные гепатоциты яванского макака (PCH). Перед очисткой РНК, клетки инкубируют в течение 24 ч. Эксперименты с разовой дозой проводят при конечной концентрации дуплекса 50, нМ, 10 нМ, 1 нМ и 0,1 нМ.

Выделение общей РНК проводят с использованием DYNABEADS. Коротко, клетки лизируют в 10 мкл буфера для лизиса/связывания, содержащего 3 мкл шариков на лунку, перемешивают в течение 10 минут на электростатическом шейкере. Стадии промывки автоматизированы на Biotek EL406 с использованием магнитной подставки для планшета. Шарики промывают (в 3 мкл) один раз в буфере А, один раз в буфере В и дважды в буфере Е, с промежуточными стадиями аспирации. После окончательной аспирации, 12 мкл полной RT смеси добавляют в каждую лунку, как описано ниже.

Для синтеза кДНК в каждую лунку добавляют мастер-микс из 1,5 мкл 10X буфера, 0,6 мкл 25X dNTP, 1,5 мкл случайных праймеров, 0,75 мкл обратной транскриптазы, 0,75 мкл ингибитора РНКазы и 9,9 мкл H<sub>2</sub>O на реакцию. Планшеты герметично закрывают, перемешивают в течение 10 минут на электростатическом шейкере, и затем инкубируют при 37°C в течение 2 часов. После этого планшеты встряхивают при 80 градусах С в течение 8 мин.

РВ-кПЦР выполняют, как описано выше, и относительное кратное изменение рассчитывают, как описано выше.

Результаты экспериментов по свободному поглощению (FU) и экспериментов по трансфекции (ТХ) агентов дцРНК из таблиц 20 и 21 в РСН показаны в таблицах 24-26. Результаты экспериментов по свободному поглощению (FU) и экспериментов по трансфекции (ТХ) агентов дцРНК из таблиц 22 и 23 при РСН показаны в таблицах 27-29.

**Таблица 20. Не модифицированные смысловые и антисмысловые последовательности дцРНК агентов компонента комплемента С3**

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_00006 4.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064 .3
AD-570137.1	GUGCUGAAUAAGAAGAACAAU	1128	1903-1923	AUUGUUCUUCUUAUUCAGCACG A	1393	1901-1923
AD-570138.1	UGCUGAAUAAGAAGAACAAA U	1129	1904-1924	AUUUGUUCUUCUUAUUCAGCAC G	1394	1902-1924
AD-570139.1	GCUGAAUAAGAAGAACAAC U	1130	1905-1925	AGUUUGUUCUUCUUAUUCAGCA C	1395	1903-1925
AD-570140.1	CUGAAUAAGAAGAACAACU U	1131	1906-1926	AAGUUUGUUCUUCUUAUUCAGC A	1396	1904-1926
AD-570141.1	UGAAUAAGAAGAACAACUG U	1132	1907-1927	ACAGUUUGUUCUUCUUAUUCAG C	1397	1905-1927
AD-570142.1	GAAUAAGAAGAACAACUGA U	1133	1908-1928	AUCAGUUUGUUCUUCUUAUUCA G	1398	1906-1928
AD-570143.1	AAUAAGAAGAACAACUGAC U	1134	1909-1929	AGUCAGUUUGUUCUUCUUAUUC A	1399	1907-1929
AD-570144.1	AUAAGAAGAACAACUGACG U	1135	1910-1930	ACGUCAGUUUGUUCUUCUUAUUC	1400	1908-1930
AD-570145.1	UAAGAAGAACAACUGACGC U	1136	1911-1931	AGCGUCAGUUUGUUCUUCUUAU U	1401	1909-1931
AD-570146.1	AAGAAGAACAACUGACGCA U	1137	1912-1932	AUGCGUCAGUUUGUUCUUCUUA U	1402	1910-1932
AD-570147.1	AGAAGAACAACUGACGCAG U	1138	1913-1933	ACUGCGUCAGUUUGUUCUUCU U	1403	1911-1933
AD-570148.1	GAAGAACAACUGACGCAGA U	1139	1914-1934	AUCUGCGUCAGUUUGUUCUUCU U	1404	1912-1934
AD-570149.1	AAGAACAACUGACGCAGAG U	1140	1915-1935	ACUCUGCGUCAGUUUGUUCUUC U	1405	1913-1935
AD-570150.1	AGAACAACUGACGCAGAGU U	1141	1916-1936	AACUCUGCGUCAGUUUGUUCUUC	1406	1914-1936

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_00006 4.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064 .3
AD-570151.1	GAACAAACUGACGCAGAGUAU	1142	1917-1937	AUACUCUGCGUCAGUUUGUUCU	1407	1915-1937
AD-570152.1	AACAAACUGACGCAGAGUAAU	1143	1918-1938	AUUACUCUGCGUCAGUUUGUUCU	1408	1916-1938
AD-570153.1	ACAAACUGACGCAGAGUAAGU	1144	1919-1939	ACUUACUCUGCGUCAGUUUGUUC	1409	1917-1939
AD-570154.1	CAAACUGACGCAGAGUAAGA	1145	1920-1940	AUCUUACUCUGCGUCAGUUUGU	1410	1918-1940
AD-570155.1	AAACUGACGCAGAGUAAGAU	1146	1921-1941	AAUCUUACUCUGCGUCAGUUUGU	1411	1919-1941
AD-570156.2	AACUGACGCAGAGUAAGAUCU	1147	1922-1942	AGAUCUUACUCUGCGUCAGUUUG	1412	1920-1942
AD-570158.1	CUGACGCAGAGUAAGAUCUGU	1148	1924-1944	ACAGAUCUUACUCUGCGUCAGU	1413	1922-1944
AD-570159.1	UGACGCAGAGUAAGAUCUGGU	1149	1925-1945	ACCAGAUCUUACUCUGCGUCAGU	1414	1923-1945
AD-570160.1	GACGCAGAGUAAGAUCUGGGU	1150	1926-1946	ACCCAGAUCUUACUCUGCGUCA	1415	1924-1946
AD-570161.1	ACGCAGAGUAAGAUCUGGGAU	1151	1927-1947	AUCCCAGAUCUUACUCUGCGUCA	1416	1925-1947
AD-570611.1	UGAGCAUGUCGGACAAGAAA	1152	2513-2533	AUUUCUUGUCCGACAUGCUCAC	1417	2511-2533
AD-570612.1	GAGCAUGUCGGACAAGAAAGU	1153	2514-2534	ACUUUCUUGUCCGACAUGCUCAC	1418	2512-2534
AD-570613.1	AGCAUGUCGGACAAGAAAGGU	1154	2515-2535	ACCUUUCUUGUCCGACAUGCUC	1419	2513-2535
AD-570614.1	GCAUGUCGGACAAGAAAGGGU	1155	2516-2536	ACCCUUUCUUGUCCGACAUGCUC	1420	2514-2536
AD-570615.1	CAUGUCGGACAAGAAAGGGAU	1156	2517-2537	AUCCCUUUCUUGUCCGACAUGC	1421	2515-2537

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_00006 4.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064 .3
AD-570616.1	AUGUCGGACAAGAAAGGGGAU U	1157	2518-2538	AAUCCCUUUCUUGUCCGACAUG C	1422	2516-2538
AD-570617.1	UGUCGGACAAGAAAGGGGAUC U	1158	2519-2539	AGAUCCCUUCUUGUCCGACA G	1423	2517-2539
AD-570618.1	GUCGGACAAGAAAGGGGAUCU U	1159	2520-2540	AAGAUCCCUUCUUGUCCGACA U	1424	2518-2540
AD-570619.1	UCGGACAAGAAAGGGGAUCUG U	1160	2521-2541	ACAGAUCCCUUCUUGUCCGAC A	1425	2519-2541
AD-570620.3	CGGACAAGAAAGGGGAUCUGU U	1161	2522-2542	AACAGAUCCCUUCUUGUCCGA C	1426	2520-2542
AD-570621.2	GGACAAGAAAGGGGAUCUGUG U	1162	2523-2543	ACACAGAUCCCUUCUUGUCCG A	1427	2521-2543
AD-570622.2	GACAAGAAAGGGGAUCUGUGU U	1163	2524-2544	AACACAGAUCCCUUCUUGUCC G	1428	2522-2544
AD-570623.4	ACAAGAAAGGGGAUCUGUGUG U	1164	2525-2545	ACACACAGAUCCCUUCUUGUC C	1429	2523-2545
AD-570624.2	CAAGAAAGGGGAUCUGUGUGG U	1165	2526-2546	ACCACACAGAUCCCUUCUUGU C	1430	2524-2546
AD-570625.2	AAGAAAGGGGAUCUGUGUGGC U	1166	2527-2547	AGCCACACAGAUCCCUUCUUG U	1431	2525-2547
AD-570626.1	AGAAAGGGGAUCUGUGUGGCA U	1167	2528-2548	AUGCCACACAGAUCCCUUCU G	1432	2526-2548
AD-570627.2	GAAAGGGGAUCUGUGUGGCAG U	1168	2529-2549	ACUGCCACACAGAUCCCUUCU U	1433	2527-2549
AD-570628.1	AAAGGGGAUCUGUGUGGCAGA U	1169	2530-2550	AUCUGCCACACAGAUCCCUUC U	1434	2528-2550
AD-570629.1	AAGGGGAUCUGUGUGGCAGAC U	1170	2531-2551	AGUCUGCCACACAGAUCCCUU C	1435	2529-2551
AD-570630.1	AGGGGAUCUGUGUGGCAGACC U	1171	2532-2552	AGGUCUGCCACACAGAUCCCU U	1436	2530-2552

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_00006 4.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064 .3
AD-1069837.1	GGAUCUGUGUGGCAGACCC U	1172	2500-2520	AGGGUCUGCCACACAGAUCUU U	1437	2498-2520
AD-570707.1	GAAAUCCGAGCCGUUCUCUA U	1173	2629-2649	AUAGAGAACGGCUCGGAUUUCC A	1438	2627-2649
AD-570708.1	AAAUCCGAGCCGUUCUCUAC U	1174	2630-2650	AGUAGAGAACGGCUCGGAUUUC C	1439	2628-2650
AD-570709.1	AAUCCGAGCCGUUCUCUACA U	1175	2631-2651	AUGUAGAGAACGGCUCGGAUUU C	1440	2629-2651
AD-570710.1	AUCCGAGCCGUUCUCUACAA U	1176	2632-2652	AUUGUAGAGAACGGCUCGGAUU U	1441	2630-2652
AD-570715.1	AGCCGUUCUCUACAAUUACC U	1177	2637-2657	AGGUAAUUGUAGAGAACGGCUC G	1442	2635-2657
AD-570716.1	GCCGUUCUCUACAAUUACCG U	1178	2638-2658	ACGGUAAUUGUAGAGAACGGCU C	1443	2636-2658
AD-570717.2	CCGUUCUCUACAAUUACCGG U	1179	2639-2659	ACCGUAAUUGUAGAGAACGGC U	1444	2637-2659
AD-570718.1	CGUUCUCUACAAUUACCGGC U	1180	2640-2660	AGCCGGUAAUUGUAGAGAACGG C	1445	2638-2660
AD-570719.1	GUUCUCUACAAUUACCGGCA U	1181	2641-2661	AUGCCGGUAAUUGUAGAGAACG G	1446	2639-2661
AD-570720.1	UUCUCUACAAUUACCGGCAG U	1182	2642-2662	ACUGCCGGUAAUUGUAGAGAAC G	1447	2640-2662
AD-570721.1	UCUCUACAAUUACCGGCAGA U	1183	2643-2663	AUCUGCCGGUAAUUGUAGAGAA C	1448	2641-2663
AD-571285.1	GGCUGACCGCCUACGUGGUC U	1184	3323-3343	AGACCACGUAGGCGGUCAGCCA G	1449	3321-3343
AD-571286.1	GCUGACCGCCUACGUGGUCA U	1185	3324-3344	AUGACCACGUAGGCGGUCAGCC A	1450	3322-3344
AD-571287.1	CUGACCGCCUACGUGGUCAA U	1186	3325-3345	AUUGACCACGUAGGCGGUCAGC C	1451	3323-3345

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_00006 4.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064 .3
AD-571288.1	UGACCGCCUACGUGGUCAAGU	1187	3326-3346	ACUUGACCACGUAGGCGGUCAGC	1452	3324-3346
AD-571289.1	GACCGCCUACGUGGUCAAGGU	1188	3327-3347	ACCUUGACCACGUAGGCGGUCAG	1453	3325-3347
AD-571290.1	ACCGCCUACGUGGUCAAGGUU	1189	3328-3348	AACCUUGACCACGUAGGCGGUC	1454	3326-3348
AD-571291.1	CCGCCUACGUGGUCAAGGUCU	1190	3329-3349	AGACCUUGACCACGUAGGCGGU	1455	3327-3349
AD-571292.1	CGCCUACGUGGUCAAGGUCU	1191	3330-3350	AAGACCUUGACCACGUAGGCGGU	1456	3328-3350
AD-571293.1	GCCUACGUGGUCAAGGUCUU	1192	3331-3351	AAAGACCUUGACCACGUAGGCGG	1457	3329-3351
AD-571294.1	CCUACGUGGUCAAGGUCUUC	1193	3332-3352	AGAAGACCUUGACCACGUAGGC	1458	3330-3352
AD-571295.1	CUACGUGGUCAAGGUCUUCU	1194	3333-3353	AAGAAGACCUUGACCACGUAGGC	1459	3331-3353
AD-571296.1	UACGUGGUCAAGGUCUUCUC	1195	3334-3354	AGAGAAGACCUUGACCACGUAGG	1460	3332-3354
AD-571297.1	ACGUGGUCAAGGUCUUCUCU	1196	3335-3355	AAGAGAAGACCUUGACCACGUA	1461	3333-3355
AD-571298.6	CGUGGUCAAGGUCUUCUCUC	1197	3336-3356	AGAGAGAAGACCUUGACCACGU	1462	3334-3356
AD-571299.1	GUGGUCAAGGUCUUCUCUCU	1198	3337-3357	AAGAGAGAAGACCUUGACCACGU	1463	3335-3357
AD-571300.1	UGGUCAAGGUCUUCUCUCUG	1199	3338-3358	ACAGAGAGAAGACCUUGACCACG	1464	3336-3358
AD-571301.1	GGUCAAGGUCUUCUCUCUGG	1200	3339-3359	ACCAGAGAGAAGACCUUGACCA	1465	3337-3359
AD-571302.1	GUCAAGGUCUUCUCUCUGGC	1201	3340-3360	AGCCAGAGAGAAGACCUUGACC	1466	3338-3360

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_00006 4.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064 .3
AD-571303.1	UCAAGGUCUUCUCUCUGGCUU	1202	3341-3361	AAGCCAGAGAGAAGACCUUGAC C	1467	3339-3361
AD-571304.1	CAAGGUCUUCUCUCUGGCUU	1203	3342-3362	ACAGCCAGAGAGAAGACCUUGA C	1468	3340-3362
AD-571305.1	AAGGUCUUCUCUCUGGCUUGU	1204	3343-3363	AACAGCCAGAGAGAAGACCUUG A	1469	3341-3363
AD-571306.1	AGGUCUUCUCUCUGGCUUGUC	1205	3344-3364	AGACAGCCAGAGAGAAGACCUU G	1470	3342-3364
AD-571307.1	GGUCUUCUCUCUGGCUUGUCA	1206	3345-3365	AUGACAGCCAGAGAGAAGACCU U	1471	3343-3365
AD-571308.1	GUCUUCUCUCUGGCUUGUCAAA	1207	3346-3366	AUUGACAGCCAGAGAGAAGACC U	1472	3344-3366
AD-571309.1	UCUUCUCUCUGGCUUGUCAAC	1208	3347-3367	AGUUGACAGCCAGAGAGAAGAC C	1473	3345-3367
AD-571526.1	UAAAGCAGGAGACUCCUUGU	1209	3603-3623	ACAAGGAAGUCUCCUGCUUUAG U	1474	3601-3623
AD-571527.1	AAAGCAGGAGACUCCUUGAU	1210	3604-3624	AUCAAGGAAGUCUCCUGCUUUA G	1475	3602-3624
AD-571528.1	AAGCAGGAGACUCCUUGAAU	1211	3605-3625	AUUCAAGGAAGUCUCCUGCUUU A	1476	3603-3625
AD-571529.1	AGCAGGAGACUCCUUGAAGU	1212	3606-3626	ACUUCAAGGAAGUCUCCUGCUU U	1477	3604-3626
AD-571530.1	GCAGGAGACUCCUUGAAGCU	1213	3607-3627	AGCUUCAAGGAAGUCUCCUGCU U	1478	3605-3627
AD-571531.1	CAGGAGACUCCUUGAAGCCU	1214	3608-3628	AGGCUUCAAGGAAGUCUCCUGC U	1479	3606-3628
AD-571532.1	AGGAGACUCCUUGAAGCCA	1215	3609-3629	AUGGCUUCAAGGAAGUCUCCUG C	1480	3607-3629
AD-571533.1	GGAGACUCCUUGAAGCCAAU	1216	3610-3630	AUUGGCUUCAAGGAAGUCUCCU G	1481	3608-3630

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_00006 4.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064 .3
AD-571534.1	GAGACUCCUUGAAGCCAACU	1217	3611-3631	AGUUGGCUUCAAGGAAGUCUCCU	1482	3609-3631
AD-568955.1	AGAGCGGGUACCUCUUCAUCU	1218	470-490	AGAUGAAGAGGUACCCGCUCUGC	1483	468-490
AD-568956.1	GAGCGGGUACCUCUUCAUCCU	1219	471-491	AGGAUGAAGAGGUACCCGCUCUG	1484	469-491
AD-568957.1	AGCGGGUACCUCUUCAUCCA	1220	472-492	AUGGAUGAAGAGGUACCCGCUCU	1485	470-492
AD-568958.1	GCGGGUACCUCUUCAUCCAGU	1221	473-493	ACUGGAUGAAGAGGUACCCGCUC	1486	471-493
AD-568959.1	CGGGUACCUCUUCAUCCAGA	1222	474-494	AUCUGGAUGAAGAGGUACCCGCU	1487	472-494
AD-568960.1	GGGUACCUCUUCAUCCAGACU	1223	475-495	AGUCUGGAUGAAGAGGUACCCGC	1488	473-495
AD-568961.1	GGUACCUCUUCAUCCAGACA	1224	476-496	AUGUCUGGAUGAAGAGGUACCCG	1489	474-496
AD-568962.1	GUACCUCUUCAUCCAGACAGU	1225	477-497	ACUGUCUGGAUGAAGAGGUACCC	1490	475-497
AD-568963.2	UACCUCUUCAUCCAGACAGAU	1226	478-498	AUCUGUCUGGAUGAAGAGGUACCC	1491	476-498
AD-568964.1	ACCUCUUCAUCCAGACAGACU	1227	479-499	AGUCUGUCUGGAUGAAGAGGUA	1492	477-499
AD-568965.1	CCUCUUCAUCCAGACAGACA	1228	480-500	AUGUCUGUCUGGAUGAAGAGGU	1493	478-500
AD-568966.1	CUCUUCAUCCAGACAGACAA	1229	481-501	AUUGUCUGUCUGGAUGAAGAGGU	1494	479-501
AD-568967.1	UCUUCAUCCAGACAGACAAGU	1230	482-502	ACUUGUCUGUCUGGAUGAAGAGG	1495	480-502
AD-568968.1	CUUCAUCCAGACAGACAAGAU	1231	483-503	AUCUUGUCUGUCUGGAUGAAGAGG	1496	481-503

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_00006 4.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064 .3
AD-568969.1	UUCAUCCAGACAGACAAGACU	1232	484-504	AGUCUUGUCUGUCUGGAUGAAG A	1497	482-504
AD-568970.1	UCAUCCAGACAGACAAGACC U	1233	485-505	AGGUCUUGUCUGUCUGGAUGAA G	1498	483-505
AD-568971.1	CAUCCAGACAGACAAGACCA U	1234	486-506	AUGGUCUUGUCUGUCUGGAUGA A	1499	484-506
AD-568972.1	AUCCAGACAGACAAGACCAU U	1235	487-507	AAUGGUCUUGUCUGUCUGGAUG A	1500	485-507
AD-568973.1	UCCAGACAGACAAGACCAUC U	1236	488-508	AGAUGGUCUUGUCUGUCUGGAU G	1501	486-508
AD-568974.1	CCAGACAGACAAGACCAUCU U	1237	489-509	AAGAUGGUCUUGUCUGUCUGGA U	1502	487-509
AD-568975.1	CAGACAGACAAGACCAUCUA U	1238	490-510	AUAGAUGGUCUUGUCUGUCUGG A	1503	488-510
AD-568977.1	GACAGACAAGACCAUCUACA U	1239	492-512	AUGUAGAUGGUCUUGUCUGUCU G	1504	490-512
AD-568979.1	CAGACAAGACCAUCUACACC U	1240	494-514	AGGUGUAGAUGGUCUUGUCUGU C	1505	492-514
AD-1069834.1	AGACAAGACCAUCUACACCC U	1241	495-515	AGGGUGUAGAUGGUCUUGUCUG U	1506	493-515
AD-1069835.1	GACAAGACCAUCUACACCCCU	1242	496-516	AGGGGUGUAGAUGGUCUUGUCU G	1507	494-516
AD-1069836.1	ACAAGACCAUCUACACCCCUU	1243	497-517	AAGGGGUGUAGAUGGUCUUGUC U	1508	495-517
AD-569154.1	GGCCAGUGGAAGAUCGAGC U	1244	697-717	AGCUCGGAUCUUCCACUGGCC A	1509	695-717
AD-569155.1	GCCAGUGGAAGAUCGAGCC U	1245	698-718	AGGCUCGGAUCUUCCACUGGCC C	1510	696-718
AD-569156.1	CCAGUGGAAGAUCGAGCCU U	1246	699-719	AAGGCUCGGAUCUUCCACUGGC C	1511	697-719

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_00006 4.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064 .3
AD-569157.1	CAGUGGAAGAUCGAGCCUAU	1247	700-720	AUAGGCUCGGAUCUUCCACUGG C	1512	698-720
AD-569158.1	AGUGGAAGAUCGAGCCUACU	1248	701-721	AGUAGGCUCGGAUCUUCCACUG G	1513	699-721
AD-569159.1	GUGGAAGAUCGAGCCUACU	1249	702-722	AAGUAGGCUCGGAUCUUCCACU G	1514	700-722
AD-569160.1	UGGAAGAUCGAGCCUACUAU	1250	703-723	AUAGUAGGCUCGGAUCUUCCAC U	1515	701-723
AD-569161.1	GGAAGAUCGAGCCUACUAU	1251	704-724	AAUAGUAGGCUCGGAUCUCCA C	1516	702-724
AD-569162.1	GAAGAUCGAGCCUACUAUGU	1252	705-725	ACAUAGUAGGCUCGGAUCUUCC A	1517	703-725
AD-569163.1	AAGAUCGAGCCUACUAUGA	1253	706-726	AUCAUAGUAGGCUCGGAUCUUC C	1518	704-726
AD-569166.1	AUCGAGCCUACUAUGAAAAU	1254	709-729	AUUUUCAUAGUAGGCUCGGAUC U	1519	707-729
AD-569167.1	UCCGAGCCUACUAUGAAAACU	1255	710-730	AGUUUUCAUAGUAGGCUCGGAU C	1520	708-730
AD-569168.1	CCGAGCCUACUAUGAAAACU	1256	711-731	AAGUUUUCAUAGUAGGCUCGGA U	1521	709-731
AD-569169.1	CGAGCCUACUAUGAAAACUCU	1257	712-732	AGAGUUUUCAUAGUAGGCUCGG A	1522	710-732
AD-569170.1	GAGCCUACUAUGAAAACUCAU	1258	713-733	AUGAGUUUUCAUAGUAGGCUCG G	1523	711-733
AD-569171.1	AGCCUACUAUGAAAACUCACU	1259	714-734	AGUGAGUUUUCAUAGUAGGCUC G	1524	712-734
AD-569172.1	GCCUACUAUGAAAACUCACCU	1260	715-735	AGGUGAGUUUUCAUAGUAGGCU C	1525	713-735
AD-569173.1	CCUACUAUGAAAACUCACCAU	1261	716-736	AUGGUGAGUUUUCAUAGUAGGC U	1526	714-736

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_00006 4.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064 .3
AD-569174.1	CUACUAUGAAAACUCACCACU	1262	717-737	AGUGGUGAGUUUUCAUAGUAGGC	1527	715-737
AD-569175.1	UACUAUGAAAACUCACCACA	1263	718-738	AUGUGGUGAGUUUUCAUAGUAGG	1528	716-738
AD-569262.1	CCUACAGAGAAAUUCUACUA	1264	805-825	AUAGUAGAAUUUCUCUGUAGGC	1529	803-825
AD-569263.1	CUACAGAGAAAUUCUACUAC	1265	806-826	AGUAGUAGAAUUUCUCUGUAGGC	1530	804-826
AD-569264.1	UACAGAGAAAUUCUACUACA	1266	807-827	AUGUAGUAGAAUUUCUCUGUAGG	1531	805-827
AD-569265.1	ACAGAGAAAUUCUACUACAU	1267	808-828	AAUGUAGUAGAAUUUCUCUGUA	1532	806-828
AD-569266.1	CAGAGAAAUUCUACUACAUC	1268	809-829	AGAUGUAGUAGAAUUUCUCUGU	1533	807-829
AD-569267.1	AGAGAAAUUCUACUACAUCU	1269	810-830	AAGAUGUAGUAGAAUUUCUCUG	1534	808-830
AD-569268.1	GAGAAAUUCUACUACAUCUA	1270	811-831	AUAGAUGUAGUAGAAUUUCUCU	1535	809-831
AD-569269.1	AGAAAUUCUACUACAUCUAU	1271	812-832	AAUAGAUGUAGUAGAAUUUCUC	1536	810-832
AD-569270.1	GAAAUUCUACUACAUCUAUA	1272	813-833	AUAUAGAUGUAGUAGAAUUUCU	1537	811-833
AD-569271.1	AAAUUCUACUACAUCUAUAA	1273	814-834	AUUAUAGAUGUAGUAGAAUUUC	1538	812-834
AD-569273.1	AUUCUACUACAUCUAUAACG	1274	816-836	ACGUUAUAGAUGUAGUAGAAUU	1539	814-836
AD-569274.1	UUCUACUACAUCUAUAACGA	1275	817-837	AUCGUUAUAGAUGUAGUAGAAU	1540	815-837
AD-569275.1	UCUACUACAUCUAUAACGAG	1276	818-838	ACUCGUUAUAGAUGUAGUAGAA	1541	816-838

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_00006 4.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064 .3
AD-569276.1	CUACUACAUCUAUAACGAGAU	1277	819-839	AUCUCGUUAUAGAUGUAGUAGA A	1542	817-839
AD-569277.1	UACUACAUCUAUAACGAGAAU	1278	820-840	AUUCUCGUUAUAGAUGUAGUAG A	1543	818-840
AD-569278.1	ACUACAUCUAUAACGAGAAAGU	1279	821-841	ACUUCUCGUUAUAGAUGUAGUA G	1544	819-841
AD-569279.1	CUACAUCUAUAACGAGAAAGGU	1280	822-842	ACCUUCUCGUUAUAGAUGUAGU A	1545	820-842
AD-569280.1	UACAUCUAUAACGAGAAAGGGU	1281	823-843	ACCCUUCUCGUUAUAGAUGUAG U	1546	821-843
AD-569281.1	ACAUCUAUAACGAGAAAGGGCU	1282	824-844	AGCCCUUCUCGUUAUAGAUGUA G	1547	822-844
AD-569282.1	CAUCUAUAACGAGAAAGGGCCU	1283	825-845	AGGCCCUUCUCGUUAUAGAUGU A	1548	823-845
AD-569506.1	CCUCUCCCUACCAGAUCACU	1284	1142-1162	AGUGGAUCUGGUAGGGAGAGGU C	1549	1140-1162
AD-569507.1	CUCUCCCUACCAGAUCACUU	1285	1143-1163	AAGUGGAUCUGGUAGGGAGAGG U	1550	1141-1163
AD-569508.1	UCUCCCUACCAGAUCACUUU	1286	1144-1164	AAAGUGGAUCUGGUAGGGAGAG G	1551	1142-1164
AD-569509.1	CUCCCUACCAGAUCACUUCU	1287	1145-1165	AGAAGUGGAUCUGGUAGGGAGA G	1552	1143-1165
AD-569510.1	UCCCUACCAGAUCACUUCAU	1288	1146-1166	AUGAAGUGGAUCUGGUAGGGAG A	1553	1144-1166
AD-569511.1	CCCUACCAGAUCACUUCACU	1289	1147-1167	AGUGAAGUGGAUCUGGUAGGGAG G	1554	1145-1167
AD-569512.1	CCUACCAGAUCACUUCACCU	1290	1148-1168	AGGUGAAGUGGAUCUGGUAGGG A	1555	1146-1168
AD-569513.1	CUACCAGAUCACUUCACCAU	1291	1149-1169	AUGGUGAAGUGGAUCUGGUAGG G	1556	1147-1169

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_00006 4.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064 .3
AD-569514.1	UACCAGA UCCACUUCACCAA U	1292	1150-1170	AUUGGUGAAGUGGAUCUGGUAG G	1557	1148-1170
AD-569515.1	ACCAGA UCCACUUCACCAA G U	1293	1151-1171	ACUUGGUGAAGUGGAUCUGGUA G	1558	1149-1171
AD-569516.1	CCAGA UCCACUUCACCAA GA U	1294	1152-1172	AUCUUGGUGAAGUGGAUCUGGU A	1559	1150-1172
AD-569517.1	CAGA UCCACUUCACCAA GAC U	1295	1153-1173	AGUCUUGGUGAAGUGGAUCUGG U	1560	1151-1173
AD-569518.1	AGA UCCACUUCACCAA GACA U	1296	1154-1174	AUGUCUUGGUGAAGUGGAUCUG G	1561	1152-1174
AD-569519.1	GA UCCACUUCACCAA GACAC U	1297	1155-1175	AGUGUCUUGGUGAAGUGGAUCU G	1562	1153-1175
AD-569520.1	A UCCACUUCACCAA GACACCU	1298	1156-1176	AGGUGUCUUGGUGAAGUGGAUC U	1563	1154-1176
AD-569565.1	UUUGACCUCAUGGUGUUCGU U	1299	1201-1221	AACGAACACCAUGAGGUCAAAG G	1564	1199-1221
AD-569567.1	UGACCUCAUGGUGUUCGUGA U	1300	1203-1223	AUCACGAACACCAUGAGGUCAA A	1565	1201-1223
AD-570126.1	AGGGCGUGUUCGUGCUGAAU U	1301	1892-1912	AAUUCAGCACGAACACGCCCUU G	1566	1890-1912
AD-570127.1	GGGGCGUGUUCGUGCUGAAUA U	1302	1893-1913	AUAUUCAGCACGAACACGCCCU U	1567	1891-1913
AD-570128.1	GGCGUGUUCGUGCUGAAUAA U	1303	1894-1914	AUUAUUCAGCACGAACACGCC U	1568	1892-1914
AD-570129.1	GCGUGUUCGUGCUGAAUAAG U	1304	1895-1915	ACUUAUUCAGCACGAACACGCC C	1569	1893-1915
AD-570131.1	GUGUUCGUGCUGAAUAAGAA U	1305	1897-1917	AUUCUUAUUCAGCACGAACACG C	1570	1895-1917
AD-570135.1	UCGUGCUGAAUAAGAAGAAC U	1306	1901-1921	AGUUCUUCUUAUUCAGCACGAA C	1571	1899-1921

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_00006 4.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064 .3
AD-570136.1	CGUGCUGAAUAAGAAGAACA U	1307	1902-1922	AUGUUCUUCUUAUUCAGCACGA A	1572	1900-1922
AD-571535.1	AGACUCCUUGAAGCCAACU U	1308	3612-3632	AAGUUGGCUUCAAGGAAGUCUC C	1573	3610-3632
AD-571536.1	GACUCCUUGAAGCCAACUA U	1309	3613-3633	AUAGUUGGCUUCAAGGAAGUCU C	1574	3611-3633
AD-571537.1	ACUCCUUGAAGCCAACUAC U	1310	3614-3634	AGUAGUUGGCUUCAAGGAAGUC U	1575	3612-3634
AD-571538.1	CUCCUUGAAGCCAACUACA U	1311	3615-3635	AUGUAGUUGGCUUCAAGGAAGU C	1576	3613-3635
AD-571540.1	UCCUUGAAGCCAACUACAUG U	1312	3617-3637	ACAUGUAGUUGGCUUCAAGGAA G	1577	3615-3637
AD-571541.1	CCUUGAAGCCAACUACAUGA U	1313	3618-3638	AUCAUGUAGUUGGCUUCAAGGA A	1578	3616-3638
AD-571542.1	CUUGAAGCCAACUACAUGAA U	1314	3619-3639	AUUCAUGUAGUUGGCUUCAAGG A	1579	3617-3639
AD-571543.1	UUGAAGCCAACUACAUGAAC U	1315	3620-3640	AGUUCAUGUAGUUGGCUUCAAG G	1580	3618-3640
AD-571544.1	UGAAGCCAACUACAUGAACC U	1316	3621-3641	AGGUUCAUGUAGUUGGCUUCA G	1581	3619-3641
AD-571545.1	GAAGCCAACUACAUGAACCU U	1317	3622-3642	AAGGUUCAUGUAGUUGGCUUCA A	1582	3620-3642
AD-571546.1	AAGCCAACUACAUGAACCUA U	1318	3623-3643	AUAGGUUCAUGUAGUUGGCUUC A	1583	3621-3643
AD-571547.1	AGCCAACUACAUGAACCUAC U	1319	3624-3644	AGUAGGUUCAUGUAGUUGGCUU C	1584	3622-3644
AD-571548.1	GCCAACUACAUGAACCUACA U	1320	3625-3645	AUGUAGGUUCAUGUAGUUGGCU U	1585	3623-3645
AD-571549.1	CCAACUACAUGAACCUACAG U	1321	3626-3646	ACUGUAGGUUCAUGUAGUUGGC U	1586	3624-3646

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_00006 4.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064 .3
AD-571550.1	CAACUACAUGAACCUACAGAU	1322	3627-3647	AUCUGUAGGUUCAUGUAGUUGG C	1587	3625-3647
AD-571551.1	AACUACAUGAACCUACAGAGU	1323	3628-3648	ACUCUGUAGGUUCAUGUAGUUG G	1588	3626-3648
AD-571552.1	ACUACAUGAACCUACAGAGAU	1324	3629-3649	AUCUCUGUAGGUUCAUGUAGUU G	1589	3627-3649
AD-571553.1	CUACAUGAACCUACAGAGAU	1325	3630-3650	AAUCUCUGUAGGUUCAUGUAGU U	1590	3628-3650
AD-571554.1	UACAUGAACCUACAGAGAUCU	1326	3631-3651	AGAUCUCUGUAGGUUCAUGUAG U	1591	3629-3651
AD-571555.1	ACAUGAACCUACAGAGAUCU	1327	3632-3652	AGGAUCUCUGUAGGUUCAUGUA G	1592	3630-3652
AD-571556.1	CAUGAACCUACAGAGAUCCU	1328	3633-3653	AAGGAUCUCUGUAGGUUCAUGU A	1593	3631-3653
AD-571557.1	AUGAACCUACAGAGAUCCUA	1329	3634-3654	AUAGGAUCUCUGUAGGUUCAUG U	1594	3632-3654
AD-571558.1	UGAACCUACAGAGAUCCUAC	1330	3635-3655	AGUAGGAUCUCUGUAGGUUCAU G	1595	3633-3655
AD-571559.1	GAACCUACAGAGAUCCUACA	1331	3636-3656	AUGUAGGAUCUCUGUAGGUUCA U	1596	3634-3656
AD-571560.1	AACCUACAGAGAUCCUACAC	1332	3637-3657	AGUGUAGGAUCUCUGUAGGUUC A	1597	3635-3657
AD-571711.1	GGCCCUACUGCAGCUAAAAGU	1333	3807-3827	ACUUUUAGCUGCAGUAGGGCCA A	1598	3805-3827
AD-571712.1	GCCCUACUGCAGCUAAAAGAU	1334	3808-3828	AUCUUUUAGCUGCAGUAGGGCC A	1599	3806-3828
AD-571713.1	CCCUACUGCAGCUAAAAGACU	1335	3809-3829	AGUCUUUUAGCUGCAGUAGGGC C	1600	3807-3829
AD-571714.1	CCUACUGCAGCUAAAAGACU	1336	3810-3830	AAGUCUUUUAGCUGCAGUAGGG C	1601	3808-3830

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_00006 4.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064 .3
AD-571716.1	UACUGCAGCUAAAAGACUUU U	1337	3812-3832	AAAAGUCUUUUAGCUGCAGUAG G	1602	3810-3832
AD-571717.1	ACUGCAGCUAAAAGACUUUG U	1338	3813-3833	ACAAAGUCUUUUAGCUGCAGUA G	1603	3811-3833
AD-571718.1	CUGCAGCUAAAAGACUUUGA U	1339	3814-3834	AUCAAGUCUUUUAGCUGCAGU A	1604	3812-3834
AD-571719.2	UGCAGCUAAAAGACUUUGAC U	1340	3815-3835	AGUCAAGUCUUUUAGCUGCAG U	1605	3813-3835
AD-571720.1	GCAGCUAAAAGACUUUGACU U	1341	3816-3836	AAGUCAAGUCUUUUAGCUGC G	1606	3814-3836
AD-571721.1	CAGCUAAAAGACUUUGACUU U	1342	3817-3837	AAAGUCAAGUCUUUUAGCUGC A	1607	3815-3837
AD-571722.1	AGCUAAAAGACUUUGACUUU U	1343	3818-3838	AAAAGUCAAGUCUUUUAGCUG C	1608	3816-3838
AD-571723.1	GCUAAAAGACUUUGACUUUG U	1344	3819-3839	ACAAAGUCAAGUCUUUUAGCU G	1609	3817-3839
AD-571742.1	GUGCCUCCCGUCGUGCGUUG U	1345	3838-3858	ACAACGCACGACGGGAGGCACA A	1610	3836-3858
AD-571743.1	UGCCUCCCGUCGUGCGUUGG U	1346	3839-3859	ACCAACGCACGACGGGAGGCAC A	1611	3837-3859
AD-571744.1	GCCUCCCGUCGUGCGUUGGC U	1347	3840-3860	AGCCAACGCACGACGGGAGGCA C	1612	3838-3860
AD-571745.1	CCUCCCGUCGUGCGUUGGCU U	1348	3841-3861	AAGCCAACGCACGACGGGAGGC A	1613	3839-3861
AD-571746.1	CUCCCGUCGUGCGUUGGCUC U	1349	3842-3862	AGAGCCAACGCACGACGGGAGG C	1614	3840-3862
AD-571747.1	UCCCGUCGUGCGUUGGCUCA U	1350	3843-3863	AUGAGCCAACGCACGACGGGAG G	1615	3841-3863
AD-571748.1	CCCGUCGUGCGUUGGCUCAA U	1351	3844-3864	AUUGAGCCAACGCACGACGGGA G	1616	3842-3864

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_00006 4.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064 .3
AD-571749.1	CCGUCGUGCGUUGGCUCAAU U	1352	3845-3865	AAUUGAGCCAACGCACGACGGG A	1617	3843-3865
AD-571750.1	CGUCGUGCGUUGGCUCA AUG U	1353	3846-3866	ACAUUGAGCCAACGCACGACGG G	1618	3844-3866
AD-571751.1	GUCGUGCGUUGGCUCA AUGA U	1354	3847-3867	AUCAUUGAGCCAACGCACGACG G	1619	3845-3867
AD-571753.2	CGUGCGUUGGCUCA AUGAAC U	1355	3849-3869	AGUUCAUUGAGCCAACGCACGA C	1620	3847-3869
AD-571755.1	UGCGUUGGCUCA AUGAACAG U	1356	3851-3871	ACUGUUCAUUGAGCCAACGCAC G	1621	3849-3871
AD-571756.1	GCGUUGGCUCA AUGAACAGA U	1357	3852-3872	AUCUGUUCAUUGAGCCAACGCA C	1622	3850-3872
AD-571757.1	CGUUGGCUCA AUGAACAGAG U	1358	3853-3873	ACUCUGUUCAUUGAGCCAACGC A	1623	3851-3873
AD-571758.1	GUUGGCUCA AUGAACAGAGA U	1359	3854-3874	AUCUCUGUUCAUUGAGCCAACG C	1624	3852-3874
AD-571759.1	UUGGCUCA AUGAACAGAGAU U	1360	3855-3875	AAUCUCUGUUCAUUGAGCCAAC G	1625	3853-3875
AD-571760.1	UGGCUCA AUGAACAGAGAU U	1361	3856-3876	AUAUCUCUGUUCAUUGAGCCAA C	1626	3854-3876
AD-571761.1	GGCUC A AUGAACAGAGAUAC U	1362	3857-3877	AGUAUCUCUGUUCAUUGAGCCA A	1627	3855-3877
AD-571762.1	GCUC A AUGAACAGAGAUACU U	1363	3858-3878	AAGUAUCUCUGUUCAUUGAGCC A	1628	3856-3878
AD-571763.1	CUC A AUGAACAGAGAUACUA U	1364	3859-3879	AUAGUAUCUCUGUUCAUUGAGC C	1629	3857-3879
AD-571764.1	UCA A AUGAACAGAGAUACUAC U	1365	3860-3880	AGUAGUAUCUCUGUUCAUUGAG C	1630	3858-3880
AD-571765.2	CAAUGAACAGAGAUACUACG U	1366	3861-3881	ACGUAGUAUCUCUGUUCAUUGA G	1631	3859-3881

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_00006 4.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064 .3
AD-571766.2	AAUGAACAGAGAUACUACGGU	1367	3862-3882	ACCGUAGUAUCUCUGUUCAUUGA	1632	3860-3882
AD-571767.2	AUGAACAGAGAUACUACGGU	1368	3863-3883	AACCGUAGUAUCUCUGUUCAUUG	1633	3861-3883
AD-572383.1	GCAGUCAAGGUCUACGCCUAU	1369	4519-4539	AUAGGCGUAGACCUUGACUGCU	1634	4517-4539
AD-572384.1	CAGUCAAGGUCUACGCCUAU	1370	4520-4540	AAUAGGCGUAGACCUUGACUGCU	1635	4518-4540
AD-572385.1	AGUCAAGGUCUACGCCUAU	1371	4521-4541	AAAUAGGCGUAGACCUUGACUGCU	1636	4519-4541
AD-572386.1	GUCAAGGUCUACGCCUAUUA	1372	4522-4542	AUAAUAGGCGUAGACCUUGACUG	1637	4520-4542
AD-572387.4	UCAAGGUCUACGCCUAUUA	1373	4523-4543	AGUAAUAGGCGUAGACCUUGACU	1638	4521-4543
AD-572391.1	GGUCUACGCCUAUUAACAACCU	1374	4527-4547	AGGUUGUAAUAGGCGUAGACCU	1639	4525-4547
AD-572392.1	GUCUACGCCUAUUAACAACCU	1375	4528-4548	AAGGUUGUAAUAGGCGUAGACCU	1640	4526-4548
AD-572393.2	UCUACGCCUAUUAACAACCUG	1376	4529-4549	ACAGGUUGUAAUAGGCGUAGACCU	1641	4527-4549
AD-572394.1	CUACGCCUAUUAACAACCUGG	1377	4530-4550	ACCAGGUUGUAAUAGGCGUAGACCU	1642	4528-4550
AD-572395.1	UACGCCUAUUAACAACCUGGA	1378	4531-4551	AUCCAGGUUGUAAUAGGCGUAGACCU	1643	4529-4551
AD-572396.1	ACGCCUAUUAACAACCUGGAG	1379	4532-4552	ACUCCAGGUUGUAAUAGGCGUAGACCU	1644	4530-4552
AD-572397.1	CGCCUAUUAACAACCUGGAGG	1380	4533-4553	ACCUCCAGGUUGUAAUAGGCGUAGACCU	1645	4531-4553
AD-572495.1	GCUGAGGAGAAUUGCUUCAU	1381	4633-4653	AAUGAAGCAAUUCUCCUCAGCA	1646	4631-4653

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_00006 4.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064 .3
AD-572569.1	GCCAGGAGUGGACUAUGUGU U	1382	4707-4727	AACACAUAGUCCACUCCUGGCU C	1647	4705-4727
AD-572570.1	CCAGGAGUGGACUAUGUGUA U	1383	4708-4728	AUACACAUAGUCCACUCCUGGC U	1648	4706-4728
AD-572571.1	CAGGAGUGGACUAUGUGUAC U	1384	4709-4729	AGUACACAUAGUCCACUCCUGG C	1649	4707-4729
AD-572572.1	AGGAGUGGACUAUGUGUACA U	1385	4710-4730	AUGUACACAUAGUCCACUCCUG G	1650	4708-4730
AD-572573.1	GGAGUGGACUAUGUGUACAA U	1386	4711-4731	AUUGUACACAUAGUCCACUCCU G	1651	4709-4731
AD-572574.1	GAGUGGACUAUGUGUACAAG U	1387	4712-4732	ACUUGUACACAUAGUCCACUCC U	1652	4710-4732
AD-572575.1	AGUGGACUAUGUGUACAAGA U	1388	4713-4733	AUCUUGUACACAUAGUCCACUC C	1653	4711-4733
AD-572576.1	GUGGACUAUGUGUACAAGAC U	1389	4714-4734	AGUCUUGUACACAUAGUCCACU C	1654	4712-4734
AD-572577.1	UGGACUAUGUGUACAAGACC U	1390	4715-4735	AGGUCUUGUACACAUAGUCCAC U	1655	4713-4735
AD-572580.1	ACUAUGUGUACAAGACCCGA U	1391	4718-4738	AUCGGGUCUUGUACACAUAGUC C	1656	4716-4738
AD-572581.1	CUAUGUGUACAAGACCCGAC U	1392	4719-4739	AGUCGGGUCUUGUACACAUAGU C	1657	4717-4739

Таблица 21. Модифицированные смысловые и антисмысловые последовательности дцРНК агентов компонента комплемента С3

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-570137.1	gsusgcugAfaUfAfafgaagaaca uL96	1658	asUfsuguUfcUfUfcuaUfuCfagca csgsa	1923	UCGUGCUGAAUAAGAAGAAC AAA	2188

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-570138.1	usgscugaAfuAfAfGfaagaacaauL96	1659	asUfsuugUfuCfUfucuuAfuUfcagcascsg	1924	CGUGCUGAAUAAGAAGAACA AAC	2189
AD-570139.1	gscsugaaUfaAfGfAfagaacaauL96	1660	asGfsuuuGfuUfCfuucuUfaUfucagcsasc	1925	GUGCUGAAUAAGAAGAACA ACU	2190
AD-570140.1	csusgaauAfaGfAfAfgaacaacuL96	1661	asAfsguuUfgUfUfcuucUfuAfuucagscsa	1926	UGCUGAAUAAGAAGAACA ACUG	2191
AD-570141.1	usgsaauaAfgAfAfGfaacaacugL96	1662	asCfsaguUfuGfUfucuuCfuUfauucasgsc	1927	GCUGAAUAAGAAGAACA AACUGA	2192
AD-570142.1	gsasauaaGfaAfGfAfacaaacugaL96	1663	asUfscagUfuUfGfuucuUfcUfuauucsag	1928	CUGAAUAAGAAGAACA AACUGAC	2193
AD-570143.1	asasuaagAfaGfAfAfaaacugacL96	1664	asGfsucaGfuUfUfguucUfuCfuuaucusca	1929	UGAAUAAGAAGAACA AACUGACG	2194
AD-570144.1	asusaagaAfgAfAfCfaaacugacgL96	1665	asCfsgucAfgUfUfuguuCfuUfcuuaususc	1930	GAAUAAGAAGAACA AACUGACGC	2195
AD-570145.1	usasagaaGfaAfCfAfaacugacgcl96	1666	asGfscguCfaGfUfuuguUfcUfucuuasusu	1931	AAUAAGAAGAACA AACUGACGCA	2196
AD-570146.1	asasgaagAfaCfAfAfacugacgcaL96	1667	asUfsgcgUfcAfGfuugUfuCfuucususu	1932	AUAAGAAGAACA AACUGACGCAG	2197
AD-570147.1	asgsaagaAfcAfAfAfcugacgcagL96	1668	asCfsugcGfuCfAfguuuGfuUfcuucususa	1933	UAAGAAGAACA AACUGACGCAGAGA	2198
AD-570148.1	gsasagaaCfaAfAfCfugacgcagaL96	1669	asUfscugCfgUfCfaguUfgUfucuu csusu	1934	AAGAAGAACA AACUGACGCAGAG	2199
AD-570149.1	asasgaacAfaAfCfUfgacgcagagL96	1670	asCfsucuGfcGfUfcaguUfuGfuucususu	1935	AGAAGAACA AACUGACGCAGAGU	2200
AD-570150.1	asgsaacaAfaCfUfGfacgcagaguL96	1671	asAfscucUfgCfGfucagUfuUfguucusususc	1936	GAAGAACA AACUGACGCAGAGUA	2201
AD-570151.1	gsasacaaAfcUfGfAfcgagaguaL96	1672	asUfsacuCfuGfCfgucaGfuUfuguu csusu	1937	AAGAACA AACUGACGCAGAGUAA	2202
AD-570152.1	asascaaaCfuGfAfCfagaguaaL96	1673	asUfsuacUfcUfGfcgucAfgUfuugususu	1938	AGAACA AACUGACGCAGAGUAAG	2203

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-570153.1	ascsaaacUfgAfCfGfcagaguaaguL96	1674	asCfsuuuCfuCfUfgcguCfaGfuuugususc	1939	GAACAAACUGACGCAGAGUAGA	2204
AD-570154.1	csasaacuGfaCfGfCfagaguaaguL96	1675	asUfscuuAfcUfCfugcgUfcAfguuugsusu	1940	AACAAACUGACGCAGAGUAGA	2205
AD-570155.1	asasacugAfcGfCfAfgaguaagauL96	1676	asAfsucuUfaCfUfcugcGfuCfaguusgsu	1941	ACAAACUGACGCAGAGUAGA	2206
AD-570156.2	asascugaCfGfCfAfgaguaagaucL96	1677	asGfsaucUfuAfcUfcugCfGfCfaguusug	1942	CAAACUGACGCAGAGUAGA	2207
AD-570158.1	csusgacgCfaGfAfGfuaagaucugL96	1678	asCfsagaUfcUfUfacucUfgCfguagsusu	1943	AACUGACGCAGAGUAGA	2208
AD-570159.1	usgsacgcAfgAfGfUfaagaucuggL96	1679	asCfscagAfuCfUfuacuCfuGfcgucasgsu	1944	ACUGACGCAGAGUAGA	2209
AD-570160.1	gsascgcaGfaGfUfAfgaucugggL96	1680	asCfscgaGfaUfCfuacUfcUfgcguCsasg	1945	CUGACGCAGAGUAGA	2210
AD-570161.1	ascsgcagAfgUfAfAfgaucugggaL96	1681	asUfseccAfgAfUfcuuuAfcUfcgucuscasa	1946	UGACGCAGAGUAGA	2211
AD-570611.1	usgsagcaUfgUfCfGfgacaagaaaL96	1682	asUfsuucUfuGfUfccgaCfaUfgcucascasa	1947	UGUGAGCAUGUCGGACAAGA	2212
AD-570612.1	gsasgcauGfuCfGfGfacaagaaaL96	1683	asCfsuuuAfcUfGfuccgAfcAfcugcucasc	1948	GUGAGCAUGUCGGACAAGAA	2213
AD-570613.1	asgscaugUfcGfGfAfcagaagaggL96	1684	asCfscuuUfcUfUfguccGfaCfaugcuscasa	1949	UGAGCAUGUCGGACAAGAAA	2214
AD-570614.1	gscsauguCfGfAfcAfgaaagaggL96	1685	asCfscuuUfuCfUfcugcCfGfAfcaguscusc	1950	GAGCAUGUCGGACAAGAAAG	2215
AD-570615.1	csasugucGfgAfcAfcAfgaaagaggL96	1686	asUfseccUfuUfCfuuguCfcGfcaugscsu	1951	AGCAUGUCGGACAAGAAAGG	2216
AD-570616.1	asusgucgGfaCfAfcAfgaaagaggL96	1687	asAfsuccCfuUfUfcuugUfcCfGfcausgsc	1952	GCAUGUCGGACAAGAAAGGG	2217
AD-570617.1	usgsucggAfcAfcAfgaaagaggL96	1688	asGfsaucCfcUfUfcuuuGfuCfcgacasug	1953	CAUGUCGGACAAGAAAGGGA	2218

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-570618.1	gsuscggaCfaAfGfAfaagggauCuL96	1689	asAfsgauCfcCfUfuucuUfgUfccga csasu	1954	AUGUCGGACAAGAAAGGGGAUCUG	2219
AD-570619.1	uscsggacAfaGfAfAfaagggauCuL96	1690	asCfsagaUfcCfCfuucUfuGfuccg ascsa	1955	UGUCGGACAAGAAAGGGGAUCUGU	2220
AD-570620.3	csgsgacaAfgAfAfAfaagggauCuL96	1691	asAfscagAfuCfCfuuuUfuUfgucc gsasc	1956	GUCGGACAAGAAAGGGGAUCUGUG	2221
AD-570621.2	gsgsacaaGfaAfAfGfggaucugug uL96	1692	asCfsacaGfaUfCfccuuUfcUfuguc csgsa	1957	UCGGACAAGAAAGGGGAUCUGUGU	2222
AD-570622.2	gsascaagAfaAfGfGfgaucugugu uL96	1693	asAfscacAfgAfUfccuUfuCfuugu cscsg	1958	CGGACAAGAAAGGGGAUCUGUGU	2223
AD-570623.4	ascsaagaAfaGfGfGfaucugugug uL96	1694	asCfsacaCfaGfAfuccUfuUfcuug uscsc	1959	GGACAAGAAAGGGGAUCUGUGUG	2224
AD-570624.2	csasagaaAfgGfGfAfucugugug uL96	1695	asCfscacAfcAfGfauccCfuUfucuu gsusc	1960	GACAAGAAAGGGGAUCUGUGUGU	2225
AD-570625.2	asasgaaaGfgGfAfUfcuguguggc uL96	1696	asGfscacCfaCfAfgaucCfcUfuucu usgsu	1961	ACAAGAAAGGGGAUCUGUGUGUG	2226
AD-570626.1	asgsaaagGfgAfUfCfuguguggc uL96	1697	asUfsgccAfcAfCfagauCfcCfuuc ususg	1962	CAAGAAAGGGGAUCUGUGUGUGG	2227
AD-570627.2	gsasaaggGfaUfCfUfguguggcag uL96	1698	asCfsugcCfaCfAfcagaUfcCfuuu csusu	1963	AAGAAAGGGGAUCUGUGUGUGGC	2228
AD-570628.1	asasagggAfuCfUfGfuguggcaga uL96	1699	asUfscugCfcAfCfacagAfuCfccuu uscsc	1964	AGAAAGGGGAUCUGUGUGUGGCA	2229
AD-570629.1	asasgggaUfcUfGfUfguggcagac uL96	1700	asGfsucuGfcCfAfcacaGfaUfccu ususc	1965	GAAAGGGGAUCUGUGUGUGGCAG	2230
AD-570630.1	asgsggauCfuGfUfGfuggcagacc uL96	1701	asGfsgucUfgCfCfacacAfgAfucc ususu	1966	AAAGGGGAUCUGUGUGGCAGACA	2231
AD-1069837.1	gsgsgaucUfgUfGfUfggcagacc uL96	1702	asGfsgguCfuGfCfcacaCfaGfauc csusu	1967	AAGGGGAUCUGUGUGGCAGAC	2232
AD-570707.1	gsasaucCfgAfGfCfcguucucua uL96	1703	asUfsagaGfaAfCfggcuCfGfauuu cscsa	1968	UGGAAAUCCGAGCCGUUCUC	2233

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-570708.1	asasauccGfaGfCfCfGfuucucuac uL96	1704	asGfsuagAfgAfAfcggcUfcGfgauu uscsc	1969	GGAAAUCCGAGCCGUUCUCU ACA	2234
AD-570709.1	asasuccgAfgCfCfGfuucucuaca uL96	1705	asUfsguaGfaGfAfacggCfuCfGgau ususc	1970	GAAAUCCGAGCCGUUCUCUA CAA	2235
AD-570710.1	asusccgaGfcCfGfUfucucuacaa uL96	1706	asUfsuguAfgAfGfaacgGfcUfcgga ususu	1971	AAAUCCGAGCCGUUCUCUAC AAU	2236
AD-570715.1	asgscCGUfcUfCfUfacaauuacc uL96	1707	asGfsguaAfuUfGfuagaGfaAfcggc uscsg	1972	CGAGCCGUUCUCUACAAUUA CCG	2237
AD-570716.1	gscscGUUfcUfCfUfAfaauuaccg uL96	1708	asCfsgguAfaUfUfuguagAfgAfacgg csusc	1973	GAGCCGUUCUCUACAAUUA CGG	2238
AD-570717.2	cscsguucUfcUfAfcfaauuaccgg uL96	1709	asCfscggUfaAfUfuguaGfaGfaacg gscsu	1974	AGCCGUUCUCUACAAUUA GGC	2239
AD-570718.1	csgsuucUfcUfCfAfaauuaccggc uL96	1710	asGfscCGfuAfAfuuguAfgAfgaac gsgsc	1975	GCCGUUCUCUACAAUUA GCA	2240
AD-570719.1	gsusucucUfaCfAfAfuaccggca uL96	1711	asUfsgccGfgUfAfaauUfaGfagaa csgsg	1976	CCGUUCUCUACAAUUA CAG	2241
AD-570720.1	ususcucuAfcAfAfUfuaccggcag uL96	1712	asCfsugcCfcGfUfaauUfUfagaga ascsg	1977	CGUUCUCUACAAUUA AGA	2242
AD-570721.1	uscsucuaCfaAfUfUfaccggcaga uL96	1713	asUfscugCfcGfGfuaauUfgUfagag asasc	1978	GUUCUCUACAAUUA GAA	2243
AD-571285.1	gsgscugaCfcGfCfCfuacgugguc uL96	1714	asGfsaccAfcGfUfagggGfgUfcagc csasg	1979	CUGGCUGACCGCCUACGUGG UCA	2244
AD-571286.1	gscsugacCfcGfCfUfacgugguca uL96	1715	asUfsgacCfaCfGfuaggCfcGfucag cscsa	1980	UGGCUGACCGCCUACGUGGU CAA	2245
AD-571287.1	csusgaccGfcCfUfAfcguggucaa uL96	1716	asUfsugaCfcAfCfGfuagGfcGfguca gscsc	1981	GGCUGACCGCCUACGUGGUC AAG	2246
AD-571288.1	usgsaccGfcUfAfCfGfuggucaag uL96	1717	asCfsuugAfcCfAfcguaGfgCfgguc asgsc	1982	GCUGACCGCCUACGUGGUCA AGG	2247
AD-571289.1	gsasccgcCfuAfCfGfuggucaagg uL96	1718	asCfscuuGfaCfCfacguAfgGfcggu csasg	1983	CUGACCGCCUACGUGGU GUA	2248

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-571290.1	ascscgccUfaCfGfUfggucaagguuL96	1719	asAfsccuUfgAfCfcacgUfaGfgcgguscsa	1984	UGACCGCCUACGUGGUCAAGGUC	2249
AD-571291.1	cscsgccuAfcGfUfGfgucaagguc uL96	1720	asGfsaccUfuGfAfccacGfuAfggcggsusc	1985	GACCGCCUACGUGGUCAAGGUCU	2250
AD-571292.1	csgscuacCfGfUfGfGfucaagguc uL96	1721	asAfsagacCfuUfGfaccacCfGfUfagggsgsu	1986	ACCGCCUACGUGGUCAAGGUCU	2251
AD-571293.1	gscscuacGfuGfGfUfcaaggucuuL96	1722	asAfsagaCfcUfUfgaccAfcGfuaggcsgsg	1987	CCGCCUACGUGGUCAAGGUCUUC	2252
AD-571294.1	cscsuacgUfgGfUfCfaaggucuuL96	1723	asGfsaagAfcCfUfugacCfaCfaguagsgscg	1988	CGCCUACGUGGUCAAGGUCUCU	2253
AD-571295.1	csusacguGfgUfCfAfggucuuL96	1724	asAfsagaGfaCfCfuugaCfcAfcguagsgsc	1989	GCCUACGUGGUCAAGGUCUCU	2254
AD-571296.1	usascgugGfuCfAfAfggucuuL96	1725	asGfsagaAfgAfCfcuugAfcCfacguasgsg	1990	CCUACGUGGUCAAGGUCUUCUUCU	2255
AD-571297.1	ascsguggUfcAfAfGfgucuuL96	1726	asAfsagacAfaGfAfccuuGfaCfcacgusag	1991	CUACGUGGUCAAGGUCUUCUCU	2256
AD-571298.6	csgsugguCfaAfGfGfucuuL96	1727	asGfsagaGfaAfGfaccuUfgAfccacgsusa	1992	UACGUGGUCAAGGUCUUCUCUCU	2257
AD-571299.1	gsusggucAfaGfGfUfcuuL96	1728	asAfsagacAfgAfAfgaccUfuGfaccacsgsu	1993	ACGUGGUCAAGGUCUUCUCUCU	2258
AD-571300.1	usgsgucaAfgGfUfCfuucuuL96	1729	asCfsagaGfaGfAfgaccCfuUfgaccascsg	1994	CGUGGUCAAGGUCUUCUCUCUCUGG	2259
AD-571301.1	gsgsucaaGfgUfCfUfucucucugg uL96	1730	asCfscagAfgAfGfaagaCfcUfugaccsasc	1995	GUGGUCAAGGUCUUCUCUCUCUGGC	2260
AD-571302.1	gsuscaagGfuCfUfUfcucucuggc uL96	1731	asGfsaccaGfaGfAfgaagAfcCfuuga cscsa	1996	UGGUCAAGGUCUUCUCUCUCUGGCU	2261
AD-571303.1	uscsaaggUfcUfUfCfucucuggc uL96	1732	asAfsagccAfgAfGfagaaGfaCfcuug ascsc	1997	GGUCAAGGUCUUCUCUCUCUGGCUG	2262
AD-571304.1	csasagguCfuUfCfUfcucuggcug uL96	1733	asCfsagcCfaGfAfgagaAfgAfcuu gsasc	1998	GUCAAGGUCUUCUCUCUCUGGCUGU	2263

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-571305.1	asasggucUfuCfUfCfucuggcugu uL96	1734	asAfsacgCfcAfGfagagAfaGfaccu usgsa	1999	UCAAGGUCUUCUCUCUGGCU GUC	2264
AD-571306.1	asgsgucuUfcUfCfUfcuggcuguc uL96	1735	asGfsacaGfcCfAfgagaGfaAfgacc ususg	2000	CAAGGUCUUCUCUCUGGCU UCA	2265
AD-571307.1	gsgsucuuCfuCfUfCfuggcuguca uL96	1736	asUfsgacAfgCfCfagagAfgAfgacc csusu	2001	AAGGUCUUCUCUCUGGCU CAA	2266
AD-571308.1	gsuscuucUfcUfCfUfggcugucaa uL96	1737	asUfsugaCfaGfCfcagaGfaGfaaga cscsu	2002	AGGUCUUCUCUCUGGCU AAC	2267
AD-571309.1	uscsuucuCfuCfUfGfgcugucaac uL96	1738	asGfsuugAfcAfGfccagAfgAfgaag ascsc	2003	GGUCUUCUCUCUGGCU ACC	2268
AD-571526.1	usasaagcAfgGfAfGfacuuccuug uL96	1739	asCfsaagGfaAfGfucucCfuGfcuuu asgsu	2004	ACUAAAGCAGGAGACUCCU UGA	2269
AD-571527.1	asasagcaGfgAfGfAfcuuccuuga uL96	1740	asUfscaaGfgAfAfgucuCfcUfgcuu usasg	2005	CUAAAGCAGGAGACUCCU GAA	2270
AD-571528.1	asasgcagGfaGfAfCfuuccuugaa uL96	1741	asUfsucaAfgGfAfgucUfcCfugcu ususa	2006	UAAAGCAGGAGACUCCU AAG	2271
AD-571529.1	asgscaggAfgAfCfUfuccuugaag uL96	1742	asCfsuucAfaGfGfaaguCfuCfcugc ususu	2007	AAAGCAGGAGACUCCU AGC	2272
AD-571530.1	gscsaggaGfaCfUfUfccuugaagc uL96	1743	asGfscuuCfaAfGfgaagUfcUfccug csusu	2008	AAGCAGGAGACUCCU GCC	2273
AD-571531.1	csasggagAfcUfUfCfcuugaagcc uL96	1744	asGfsgcuUfcAfAfgaaGfuCfuccu gscsu	2009	AGCAGGAGACUCCU CCA	2274
AD-571532.1	asgsgagaCfuUfCfCfuugaagcca uL96	1745	asUfsggcUfuCfAfgagaAfgUfcucc usgsc	2010	GCAGGAGACUCCU CAA	2275
AD-571533.1	gsgsagacUfuCfCfUfugaagccaa uL96	1746	asUfsuggCfuUfCfaaggAfaGfucuc csusg	2011	CAGGAGACUCCU AAC	2276
AD-571534.1	gsasgacuUfcCfUfUfgaagccaac uL96	1747	asGfsuugGfcUfUfcaagGfaAfgucu cscsu	2012	AGGAGACUCCU ACU	2277
AD-568955.1	asgsagcgGfgUfAfCfcucucauc uL96	1748	asGfsaugAfaGfAfgguaCfcCfcguc usgsc	2013	GCAGAGCGGGUACCUCU UCC	2278

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-568956.1	gsasgchgGfuAfCfCfuciucauccuL96	1749	asGfsgauGfaAfGfagguAfcCfcgcu csusg	2014	CAGAGCGGGUACCUCUUCAUCCA	2279
AD-568957.1	asgscgggUfaCfCfUfcuicaucca uL96	1750	asUfsggaUfgAfAfgaggUfaCfccgc uscsu	2015	AGAGCGGGUACCUCUUCAUC CAG	2280
AD-568958.1	gscsgggUafCfUfCfuicauccag uL96	1751	asCfsuggAfuGfAfaagGfuAfcccgc uscsc	2016	GAGCGGGUACCUCUUCAUCC AGA	2281
AD-568959.1	csgsgguaCfcUfCfUfcauccaga uL96	1752	asUfscugGfaUfGfaagaGfgUfaccg scsu	2017	AGCGGGUACCUCUUCAUCCA GAC	2282
AD-568960.1	gsgsuaccCfuCfUfUfcauccagac uL96	1753	asGfsucuGfgAfUfgaagAfgGfuacc csgsc	2018	GCGGGUACCUCUUCAUCCAG ACA	2283
AD-568961.1	gsgsuaccUfcUfUfCfauccagaca uL96	1754	asUfsgucUfgGfAfugaaGfaGfguac cscsg	2019	CGGGUACCUCUUCAUCCAGA CAG	2284
AD-568962.1	gsusaccuCfuUfCfAfuccagacag uL96	1755	asCfsuguCfuGfGfaugaAfgAfggua cscsc	2020	GGGUACCUCUUCAUCCAGAC AGA	2285
AD-568963.2	usasccucUfuCfAfUfccagacaga uL96	1756	asUfscugUfcUfGfgaugAfaGfaggu ascsc	2021	GGUACCUCUUCAUCCAGACA GAC	2286
AD-568964.1	ascscucuUfcAfUfCfcagacagac uL96	1757	asGfsucuGfuCfUfggauGfaAfgagg usasc	2022	GUACCUCUUCAUCCAGACAG ACA	2287
AD-568965.1	cscsucuuCfaUfCfCfagacagaca uL96	1758	asUfsgucUfgUfCfuggaUfgAfaag gsusa	2023	UACCUCUUCAUCCAGACAGA CAA	2288
AD-568966.1	csuscuucAfuCfCfAfgacagacaa uL96	1759	asUfsuguCfuGfUfcuggAfuGfaaga gsgsu	2024	ACCUCUUCAUCCAGACAGAC AAG	2289
AD-568967.1	uscuucaUfcCfAfGfacagacaag uL96	1760	asCfsuugUfcUfGfucugGfaUfgaag asgsg	2025	CCUCUUCAUCCAGACAGACA AGA	2290
AD-568968.1	csusucauUfcAfGfAfcagacaaga uL96	1761	asUfscuuGfuCfUfgucuGfgAfugaa gsasg	2026	CUCUUCAUCCAGACAGACAA GAC	2291
AD-568969.1	ususcaucCfaGfAfCfagacaagac uL96	1762	asGfsucuUfgUfCfugucUfgGfauga asgsa	2027	UCUUCAUCCAGACAGACAAG ACC	2292
AD-568970.1	uscсаuccAfgAfCfAfgacaagacc uL96	1763	asGfsgucUfuGfUfcuguCfuGfgaug asasg	2028	CUUCAUCCAGACAGACAAGA CCA	2293

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-568971.1	csasuccaGfaCfAfGfacaagacca uL96	1764	asUfsgguCfuUfGfucugUfcUfggau gsasa	2029	UUCAUCCAGACAGACAAGAC CAU	2294
AD-568972.1	asusccagAfcAfGfAfcaagaccu uL96	1765	asAfsuggUfcUfUfgucuGfuCfugga usgsa	2030	UCAUCCAGACAGACAAGACC AUC	2295
AD-568973.1	uscscagaCfaGfAfCfaagaccu uL96	1766	asGfsaugGfuCfUfugucUfgUfcugg asusg	2031	CAUCCAGACAGACAAGACCA UCU	2296
AD-568974.1	cscsagacAfgAfCfAfagaccu uL96	1767	asAfsgauGfgUfCfuuguCfuGfucug gsasu	2032	AUCCAGACAGACAAGACCAU CUA	2297
AD-568975.1	csasgacaGfaCfAfAfgaccu uL96	1768	asUfsagaUfgGfUfcuugUfcUfgucu gsgsa	2033	UCCAGACAGACAAGACCAUC UAC	2298
AD-568977.1	gsascagaCfaAfGfAfccau uL96	1769	asUfsguaGfaUfGfgucuUfgUfcugu csusg	2034	CAGACAGACAAGACCAUCA CAC	2299
AD-568979.1	csasgacaAfgAfCfCfaucua uL96	1770	asGfsgugUfaGfAfugguCfuUfguc ugsusc	2035	GACAGACAAGACCAUCUACA CCC	2300
AD-1069834.1	asgsacaaGfaCfCfAfucua uL96	1771	asGfsgguGfuAfGfauggUfcUfugu cusgsu	2036	ACAGACAAGACCAUCUACAC CCC	2301
AD-1069835.1	gsascaagAfcCfAfUfcua uL96	1772	asGfsgggUfgUfAfgaugGfuCfuug ucsusg	2037	CAGACAAGACCAUCUACACC CCU	2302
AD-1069836.1	ascsaagaCfcAfUfCfuacacccu uL96	1773	asAfsgggGfuGfUfagauGfgUfcuu guscscu	2038	AGACAAGACCAUCUACACCC CUG	2303
AD-569154.1	gsgscagUfgGfAfAfgaucgagc uL96	1774	asGfscucGfgAfUfcuucCfaCfuggc cscsa	2039	UGGGCCAGUGGAAGAUCCGA GCC	2304
AD-569155.1	gscscaguGfgAfAfGfaucgagcc uL96	1775	asGfsgcuCfgGfAfucuuCfcAfcugg cscsc	2040	GGGCCAGUGGAAGAUCCGAG CCU	2305
AD-569156.1	cscsagugGfaAfGfAfuccgagccu uL96	1776	asAfsggcUfcGfGfaucuUfcCfacug gscsc	2041	GGCCAGUGGAAGAUCCGAGC CUA	2306
AD-569157.1	csasguggAfaGfAfUfccgagccu uL96	1777	asUfsaggCfuCfGfgaucUfuCfcacu gsgsc	2042	GCCAGUGGAAGAUCCGAGCC UAC	2307
AD-569158.1	asgsuggaAfgAfUfCfcgagccu uL96	1778	asGfsuagGfcUfCfpgauCfuUfccac usgsg	2043	CCAGUGGAAGAUCCGAGCCU ACU	2308

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-569159.1	gsusggaagGfaUfCfCfGfagccuacu uL96	1779	asAfsguaGfgCfUfcggaUfcUfucca csusg	2044	CAGUGGAAGAUCGAGCCUA CUA	2309
AD-569160.1	usgsgaagAfuCfCfGfagccuacua uL96	1780	asUfsaguAfgGfCfucggAfuCfuucc ascsu	2045	AGUGGAAGAUCGAGCCUAC UAU	2310
AD-569161.1	gsgsaagaUfcCfGfAfgccuacuau uL96	1781	asAfsuagUfaGfGfGfcucgGfaUfcuuc csasc	2046	GUGGAAGAUCGAGCCUACU AUG	2311
AD-569162.1	gsasagauCfcGfAfGfccuacuauug uL96	1782	asCfsauaGfuAfGfGfcucGfgAfuuu cscsa	2047	UGGAAGAUCGAGCCUACUA UGA	2312
AD-569163.1	asasgaucCfGfAfGfCfcuacuauuga uL96	1783	asUfscauAfgUfAfggcuCfGfaucu uscsc	2048	GGAAGAUCGAGCCUACUAU GAA	2313
AD-569166.1	asusccgaGfcCfUfAfcuaugaaaa uL96	1784	asUfsuuuUfcUfAfcuaugGfcUfcgga uscsc	2049	AGAUCGAGCCUACUAUGAA AAC	2314
AD-569167.1	uscscgagCfcUfAfCfuaugaaaac uL96	1785	asGfsuuuUfcUfAfcuaugGfgCfucgg asusc	2050	GAUCGAGCCUACUAUGAAA ACU	2315
AD-569168.1	cscsgagcCfuAfCfUfaugaaaacu uL96	1786	asAfsguuUfuCfAfuaguAfgGfcucg gsasu	2051	AUCGAGCCUACUAUGAAAA CUC	2316
AD-569169.1	csgsagccUfaCfUfAfcuaugaaaac uL96	1787	asGfsaguUfuUfCfauagUfaGfGfcuc gsgsa	2052	UCCGAGCCUACUAUGAAAAC UCA	2317
AD-569170.1	gsasgccuAfcUfAfUfgaaaacuca uL96	1788	asUfsgagUfuUfUfcuaaGfuAfggcu csgsg	2053	CCGAGCCUACUAUGAAAACU CAC	2318
AD-569171.1	asgscuaCfuAfUfGfaaaacucac uL96	1789	asGfsugaGfuUfUfcuaaAfgUfaggc uscsg	2054	CGAGCCUACUAUGAAAACUC ACC	2319
AD-569172.1	gscscuacUfaUfGfAfaaacucacc uL96	1790	asGfsgugAfgUfUfcuaaUfaGfuagg csusc	2055	GAGCCUACUAUGAAAACUCA CCA	2320
AD-569173.1	cscsuacuAfuGfAfAfaaacucacca uL96	1791	asUfsgguGfaGfUfuuuuAfuAfgua ggscsu	2056	AGCCUACUAUGAAAACUCAC CAC	2321
AD-569174.1	csusacuUfgAfAfAfacucaccac uL96	1792	asGfsuggUfgAfGfuuuuUfcUfagua gsgsc	2057	GCCUACUAUGAAAACUCACC ACA	2322
AD-569175.1	usascuauGfaAfAfAfcucaccaca uL96	1793	asUfsgugGfuGfAfguuuUfcAfuag uasgsg	2058	CCUACUAUGAAAACUCACCA CAG	2323

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-569262.1	cscsuacaGfaGfAfAfauucuacua uL96	1794	asUfsaguAfgAfAfuuucUfcUfguag gscsu	2059	AGCCUACAGAGAAAUUCUAC UAC	2324
AD-569263.1	csusacagAfgAfAfAfauucuacuac uL96	1795	asGfsuagUfaGfAfauuuCfcCfugua gsgsc	2060	GCCUACAGAGAAAUUCUACU ACA	2325
AD-569264.1	usascagaGfaAfAfUfucuacuaca uL96	1796	asUfsguaGfuAfGfaauuUfcUfcugu asgsg	2061	CCUACAGAGAAAUUCUACUA CAU	2326
AD-569265.1	ascagagAfaAfUfUfcuacuacau uL96	1797	asAfsuguAfgUfAfgaauUfuCfucug usag	2062	CUACAGAGAAAUUCUACUAC AUC	2327
AD-569266.1	csasgagaAfaUfUfCfuacuacauc uL96	1798	asGfsaugUfaGfUfagaaUfuUfcucu gsusa	2063	UACAGAGAAAUUCUACUACA UCU	2328
AD-569267.1	asgsagaaAfuUfCfUfacuacau uL96	1799	asAfsgauGfuAfGfuagaAfuUfucuc usgsu	2064	ACAGAGAAAUUCUACUACA CUA	2329
AD-569268.1	gsasgaaaUfuCfUfAfcuacuacua uL96	1800	asUfsagaUfgUfAfguagAfaUfuucu csusg	2065	CAGAGAAAUUCUACUACAUC UAU	2330
AD-569269.1	asgsaaauUfcUfAfCfuacuacua uL96	1801	asAfsuagAfuGfUfaguaGfaAfuuuc uscsu	2066	AGAGAAAUUCUACUACAUCU AUA	2331
AD-569270.1	gsasaauuCfuAfCfUfacuacuaua uL96	1802	asUfsauaGfaUfGfuaguAfgAfauuu csusc	2067	GAGAAAUUCUACUACAUCUA UAA	2332
AD-569271.1	asasauucUfaCfUfAfcuacuauaa uL96	1803	asUfsuauAfgAfUfguagUfaGfaauu uscsu	2068	AGAAAUUCUACUACAUCUAU AAC	2333
AD-569273.1	asusucuaCfuAfCfAfucuauaacg uL96	1804	asCfsguuAfuAfGfauguAfgUfagaa ususu	2069	AAAUUCUACUACAUCUAUAA CGA	2334
AD-569274.1	ususcuacUfaCfAfUfcuauaacga uL96	1805	asUfscguUfaUfAfgaugUfaGfuaga asusu	2070	AAUUCUACUACAUCUAUAAC GAG	2335
AD-569275.1	uscsuacuAfcAfUfCfuauaacgag uL96	1806	asCfsucgUfuAfUfagauGfuAfguag asasu	2071	AUUCUACUACAUCUAUAACG AGA	2336
AD-569276.1	csusacuaCfaUfCfUfauaacgaga uL96	1807	asUfscucGfuUfAfuagaUfgUfagua gsasa	2072	UUCUACUACAUCUAUAACGA GAA	2337
AD-569277.1	usascuacAfuCfUfAfuaacgagaa uL96	1808	asUfsucuCfgUfUfauagAfuGfuagu asgsa	2073	UCUACUACAUCUAUAACGAG AAG	2338

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-569278.1	ascsuacaUfcUfAfUfaacgagaag uL96	1809	asCfsuucUfcGfUfuauaGfaUfguag usag	2074	CUACUACAUCUAUAACGAGA AGG	2339
AD-569279.1	csusacauCfuAfUfAfacgagaagg uL96	1810	asCfscuuCfuCfGfuauaAfgAfugua gsusa	2075	UACUACAUCUAUAACGAGAA GGG	2340
AD-569280.1	usascaucUfaUfAfAfcgagaaggg uL96	1811	asCfscuuUfcUfCfguuaUfaGfaugu asgsu	2076	ACUACAUCUAUAACGAGAAG GGC	2341
AD-569281.1	ascsaucuAfuAfAfCfCgagaagggc uL96	1812	asGfscuuUfuCfUfcguuAfuAfgaug usag	2077	CUACAUCUAUAACGAGAAGG GCC	2342
AD-569282.1	csasucuaUfaAfCfGfagaagggcc uL96	1813	asGfsgccCfuUfCfucguUfaUfagau gsusa	2078	UACAUCUAUAACGAGAAGGG CCU	2343
AD-569506.1	cscsucucCfcUfAfCfcagauccac uL96	1814	asGfsuggAfuCfUfgguaGfgGfagag gsusc	2079	GACCUCUCCCUACCAGAUC ACU	2344
AD-569507.1	csuscuccCfuAfCfCfagaucacu uL96	1815	asAfsugGfaUfCfugguAfgGfgaga gsgsu	2080	ACCUCUCCCUACCAGAUC CUU	2345
AD-569508.1	uscsuccUfaCfCfAfgauccacuu uL96	1816	asAfsaguGfgAfUfcuggUfaGfggag asgsg	2081	CCUCUCCCUACCAGAUC UUC	2346
AD-569509.1	csusccuAfcCfAfGfaucacuuc uL96	1817	asGfsaagUfgGfAfcugGfuAfggga gsasg	2082	CUCUCCCUACCAGAUC UCA	2347
AD-569510.1	uscscuacCfcAfGfAfucaacuca uL96	1818	asUfsgaaGfuGfGfaucuGfgUfaggg asgsa	2083	UCUCCCUACCAGAUC CAC	2348
AD-569511.1	cscscuacCfaGfAfUfccacuucac uL96	1819	asGfsugaAfgUfGfgaucUfgGfuagg gsasg	2084	CUCCCUACCAGAUC ACC	2349
AD-569512.1	cscsuaccAfgAfUfCfcacuucacc uL96	1820	asGfsgugAfaGfUfggauCfuGfguag gsgsa	2085	UCCCUACCAGAUC CCA	2350
AD-569513.1	csusaccaGfaUfCfCfacuucacca uL96	1821	asUfsgguGfaAfGfuggaUfcUfggua gsgsg	2086	CCCUACCAGAUC CAA	2351
AD-569514.1	usasccagAfuCfCfAfcuucaccaa uL96	1822	asUfsuggUfgAfAfguggAfuCfugg uasgsg	2087	CCUACCAGAUC AAG	2352
AD-569515.1	ascscagaUfcCfAfCfuucaccaag uL96	1823	asCfsuugGfuGfAfgugGfaUfcugg usag	2088	CUACCAGAUC AGA	2353

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-569516.1	cscsagauCfcAfCfUfuccaaga uL96	1824	asUfscuuGfgUfGfaaguGfgAfucug gsusa	2089	UACCAGA UCCACUUCACCAA GAC	2354
AD-569517.1	csasgaucCfaCfUfUfccaaagac uL96	1825	asGfsucuUfgGfUfgaagUfgGfaucu gsgsu	2090	ACCAGA UCCACUUCACCAAG ACA	2355
AD-569518.1	asgsauccAfcUfUfCfaccagaca uL96	1826	asUfsgucUfuGfGfugaaGfuGfgauc usgsg	2091	CCAGA UCCACUUCACCAAGA CAC	2356
AD-569519.1	gsasuccaCfuUfCfAfccaagacac uL96	1827	asGfsuguCfuUfGfgugaAfgUfgga ucsusg	2092	CAGA UCCACUUCACCAAGAC ACC	2357
AD-569520.1	asusccacUfuCfAfCfcaagacacc uL96	1828	asGfsgugUfcUfUfggugAfaGfugg auscsu	2093	AGA UCCACUUCACCAAGACA CCC	2358
AD-569565.1	ususugacCfuCfAfUfgguguucg uuL96	1829	asAfsegaAfcAfCfcaugAfgGfucaa asgsg	2094	CCUUG ACCUCAUGGUGUUC GUG	2359
AD-569567.1	usgsaccuCfaUfGfGfuguucguga uL96	1830	asUfscacGfaAfCfaccuUfgAfgguc asasa	2095	UUUG ACCUCAUGGUGUUCGU GAC	2360
AD-570126.1	asgsggcgUfgUfUfCfugcugaa uuL96	1831	asAfsuucAfgCfAfcgaaCfaCfcccc ususg	2096	CAAGGGCGUGUUCGUGCUGA AUA	2361
AD-570127.1	gsgsgcguGfuUfCfGfugcugaau auL96	1832	asUfsauuCfaGfCfacgaAfcAfcgcc csusu	2097	AAGGGCGUGUUCGUGCUGAA UAA	2362
AD-570128.1	gsgscgugUfuCfGfUfgcugaauaa uL96	1833	asUfsuauUfcAfGfcacgAfaCfacgc cscsu	2098	AGGGCGUGUUCGUGCUGAAU AAG	2363
AD-570129.1	gscsguguUfcGfUfGfcugaauaag uL96	1834	asCfsuuaUfuCfAfcacGfaAfcacg cscsc	2099	GGGGCGUGUUCGUGCUGAAUA AGA	2364
AD-570131.1	gsusguucGfuGfCfUfgaauaagaa uL96	1835	asUfsucuUfaUfUfcagcAfcGfaaca csgsc	2100	GCGUGUUCGUGCUGAAUAAG AAG	2365
AD-570135.1	uscsugucUfgAfAfUfaagaagaac uL96	1836	asGfsuucUfuCfUfuauuCfaGfcacg asasc	2101	GUUCGUGCUGAAUAAGAAGA ACA	2366
AD-570136.1	csgsugcuGfaAfUfAfagaagaaca uL96	1837	asUfsguuCfuUfCfuauUfcAfgcac gsasa	2102	UUCGUGCUGAAUAAGAAGAA CAA	2367
AD-571535.1	asgsacuuCfcUfUfGfaagccaacu uL96	1838	asAfsuuGfgCfUfucaaGfgAfaguc uscsc	2103	GGAGACUCCUUGAAGCCAA CUA	2368

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-571536.1	gsascuucCfuUfGfAfgccaacua uL96	1839	asUfsaguUfgGfCfuucaAfgGfaagu csusc	2104	GAGACUCCUUGAAGCCAAC UAC	2369
AD-571537.1	ascsuuccUfuGfAfAfgccaacuac uL96	1840	asGfsuagUfuGfGfcuucAfaGfgaag uscsu	2105	AGACUCCUUGAAGCCAACU ACA	2370
AD-571538.1	csusuccuUfgAfAfGfccaacuaca uL96	1841	asUfsguaGfuUfGfgcuuCfaAfggaa gsusc	2106	GACUCCUUGAAGCCAACUA CAU	2371
AD-571540.1	uscscuugAfaGfCfCfaacuacaug uL96	1842	asCfsaugUfaGfUfuggcUfuCfaagg asasg	2107	CUCCUUGAAGCCAACUACA UGA	2372
AD-571541.1	cscsuugaAfgCfCfAfacuacauga uL96	1843	asUfscauGfuAfGfuuggCfuUfcaag gsasa	2108	UCCUUGAAGCCAACUACA GAA	2373
AD-571542.1	csusugaaGfcCfAfAfcuacaugaa uL96	1844	asUfsucaUfgUfAfguugGfcUfucaa gsgsa	2109	UCCUUGAAGCCAACUACA AAC	2374
AD-571543.1	ususgaagCfcAfAfCfuacaugaac uL96	1845	asGfsuucAfuGfUfaguGfgCfuuca asgsg	2110	CCUUGAAGCCAACUACA ACC	2375
AD-571544.1	usgsaagcCfaAfCfUfacaugaacc uL96	1846	asGfsguuCfaUfGfuaguUfgGfcuuc asasg	2111	CUUGAAGCCAACUACA CCU	2376
AD-571545.1	gsasagccAfaCfUfAfaugaaccu uL96	1847	asAfsnguUfcAfUfaguUfuGfgcu ucsasa	2112	UUGAAGCCAACUACA CUA	2377
AD-571546.1	asasgccAfcUfAfCfaugaaccua uL96	1848	asUfsaggUfuCfAfuguaGfuUfggcu uscsa	2113	UGAAGCCAACUACA UAC	2378
AD-571547.1	asgsccaCfuAfCfAfugaaccuac uL96	1849	asGfsuagGfuUfCfauguAfgUfuggc ususc	2114	GAAGCCAACUACA ACA	2379
AD-571548.1	gscscaacUfaCfAfUfgaaccuaca uL96	1850	asUfsguaGfgUfUfcaugUfaGfuugg csusu	2115	AAGCCAACUACA CAG	2380
AD-571549.1	cscsaacuAfcAfUfGfaaccuacag uL96	1851	asCfsuguAfgGfUfucauGfuAfguu ggscsu	2116	AGCCAACUACA AGA	2381
AD-571550.1	csasacuaCfaUfGfAfacuacaga uL96	1852	asUfscugUfaGfGfuucaUfgUfagu gsgsc	2117	GCCAACUACA GAG	2382
AD-571551.1	asascuacAfuGfAfAfcuacagag uL96	1853	asCfsucuGfuAfGfguucAfuGfuagu usgsg	2118	CCAACUACA AGA	2383

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-571552.1	ascsuacaUfgAfAfCfcuacagaga uL96	1854	asUfscucUfgUfAfgguuCfaUfguag ususg	2119	CAACUACAUGAACCUACAGAG GAU	2384
AD-571553.1	csusacauGfaAfCfCfuacagagau uL96	1855	asAfsucuCfuGfUfagguUfcAfugua gsusu	2120	AACUACAUGAACCUACAGAG AUC	2385
AD-571554.1	usascaugAfaCfCfUfacagagau uL96	1856	asGfsaucUfcUfGfuaggUfuCfaugu asgsu	2121	ACUACAUGAACCUACAGAGA UCC	2386
AD-571555.1	ascsaugaAfcCfUfAfcagagauc uL96	1857	asGfsgauCfuCfUfguagGfuUfcaug usag	2122	CUACAUGAACCUACAGAGAU CCU	2387
AD-571556.1	csasugaaCfcUfAfCfagagauc uL96	1858	asAfsuggUfcUfCfuguaGfgUfuc gsusa	2123	UACAUGAACCUACAGAGAU CUA	2388
AD-571557.1	asusgaacCfuAfCfAfgagauc uL96	1859	asUfsaggAfuCfUfcuguAfgGfu usgsu	2124	ACAUGAACCUACAGAGAU UAC	2389
AD-571558.1	usgsaaccUfaCfAfGfagagauc uL96	1860	asGfsuagGfaUfCfucugUfaGfg asusg	2125	CAUGAACCUACAGAGAU ACA	2390
AD-571559.1	gsasaccuAfcAfGfAfgaaccu uL96	1861	asUfsguaGfgAfUfcucuGfuAfg ucsasu	2126	AUGAACCUACAGAGAU CAC	2391
AD-571560.1	asasccuaCfaGfAfGfauccu uL96	1862	asGfsuguAfgGfAfcucUfgUfagg uuscsa	2127	UGAACCUACAGAGAU ACU	2392
AD-571711.1	gsgsccuAfcUfGfCfagcuaaaag uL96	1863	asCfsuuUfaGfCfugcaGfuAfgggc csasa	2128	UUGGCCUACUGCAGCUAAA AGA	2393
AD-571712.1	gscscuaCfuGfCfAfgcuaaaaga uL96	1864	asUfscuuUfuAfGfcugAfgUfagg cscsa	2129	UGGCCUACUGCAGCUAAA GAC	2394
AD-571713.1	cscscuacUfgCfAfGfcuaaaagac uL96	1865	asGfsucuUfuUfAfgcugCfaGfuagg gscsc	2130	GGCCUACUGCAGCUAAA ACU	2395
AD-571714.1	cscsuacuGfcAfGfCfuuaaaagacu uL96	1866	asAfsugcUfuUfUfagcuGfcAfguag gsgsc	2131	GCCCUACUGCAGCUAAA CUU	2396
AD-571716.1	usascugcAfgCfUfAfaaagacuuu uL96	1867	asAfsaagUfcUfUfuuagCfuGfcagu asgsg	2132	CCUACUGCAGCUAAA UUG	2397
AD-571717.1	ascugcaGfcUfAfAfaagacuuug uL96	1868	asCfsaaaGfuCfUfuuaGfcUfgcag usag	2133	CUACUGCAGCUAAA UGA	2398

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-571718.1	csusgcagCfuAfAfAfgacuuuga uL96	1869	asUfscaaAfgUfCfuuuuAfgCfugca gsusa	2134	UACUGCAGCUAAAAGACUUU GAC	2399
AD-571719.2	usgscagcUfaAfAfAfgacuuugac uL96	1870	asGfsucaAfaGfUfcuuuUfaGfcugc asgsu	2135	ACUGCAGCUAAAAGACUUUG ACU	2400
AD-571720.1	gscsagcuAfaAfAfGfacuuugacu uL96	1871	asAfsugcAfaAfGfucuuUfuAfgcug csasg	2136	CUGCAGCUAAAAGACUUUGA CUU	2401
AD-571721.1	csasgcuAfaAfGfAfcuuugacuu uL96	1872	asAfsaguCfaAfAfgucuUfuUfagcu gscsa	2137	UGCAGCUAAAAGACUUUGAC UUU	2402
AD-571722.1	asgscuaaAfaGfAfcuuugacuuu uL96	1873	asAfsaagUfcAfAfgucUfuUfuagc usgsc	2138	GCAGCUAAAAGACUUUGACU UUG	2403
AD-571723.1	gscsuaaaAfgAfCfUfuugacuuug uL96	1874	asCfsaaaGfuCfAfaaguCfuUfuuag csusg	2139	CAGCUAAAAGACUUUGACUU UGU	2404
AD-571742.1	gsusgccuCfcCfGfUfcgugcguug uL96	1875	asCfsaacGfcAfCfagcGfgAfggca csasa	2140	UUGUGCCUCCCGUCGUGCGU UGG	2405
AD-571743.1	usgscucCfcGfUfCfugcguugg uL96	1876	asCfscaaCfGfAfcgacGfgGfaggc ascsa	2141	UGUGCCUCCCGUCGUGCGUU GGC	2406
AD-571744.1	gscscuccCfGfUfCfugcguuggc uL96	1877	asGfsccaAfcGfCfacgCfGfgagg csasc	2142	GUGCCUCCCGUCGUGCGUUG GCU	2407
AD-571745.1	cscsucceGfuCfGfUfGcguuggcu uL96	1878	asAfsgccAfaCfGfcacgAfcGfggag gscsa	2143	UGCCUCCCGUCGUGCGUUGG CUC	2408
AD-571746.1	csuscccgUfcGfUfGfcguuggcuc uL96	1879	asGfsagcCfaAfCfagcGfaCfggga gsgsc	2144	GCCUCCCGUCGUGCGUUGGC UCA	2409
AD-571747.1	uscsccgUfcGfUfGfcguuggcuca uL96	1880	asUfsgagCfcAfAfcgcaCfGfcggg asgsg	2145	CCUCCCGUCGUGCGUUGGCU CAA	2410
AD-571748.1	cscscgucGfuGfCfGfuuggcucaa uL96	1881	asUfsugaGfcCfAfacgcAfcGfacgg gsasg	2146	CUCCCGUCGUGCGUUGGCUC AAU	2411
AD-571749.1	cscsgucUfgCfGfUfuggcucaau uL96	1882	asAfsuugAfgCfCfaacgCfaCfagc gsgsa	2147	UCCCGUCGUGCGUUGGCUCA AUG	2412
AD-571750.1	csgsucguGfcGfUfUfggcucaaug uL96	1883	asCfsauuGfaGfCfaacGfcAfcgac gsgsg	2148	CCCGUCGUGCGUUGGCUCAA UGA	2413

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-571751.1	gsuscgugCfgUfUfGfgcucaauga uL96	1884	asUfscauUfgAfGfccaacCfGcfacga csgsg	2149	CCGUCGUGCGUUGGCUCAAU GAA	2414
AD-571753.2	csgsugcgUfuGfGfCfucaaugaac uL96	1885	asGfsuucAfuUfGfagccAfaCfGcac gsasc	2150	GUCGUGCGUUGGCUCAAUGA ACA	2415
AD-571755.1	usgscguuGfgCfUfCfaaugaacag uL96	1886	asCfsuguUfcAfUfugagCfcAfacgc ascsg	2151	CGUGCGUUGGCUCAAUGAAC AGA	2416
AD-571756.1	gscsguugGfcUfCfAfaugaacaga uL96	1887	asUfscugUfuCfAfuugaGfcCfaacg csasc	2152	GUGCGUUGGCUCAAUGAACA GAG	2417
AD-571757.1	csgsuuggCfuCfAfAfugaacagag uL96	1888	asCfsucuGfuUfCfauugAfgCfcaac gscsa	2153	UGCGUUGGCUCAAUGAACAG AGA	2418
AD-571758.1	gsusuggcUfcAfAfUfgaacagaga uL96	1889	asUfscucUfgUfUfcauuGfaGfcca csgsc	2154	GCGUUGGCUCAAUGAACAGA GAU	2419
AD-571759.1	ususggcuCfaAfUfGfaacagagau uL96	1890	asAfsucuCfuGfUfucauUfgAfgcca ascsg	2155	CGUUGGCUCAAUGAACAGAG AUA	2420
AD-571760.1	usgsgcucAfaUfGfAfacagagaua uL96	1891	asUfsaucUfcUfGfuucaUfuGfagcc asasc	2156	GUUGGCUCAAUGAACAGAGA UAC	2421
AD-571761.1	gsgscucaAfuGfAfAfcagagauac uL96	1892	asGfsuauCfuCfUfguucAfuUfgagc csasa	2157	UUGGCUCAAUGAACAGAGAU ACU	2422
AD-571762.1	gscsucaaUfgAfAfCfagagauacu uL96	1893	asAfsguaUfcUfCfuguuCfaUfugag cscsa	2158	UGGCUCAAUGAACAGAGAU CUA	2423
AD-571763.1	csuscaauGfaAfCfAfgagauacua uL96	1894	asUfsaguAfuCfUfcuguUfcAfuuga gscsc	2159	GGCUCAAUGAACAGAGAUAC UAC	2424
AD-571764.1	uscсаaugAfaCfAfGfagauacuac uL96	1895	asGfsuagUfaUfCfucugUfuCfauug asgsc	2160	GCUCAAUGAACAGAGAUACU ACG	2425
AD-571765.2	csasaugaAfcAfGfAfgauacuacg uL96	1896	asCfsguaGfuAfUfcucuGfuUfcauu gsasg	2161	CUCAAUGAACAGAGAUACUA CGG	2426
AD-571766.2	asasugaaCfaGfAfGfauacuacgg uL96	1897	asCfscguAfgUfAfucucUfgUfucuu usgsa	2162	UCAAUGAACAGAGAUACUAC GGU	2427
AD-571767.2	asusgaacAfgAfGfAfuacuacgg uL96	1898	asAfsccgUfaGfUfaucuCfuGfuuca ususg	2163	CAAUGAACAGAGAUACUACG GUG	2428

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-572383.1	gscsagucAfaGfGfUfcuacgccua uL96	1899	asUfsaggCfgUfAfgaccUfuGfacug csusc	2164	GAGCAGUCAAGGUCUACGCC UAU	2429
AD-572384.1	csasgucaAfgGfUfCfuacgccuau uL96	1900	asAfsuagGfcGfUfagacCfuUfgacu gscsu	2165	AGCAGUCAAGGUCUACGCCU AUU	2430
AD-572385.1	asgsucaaGfgUfCfUfacgccuauu uL96	1901	asAfsauaGfgCfGfuagaCfcUfugac usgsc	2166	GCAGUCAAGGUCUACGCCUA UUA	2431
AD-572386.1	gsuscaagGfuCfUfAfcgccuauua uL96	1902	asUfsaaUfAfgGfCfuguagAfcCfuuga csusg	2167	CAGUCAAGGUCUACGCCUAU UAC	2432
AD-572387.4	uscsaaggUfcUfAfCfGCCuauuac uL96	1903	asGfsuaaUfaGfGfcguaGfaCfcuug ascsu	2168	AGUCAAGGUCUACGCCUAU ACA	2433
AD-572391.1	gsgsucuaCfGcCfUfauuacaacc uL96	1904	asGfsguuGfuAfAfuaggCfGfUfagac csusu	2169	AAGGUCUACGCCUAUUACA CCU	2434
AD-572392.1	gsuscuacGfcCfUfAfuuacaaccu uL96	1905	asAfsggUfGfUfAfuagGfcGfuaga cscsu	2170	AGGUCUACGCCUAUUACA CUG	2435
AD-572393.2	uscsuacGcCfUfAfuuaacaaccug uL96	1906	asCfsaggUfuGfUfaauaGfgCfuguag ascsc	2171	GGUCUACGCCUAUUACA ACCUGG	2436
AD-572394.1	csusacgcCfuAfUfUfacaaccugg uL96	1907	asCfscagGfuUfGfuauaAfgGfcgua gsasc	2172	GUCUACGCCUAUUACA ACCUGG	2437
AD-572395.1	usasgccUfaUfUfAfaaccugga uL96	1908	asUfscCaGfgUfUfguaaUfaGfgcgu asgsa	2173	UCUACGCCUAUUACA ACCUGG	2438
AD-572396.1	ascsgccUfuUfAfCfaaccuggag uL96	1909	asCfsuccAfgGfUfuguaAfuAfggag usag	2174	CUACGCCUAUUACA ACCUGG	2439
AD-572397.1	csgscCUfuAfCfAfaaccuggagg uL96	1910	asCfscucCfaGfGfuuguAfaUfaggc gsusa	2175	UACGCCUAUUACA ACCUGG	2440
AD-572495.1	gscsugagGfaGfAfAfuugcuuca uuL96	1911	asAfsugaAfgCfAfaauucUfcCfucag csasc	2176	GUGCUGAGGAGAAUUGCUUC AUA	2441
AD-572569.1	gscscaggAfgUfGfGfacaugug uuL96	1912	asAfsacAfuAfGfuccaCfuCfcugg csusc	2177	GAGCCAGGAGUGGACUAUGU GUA	2442
AD-572570.1	cscsaggaGfuGfGfAfcuaugugua uL96	1913	asUfsacaCfaUfAfguccAfcUfccug gscsu	2178	AGCCAGGAGUGGACUAUGU UAC	2443

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-572571.1	csasggagUfgGfAfCfuauguguacuL96	1914	asGfsuacAfcAfUfagucCfaCfuccugsgsc	2179	GCCAGGAGUGGACUAUGUGUACA	2444
AD-572572.1	asgsgaguGfgAfCfUfauguguacuL96	1915	asUfsguaCfaCfAfuaguCfcAfcuccusgsg	2180	CCAGGAGUGGACUAUGUGUACA	2445
AD-572573.1	gsgsagugGfaCfUfAfuguguacaauL96	1916	asUfsuguAfcAfCfauagUfcCfacucscusg	2181	CAGGAGUGGACUAUGUGUACAAG	2446
AD-572574.1	gsasguggAfcUfAfUfguguacaaguL96	1917	asCfsuugUfaCfAfcuaaGfuCfcacuscscu	2182	AGGAGUGGACUAUGUGUACAAGA	2447
AD-572575.1	asgsuggaCfuAfUfGfuguacaaguL96	1918	asUfscuuGfuAfcfacauAfgUfccacuscsc	2183	GGAGUGGACUAUGUGUACAAGAC	2448
AD-572576.1	gsusggacUfaUfGfUfguacaagacuL96	1919	asGfsucuUfgUfAfcacaUfaGfuccacscsc	2184	GAGUGGACUAUGUGUACAAGACC	2449
AD-572577.1	usgsgacuAfuGfUfGfuacaagaccuL96	1920	asGfsgucUfuGfUfacacAfuAfguccascscu	2185	AGUGGACUAUGUGUACAAGAACC	2450
AD-572580.1	ascsuauGfUfAfCfaagaccgacuL96	1921	asUfscggGfuCfUfuguaCfaCfauaguscsc	2186	GGACUAUGUGUACAAGACCCGAC	2451
AD-572581.1	csusauguGfuAfcAfagaccgacuL96	1922	asGfsucgGfgUfCfuuguAfcAfcuaugscsc	2187	GACUAUGUGUACAAGACCCGACU	2452

**Таблица 22. Не модифицированные смысловые и антисмысловые последовательности дцРНК агентов компонента комплемента С3**

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064.3
AD-564723.1	AGAGCGGGUACCUCUUCAUCU	2453	470-490	AGAUGAAGAGGUACCCGCUCU	2714	468-490
AD-564724.1	GAGCGGGUACCUCUUCAUCU	2454	471-491	AGGAUGAAGAGGUACCCGCUCUG	2715	469-491
AD-1069838.1	AGCGGGUACCUCUUCAUCCAU	2455	472-492	AUGGAUGAAGAGGUACCCGCUCU	2716	470-492

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3
AD-564726.1	GCGGGUACCUCUUCAUCCA GU	2456	473-493	ACUGGATGAAGAGGUACCCGC UC	2717	471-493
AD-564727.3	CGGGUACCUCUUCAUCCAG AU	2457	474-494	AUCUGGAUGAAGAGGUACCCG CU	2718	472-494
AD-1069839.1	GGGUACCUCUUCAUCCAGA CU	2458	475-495	AGUCUGGAUGAAGAGGUACCC GC	2719	473-495
AD-1069840.1	GGUACCUCUUCAUCCAGAC AU	2459	476-496	AUGUCUGGAUGAAGAGGUACC CG	2720	474-496
AD-564730.3	GUACCUCUUCAUCCAGACA GU	2460	477-497	ACUGUCTGGAUGAAGAGGUAC CC	2721	475-497
AD-1069841.1	UACCUCUUCAUCCAGACAG AU	2461	478-498	AUCUGUCUGGAUGAAGAGGUA CC	2722	476-498
AD-564732.1	ACCUCUUCAUCCAGACAGA CU	2462	479-499	AGUCUGTCUGGAUGAAGAGGU AC	2723	477-499
AD-1069842.1	CCUCUUCAUCCAGACAGAC AU	2463	480-500	AUGUCUGUCUGGAUGAAGAGG UA	2724	478-500
AD-564734.1	CUCUUCAUCCAGACAGACA AU	2464	481-501	AUUGUCTGUCUGGAUGAAGAG GU	2725	479-501
AD-1069843.1	UCUUCAUCCAGACAGACAA GU	2465	482-502	ACUUGUCUGUCUGGAUGAAGA GG	2726	480-502
AD-564736.1	CUUCAUCCAGACAGACAAG AU	2466	483-503	AUCUUGTCUGUCUGGAUGAAG AG	2727	481-503
AD-1069844.1	UUCAUCCAGACAGACAAGA CU	2467	484-504	AGUCUUGUCUGUCUGGAUGAA GA	2728	482-504
AD-564738.1	UCAUCCAGACAGACAAGAC CU	2468	485-505	AGGUCUTGUCUGUCUGGAUGA AG	2729	483-505
AD-564739.2	CAUCCAGACAGACAAGACC AU	2469	486-506	AUGGUUCTUGUCUGUCUGGAUG AA	2730	484-506
AD-1069845.1	AUCCAGACAGACAAGACCA UU	2470	487-507	AAUGGUCUUGUCUGUCUGGAU GA	2731	485-507

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3
AD-564741.1	UCCAGACAGACAAGACCAU CU	2471	488-508	AGAUGGTCUUGUCUGUCUGGA UG	2732	486-508
AD-1069846.1	CCAGACAGACAAGACCAUC UU	2472	489-509	AAGAUGGUCUUGUCUGUCUGG AU	2733	487-509
AD-1069847.1	CAGACAGACAAGACCAUCU AU	2473	490-510	AUAGAUGGUCUUGUCUGUCUG GA	2734	488-510
AD-564745.3	GACAGACAAGACCAUCUAC AU	2474	492-512	AUGUAGAUGGUCUUGUCUGUC UG	2735	490-512
AD-564747.1	CAGACAAGACCAUCUACAC CU	2475	494-514	AGGUGUAGAUGGUCUUGUCUG UC	2736	492-514
AD-1069850.1	ACAAGACCAUCUACACCCC UU	2476	497-517	AAGGGGTGUAGAUGGUCUUGU CU	2737	495-517
AD-1069851.1	GGCCAGUGGAAGAUCGAG CU	2477	697-717	AGCUCGGAUCUUCCACUGGCC CA	2738	695-717
AD-1069852.1	GCCAGUGGAAGAUCGAGC CU	2478	698-718	AGGCUCGGAUCUUCCACUGGC CC	2739	696-718
AD-1069853.1	CCAGUGGAAGAUCGAGCC UU	2479	699-719	AAGGCUCGGAUCUUCCACUGG CC	2740	697-719
AD-564925.1	CAGUGGAAGAUCGAGCCU AU	2480	700-720	AUAGGCTCGGAUCUUCCACUG GC	2741	698-720
AD-1069854.1	AGUGGAAGAUCGAGCCUA CU	2481	701-721	AGUAGGCUCGGAUCUUCCACU GG	2742	699-721
AD-1069855.1	GUGGAAGAUCGAGCCUAC UU	2482	702-722	AAGUAGGCUCGGAUCUUCCAC UG	2743	700-722
AD-1069856.1	UGGAAGAUCGAGCCUACU AU	2483	703-723	AUAGUAGGCUCGGAUCUUCCA CU	2744	701-723
AD-564929.1	GGAAGAUCGAGCCUACUA UU	2484	704-724	AAUAGUAGGCUCGGAUCUUCC AC	2745	702-724
AD-564930.1	GAAGAUCGAGCCUACUAU GU	2485	705-725	ACAUAGTAGGCUCGGAUCUUC CA	2746	703-725

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064. 3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064. 3
AD-1069857.1	AAGAUCGAGCCUACUAUG AU	2486	706-726	AUCAUAGUAGGCUCGGAUCU CC	2747	704-726
AD-564934.1	AUCCGAGCCUACUAUGAAA AU	2487	709-729	AUUUUCAUAGUAGGCUCGGAU CU	2748	707-729
AD-1069858.1	UCCGAGCCUACUAUGAAAA CU	2488	710-730	AGUUUUCAUAGUAGGCUCGGA UC	2749	708-730
AD-564936.1	CCGAGCCUACUAUGAAAAC UU	2489	711-731	AAGUUUTCAUAGUAGGCUCGG AU	2750	709-731
AD-564937.1	CGAGCCUACUAUGAAAACU CU	2490	712-732	AGAGUUTUCAUAGUAGGCUCG GA	2751	710-732
AD-564938.1	GAGCCUACUAUGAAAACUC AU	2491	713-733	AUGAGUTUUCAUAGUAGGCUC GG	2752	711-733
AD-1069859.1	GCCUACUAUGAAAACUCAC CU	2492	715-735	AGGUGAGUUUUCAUAGUAGGC UC	2753	713-735
AD-564941.1	CCUACUAUGAAAACUCACC AU	2493	716-736	AUGGUGAGUUUUCAUAGUAGG CU	2754	714-736
AD-1069860.1	CUACUAUGAAAACUCACCA CU	2494	717-737	AGUGGUGAGUUUUCAUAGUAG GC	2755	715-737
AD-564943.1	UACUAUGAAAACUCACCAC AU	2495	718-738	AUGUGGTGAGUUUUCAUAGUA GG	2756	716-738
AD-1069861.1	CCUACAGAGAAAUUCUACU AU	2496	805-825	AUAGUAGAAUUUCUCUGUAGG CU	2757	803-825
AD-565031.1	CUACAGAGAAAUUCUACUA CU	2497	806-826	AGUAGUAGAAUUUCUCUGUAG GC	2758	804-826
AD-565032.1	UACAGAGAAAUUCUACUAC AU	2498	807-827	AUGUAGTAGAAUUUCUCUGUA GG	2759	805-827
AD-1069862.1	ACAGAGAAAUUCUACUACA UU	2499	808-828	AAUGUAGUAGAAUUUCUCUGU AG	2760	806-828
AD-565034.1	CAGAGAAAUUCUACUACAU CU	2500	809-829	AGAUGUAGUAGAAUUUCUCUG UA	2761	807-829

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3
AD-565035.1	AGAGAAUUCUACUACAUCUU	2501	810-830	AAGAUGTAGUAGAAUUUCUCUGU	2762	808-830
AD-1069863.1	GAGAAUUCUACUACAUCUAU	2502	811-831	AUAGAUGUAGUAGAAUUUCUCUG	2763	809-831
AD-565037.1	AGAAAUUCUACUACAUCUAUU	2503	812-832	AAUAGATGUAGUAGAAUUUCUCU	2764	810-832
AD-565038.1	GAAAUUCUACUACAUCUAUAU	2504	813-833	AUAUAGAUGUAGUAGAAUUUCUC	2765	811-833
AD-1069864.1	AAAUUCUACUACAUCUAUAU	2505	814-834	AUUAUAGAUGUAGUAGAAUUUCU	2766	812-834
AD-565041.1	AUUCUACUACAUCUAUAACGU	2506	816-836	ACGUUATAGAUGUAGUAGAAUUU	2767	814-836
AD-565042.1	UUCUACUACAUCUAUAACGAU	2507	817-837	AUCGUUAUAGAUGUAGUAGAAUU	2768	815-837
AD-565043.1	UCUACUACAUCUAUAACGAGU	2508	818-838	ACUCGUTAUAGAUGUAGUAGAAU	2769	816-838
AD-565044.1	CUACUACAUCUAUAACGAGAU	2509	819-839	AUCUCGTUUAUAGAUGUAGUAGAA	2770	817-839
AD-1069865.1	UACUACAUCUAUAACGAGAAU	2510	820-840	AUUCUCGUUAUAGAUGUAGUAGA	2771	818-840
AD-1069866.1	ACUACAUCUAUAACGAGAAUGU	2511	821-841	ACUUCUCGUUAUAGAUGUAGUAG	2772	819-841
AD-565047.1	CUACAUCUAUAACGAGAAAGGU	2512	822-842	ACCUUCTCGUUAUAGAUGUAGUA	2773	820-842
AD-1069867.1	UACAUCUAUAACGAGAAAGGGU	2513	823-843	ACCCUUCUCGUUAUAGAUGUAGU	2774	821-843
AD-565049.1	ACAUCUAUAACGAGAAAGGGCU	2514	824-844	AGCCCTCUCGUUAUAGAUGUAG	2775	822-844
AD-565050.1	CAUCUAUAACGAGAAAGGGCCU	2515	825-845	AGGCCCTUCUCGUUAUAGAUGUA	2776	823-845

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064.3
AD-565274.1	CCUCUCCCUACCAGAUCACU	2516	1142-1162	AGUGGATCUGGUAGGGAGAGGUC	2777	1140-1162
AD-565275.1	CUCUCCCUACCAGAUCACUU	2517	1143-1163	AAGUGGAUCUGGUAGGGAGAGGU	2778	1141-1163
AD-1069868.1	UCUCCCUACCAGAUCACUU	2518	1144-1164	AAAGUGGAUCUGGUAGGGAGAGG	2779	1142-1164
AD-1069869.1	CUCCCUACCAGAUCACUUCU	2519	1145-1165	AGAAGUGGAUCUGGUAGGGAGAG	2780	1143-1165
AD-565278.2	UCCCUACCAGAUCACUUCAU	2520	1146-1166	AUGAAGTGGAUUCUGGUAGGGAGA	2781	1144-1166
AD-1069870.1	CCCUACCAGAUCACUUCACU	2521	1147-1167	AGUGAAGUGGAUCUGGUAGGGAG	2782	1145-1167
AD-565280.1	CCUACCAGAUCACUUCACCU	2522	1148-1168	AGGUGAAGUGGAUCUGGUAGGGAGA	2783	1146-1168
AD-565281.3	CUACCAGAUCACUUCACCAU	2523	1149-1169	AUGGUGAAGUGGAUCUGGUAGGG	2784	1147-1169
AD-1069871.1	UACCAGAUCACUUCACCAAU	2524	1150-1170	AUUGGUGAAGUGGAUCUGGUAGGG	2785	1148-1170
AD-565283.1	ACCAGAUCACUUCACCAAGU	2525	1151-1171	ACUUGGTGAAGUGGAUCUGGUAG	2786	1149-1171
AD-1069872.1	CCAGAUCACUUCACCAAGAU	2526	1152-1172	AUCUUGGUGAAGUGGAUCUGGUUA	2787	1150-1172
AD-1069873.1	CAGAUCACUUCACCAAGACU	2527	1153-1173	AGUCUUGGUGAAGUGGAUCUGGU	2788	1151-1173
AD-565286.1	AGAUCACUUCACCAAGACAU	2528	1154-1174	AUGUCUTGGUGAAGUGGAUCUGGG	2789	1152-1174
AD-565287.1	GAUCACUUCACCAAGACACU	2529	1155-1175	AGUGUCTUGGUGAAGUGGAUCUGG	2790	1153-1175
AD-1069874.1	AUCACUUCACCAAGACACCU	2530	1156-1176	AGGUGUCUUGGUGAAGUGGAUCU	2791	1154-1176

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3
AD-1069875.1	UUUGACCUCAUGGUGUUCG UU	2531	1201-1221	AACGAACACCAUGAGGUCAAA GG	2792	1199-1221
AD-565335.1	UGACCUCAUGGUGUUCGUG AU	2532	1203-1223	AUCACGAACACCAUGAGGUCA AA	2793	1201-1223
AD-1069876.1	AGGGCGUGUUCGUGCUGAA UU	2533	1892-1912	AAUUCAGCACGAACACGCCCU UG	2794	1890-1912
AD-565895.1	GGGCGUGUUCGUGCUGAAU AU	2534	1893-1913	AUAUUCAGCACGAACACGCC UU	2795	1891-1913
AD-1069877.1	GGCGUGUUCGUGCUGAAUA AU	2535	1894-1914	AUUAUUCAGCACGAACACGCC CU	2796	1892-1914
AD-565897.1	GCGUGUUCGUGCUGAAUAA GU	2536	1895-1915	ACUUAUTCAGCACGAACACGC CC	2797	1893-1915
AD-565899.1	GUGUUCGUGCUGAAUAAGA AU	2537	1897-1917	AUUCUUAUUCAGCACGAACAC GC	2798	1895-1917
AD-565903.1	UCGUGCUGAAUAAGAAGAA CU	2538	1901-1921	AGUUCUTCUUAUUCAGCACGA AC	2799	1899-1921
AD-565904.3	CGUGCUGAAUAAGAAGAAC AU	2539	1902-1922	AUGUUCTUCUUAUUCAGCACG AA	2800	1900-1922
AD-1069878.1	GUGCUGAAUAAGAAGAACA AU	2540	1903-1923	AUUGUUCUUCUUAUUCAGCAC GA	2801	1901-1923
AD-565906.1	UGCUGAAUAAGAAGAACAA AU	2541	1904-1924	AUUUGUTCUUCUUAUUCAGCA CG	2802	1902-1924
AD-565907.1	GCUGAAUAAGAAGAACAAA CU	2542	1905-1925	AGUUUGTUCUUCUUAUUCAGC AC	2803	1903-1925
AD-1069879.1	CUGAAUAAGAAGAACAAC UU	2543	1906-1926	AAGUUUGUUCUUCUUAUUCAG CA	2804	1904-1926
AD-565909.1	UGAAUAAGAAGAACAACU GU	2544	1907-1927	ACAGUUTGUUCUUCUUAUUCA GC	2805	1905-1927
AD-565910.1	GAAUAAGAAGAACAACUG AU	2545	1908-1928	AUCAGUTUGUUCUUCUUAUUC AG	2806	1906-1928

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3
AD-565911.1	AAUAAGAAGAACAACUGACU	2546	1909-1929	AGUCAGTUUGUUCUUCUUAU CA	2807	1907-1929
AD-1069880.1	AUAAGAAGAACAACUGACGU	2547	1910-1930	ACGUCAGUUUGUUCUUCUUAU UC	2808	1908-1930
AD-565913.1	UAAGAAGAACAACUGACGCU	2548	1911-1931	AGCGUCAGUUUGUUCUUCUUA UU	2809	1909-1931
AD-1069881.1	AAGAAGAACAACUGACGCAU	2549	1912-1932	AUGCGUCAGUUUGUUCUUCU AU	2810	1910-1932
AD-565915.1	AGAAGAACAACUGACGCAU	2550	1913-1933	ACUGCGTCAGUUUGUUCUUCU UA	2811	1911-1933
AD-1069882.1	GAAGAACAACUGACGCAU	2551	1914-1934	AUCUGCGUCAGUUUGUUCUUC UU	2812	1912-1934
AD-1069883.1	AAGAACAACUGACGCAU	2552	1915-1935	ACUCUGCGUCAGUUUGUUCU CU	2813	1913-1935
AD-1069884.1	AGAACAACUGACGCAU	2553	1916-1936	AACUCUGCGUCAGUUUGUUCU UC	2814	1914-1936
AD-565919.1	GAACAACUGACGCAU	2554	1917-1937	AUACUCTGCGUCAGUUUGUUC UU	2815	1915-1937
AD-1069885.1	AACAACUGACGCAU	2555	1918-1938	AUUACUCUGCGUCAGUUUGU CU	2816	1916-1938
AD-565921.1	ACAACUGACGCAU	2556	1919-1939	ACUUACTCUGCGUCAGUUUGU UC	2817	1917-1939
AD-1069886.1	CAAACUGACGCAU	2557	1920-1940	AUCUUACUCUGCGUCAGUUUG UU	2818	1918-1940
AD-565923.1	AAACUGACGCAU	2558	1921-1941	AAUCUUACUCUGCGUCAGUU GU	2819	1919-1941
AD-565924.1	AACUGACGCAU	2559	1922-1942	AGAUCUTACUCUGCGUCAGUU UG	2820	1920-1942
AD-1069887.1	CUGACGCAU	2560	1924-1944	ACAGAUCUUACUCUGCGUCAG UU	2821	1922-1944

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3
AD-565927.1	UGACGCAGAGUAAGAUCUG GU	2561	1925-1945	ACCAGATCUUACUCUGCGUCA GU	2822	1923-1945
AD-565928.1	GACGCAGAGUAAGAUCUGG GU	2562	1926-1946	ACCCAGAUCUUACUCUGCGUC AG	2823	1924-1946
AD-1069888.1	ACGCAGAGUAAGAUCUGGG AU	2563	1927-1947	AUCCCAGAUUCUUACUCUGCGU CA	2824	1925-1947
AD-566379.1	UGAGCAUGUCGGACAAGAA AU	2564	2513-2533	AUUUCUTGUCCGACAUGCUC A CA	2825	2511-2533
AD-566380.1	GAGCAUGUCGGACAAGAAA GU	2565	2514-2534	ACUUUCTUGUCCGACAUGCUC AC	2826	2512-2534
AD-1069889.1	AGCAUGUCGGACAAGAAAG GU	2566	2515-2535	ACCUUUCUUGUCCGACAUGCUC A CA	2827	2513-2535
AD-566382.1	GCAUGUCGGACAAGAAAGG GU	2567	2516-2536	ACCCUUTCUUGUCCGACAUGC UC	2828	2514-2536
AD-566383.2	CAUGUCGGACAAGAAAGGG AU	2568	2517-2537	AUCCCUUTCUUGUCCGACAUGC UC	2829	2515-2537
AD-566384.2	AUGUCGGACAAGAAAGGGA UU	2569	2518-2538	AAUCCCTUUCUUGUCCGACAUC GC	2830	2516-2538
AD-1069890.1	UGUCGGACAAGAAAGGGAU CU	2570	2519-2539	AGAUCCCUUUCUUGUCCGACA UG	2831	2517-2539
AD-1069891.1	GUCGGACAAGAAAGGGAUC UU	2571	2520-2540	AAGAUCUUCUUCUUGUCCGAC AU	2832	2518-2540
AD-1069892.1	UCGGACAAGAAAGGGAUCU GU	2572	2521-2541	ACAGAUCUUCUUCUUGUCCGA CA	2833	2519-2541
AD-566388.2	CGGACAAGAAAGGGAUCUG UU	2573	2522-2542	AACAGATCCCUUUCUUGUCCG AC	2834	2520-2542
AD-566389.1	GGACAAGAAAGGGAUCUGU GU	2574	2523-2543	ACACAGAUCUUCUUCUUGUCC GA	2835	2521-2543
AD-1069893.1	GACAAGAAAGGGAUCUGUG UU	2575	2524-2544	AACACAGAUCUUCUUCUUGUC CG	2836	2522-2544

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3
AD-566391.1	ACAAGAAAGGGAUCUGUGUGU	2576	2525-2545	ACACACAGAUCCCUUUCUUGUCC	2837	2523-2545
AD-1069894.1	CAAGAAAGGGAUCUGUGUGUGU	2577	2526-2546	ACCACACAGAUCCCUUUCUUGUC	2838	2524-2546
AD-566393.1	AAGAAAGGGAUCUGUGUGUGGCU	2578	2527-2547	AGCCACACAGAUCCCUUUCUUGU	2839	2525-2547
AD-566395.1	GAAAGGGAUCUGUGUGUGGCA GU	2579	2529-2549	ACUGCCACACAGAUCCCUUUCUU	2840	2527-2549
AD-1069896.1	AAAGGGAUCUGUGUGGCAGAU	2580	2530-2550	AUCUGCCACACAGAUCCCUUUCU	2841	2528-2550
AD-1069897.1	AAGGGAUCUGUGUGGCAGACU	2581	2531-2551	AGUCUGCCACACAGAUCCCUUUC	2842	2529-2551
AD-1069898.1	AGGGAUCUGUGUGGCAGACCU	2582	2532-2552	AGGUCUGCCACACAGAUCCCUUU	2843	2530-2552
AD-1069899.1	GGGAUCUGUGUGGCAGACCCU	2583	2533-2553	AGGGUCTGCCACACAGAUCCCUU	2844	2531-2553
AD-566475.1	GAAUCCGAGCCGUUCUCUAU	2584	2629-2649	AUAGAGAACGGCUCGGAUUUCA	2845	2627-2649
AD-1069900.1	AAUCCGAGCCGUUCUCUACU	2585	2630-2650	AGUAGAGAACGGCUCGGAUUUC	2846	2628-2650
AD-566477.1	AAUCCGAGCCGUUCUCUACAU	2586	2631-2651	AUGUAGAGAACGGCUCGGAUUUC	2847	2629-2651
AD-1069901.1	AUCCGAGCCGUUCUCUACA AU	2587	2632-2652	AUUGUAGAGAACGGCUCGGAUUU	2848	2630-2652
AD-566483.1	AGCCGUUCUCUACAAUUACCU	2588	2637-2657	AGGUAATUGUAGAGAACGGCUCG	2849	2635-2657
AD-566484.1	GCCGUUCUCUACAAUUACC GU	2589	2638-2658	ACGGUAAUUGUAGAGAACGGCUC	2850	2636-2658
AD-566485.2	CCGUUCUCUACAAUUACCG GU	2590	2639-2659	ACCGGUAAUUGUAGAGAACGGCU	2851	2637-2659

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064.3
AD-566486.1	CGUUCUCUACAAUUACCGGCU	2591	2640-2660	AGCCGGTAAUUGUAGAGAACGC	2852	2638-2660
AD-1069902.1	GUUCUCUACAAUUACCGGCAU	2592	2641-2661	AUGCCGGUAAUUGUAGAGAACGG	2853	2639-2661
AD-1069903.1	UUCUCUACAAUUACCGGCAUGU	2593	2642-2662	ACUGCCGGUAAUUGUAGAGAACG	2854	2640-2662
AD-1069904.1	UCUCUACAAUUACCGGCAGAU	2594	2643-2663	AUCUGCCGGUAAUUGUAGAGAAC	2855	2641-2663
AD-1069905.1	GGCUGACCGCCUACGUGGUCU	2595	3323-3343	AGACCACGUAGGCGGUCAGCCAG	2856	3321-3343
AD-567054.1	GCUGACCGCCUACGUGGUCAU	2596	3324-3344	AUGACCACGUAGGCGGUCAGCCA	2857	3322-3344
AD-1069906.1	CUGACCGCCUACGUGGUCAAU	2597	3325-3345	AUUGACCACGUAGGCGGUCAGCC	2858	3323-3345
AD-1069907.1	UGACCGCCUACGUGGUCAAUGU	2598	3326-3346	ACUUGACCACGUAGGCGGUCAGC	2859	3324-3346
AD-567057.1	GACCGCCUACGUGGUCAAAGGU	2599	3327-3347	ACCUUGACCACGUAGGCGGUCAG	2860	3325-3347
AD-1069908.1	ACCGCCUACGUGGUCAAAGGUU	2600	3328-3348	AACCUUGACCACGUAGGCGGUCAC	2861	3326-3348
AD-567059.1	CCGCCUACGUGGUCAAAGGUCU	2601	3329-3349	AGACCUTGACCACGUAGGCGGUC	2862	3327-3349
AD-567060.1	CGCCUACGUGGUCAAAGGUCUU	2602	3330-3350	AAGACCTUGACCACGUAGGCGGUGU	2863	3328-3350
AD-1069909.1	GCCUACGUGGUCAAAGGUCUUU	2603	3331-3351	AAAGACCUUGACCACGUAGGCGGG	2864	3329-3351
AD-1069910.1	CCUACGUGGUCAAAGGUCUUUCU	2604	3332-3352	AGAAGACCUUGACCACGUAGGCGCG	2865	3330-3352
AD-567063.4	CUACGUGGUCAAAGGUCUUUCU	2605	3333-3353	AAGAAGACCUUGACCACGUAGGCGC	2866	3331-3353

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064.3
AD-1069911.1	UACGUGGUCAAGGUCUUCUCU	2606	3334-3354	AGAGAAGACCUUGACCACGUA GG	2867	3332-3354
AD-567065.1	ACGUGGUCAAGGUCUUCUCU UU	2607	3335-3355	AAGAGAAGACCUUGACCACGU AG	2868	3333-3355
AD-567066.4	CGUGGUCAAGGUCUUCUCUCU CU	2608	3336-3356	AGAGAGAAGACCUUGACCACG UA	2869	3334-3356
AD-1069912.1	GUGGUCAAGGUCUUCUCUCUC UU	2609	3337-3357	AAGAGAGAAGACCUUGACCAC GU	2870	3335-3357
AD-567068.1	UGGUCAAGGUCUUCUCUCUCU GU	2610	3338-3358	ACAGAGAGAAGACCUUGACCA CG	2871	3336-3358
AD-1069913.1	GGUCAAGGUCUUCUCUCUCUG GU	2611	3339-3359	ACCAGAGAGAAGACCUUGACC AC	2872	3337-3359
AD-567070.1	GUCAAGGUCUUCUCUCUCUGG CU	2612	3340-3360	AGCCAGAGAGAAGACCUUGAC CA	2873	3338-3360
AD-1069914.1	UCAAGGUCUUCUCUCUCUGGC UU	2613	3341-3361	AAGCCAGAGAGAAGACCUUGA CC	2874	3339-3361
AD-567072.1	CAAGGUCUUCUCUCUCUGGCU GU	2614	3342-3362	ACAGCCAGAGAGAAGACCUUG AC	2875	3340-3362
AD-1069915.1	AAGGUCUUCUCUCUCUGGCUG UU	2615	3343-3363	AACAGCCAGAGAGAAGACCUU GA	2876	3341-3363
AD-1069916.1	AGGUCUUCUCUCUCUGGCUGU CU	2616	3344-3364	AGACAGCCAGAGAGAAGACCU UG	2877	3342-3364
AD-1069917.1	GGUCUUCUCUCUCUGGCUGUC AU	2617	3345-3365	AUGACAGCCAGAGAGAAGACC UU	2878	3343-3365
AD-567076.1	GUCUUCUCUCUCUGGCUGUCA AU	2618	3346-3366	AUUGACAGCCAGAGAGAAGAC CU	2879	3344-3366
AD-1069918.1	UCUUCUCUCUCUGGCUGUCA CU	2619	3347-3367	AGUUGACAGCCAGAGAGAAGA CC	2880	3345-3367
AD-567294.1	UAAAGCAGGAGACUCCUU GU	2620	3603-3623	ACAAGGAAGUCUCCUGCUUUA GU	2881	3601-3623

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3
AD-1069919.1	AAAGCAGGAGACUCCUUG AU	2621	3604-3624	AUCAAGGAAGUCUCCUGCUUU AG	2882	3602-3624
AD-1069920.1	AAGCAGGAGACUCCUUGA AU	2622	3605-3625	AUUCAAGGAAGUCUCCUGCUU UA	2883	3603-3625
AD-567297.1	AGCAGGAGACUCCUUGAA GU	2623	3606-3626	ACUUCAAGGAAGUCUCCUGCU UU	2884	3604-3626
AD-567300.1	AGGAGACUCCUUGAAGCC AU	2624	3609-3629	AUGGCUTCAAGGAAGUCUCCU GC	2885	3607-3629
AD-567301.1	GGAGACUCCUUGAAGCCA AU	2625	3610-3630	AUUGGCTUCAAGGAAGUCUCC UG	2886	3608-3630
AD-1069922.1	GAGACUCCUUGAAGCCAA CU	2626	3611-3631	AGUUGGCUUCAAGGAAGUCUC CU	2887	3609-3631
AD-1069923.1	AGACUCCUUGAAGCCAAC UU	2627	3612-3632	AAGUUGGCUUCAAGGAAGUCU CC	2888	3610-3632
AD-1069924.1	GACUCCUUGAAGCCAACU AU	2628	3613-3633	AUAGUUGGCUUCAAGGAAGUC UC	2889	3611-3633
AD-567305.1	ACUCCUUGAAGCCAACUA CU	2629	3614-3634	AGUAGUTGGCUUCAAGGAAGU CU	2890	3612-3634
AD-567306.1	CUCCUUGAAGCCAACUAC AU	2630	3615-3635	AUGUAGTUGGCUUCAAGGAAG UC	2891	3613-3635
AD-567308.1	UCCUUGAAGCCAACUACA UG	2631	3617-3637	ACAUGUAGUUGGCUUCAAGGA AG	2892	3615-3637
AD-567309.1	CCUUGAAGCCAACUACAUG AU	2632	3618-3638	AUCAUGTAGUUGGCUUCAAGG AA	2893	3616-3638
AD-1069925.1	CUUGAAGCCAACUACAUGA AU	2633	3619-3639	AUUCAUGUAGUUGGCUUCAAG GA	2894	3617-3639
AD-567311.1	UUGAAGCCAACUACAUGAA CU	2634	3620-3640	AGUUCATGUAGUUGGCUUCAA GG	2895	3618-3640
AD-567312.1	UGAAGCCAACUACAUGAAC CU	2635	3621-3641	AGGUUCAUGUAGUUGGCUUCA AG	2896	3619-3641

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3
AD-1069926.1	GAAGCCAACUACAUGAACC UU	2636	3622-3642	AAGGUUCAUGUAGUUGGCUUC AA	2897	3620-3642
AD-567314.2	AAGCCAACUACAUGAACC AU	2637	3623-3643	AUAGGUTCAUGUAGUUGGCUU CA	2898	3621-3643
AD-567315.6	AGCCAACUACAUGAACC CUA	2638	3624-3644	AGUAGGTUCAUGUAGUUGGCU UC	2899	3622-3644
AD-1069927.1	GCCAACUACAUGAACC UAC	2639	3625-3645	AUGUAGGUUCAUGUAGUUGG CU	2900	3623-3645
AD-1069928.1	CCAACUACAUGAACC UACA	2640	3626-3646	ACUGUAGGUUCAUGUAGUUG GU	2901	3624-3646
AD-567318.2	CAACUACAUGAACC UACAG	2641	3627-3647	AUCUGUAGGUUCAUGUAGU UG	2902	3625-3647
AD-567319.1	AACUACAUGAACC UACAGAG	2642	3628-3648	ACUCUGTAGGUUCAUGUAG UUG	2903	3626-3648
AD-1069929.1	ACUACAUGAACC UACAGAG	2643	3629-3649	AUCUCUGUAGGUUCAUGU AGU	2904	3627-3649
AD-567321.1	CUACAUGAACC UACAGAGAG	2644	3630-3650	AAUCUCTGUAGGUUCAUGU AG	2905	3628-3650
AD-1069930.1	UACAUGAACC UACAGAGAG	2645	3631-3651	AGAUCUCUGUAGGUUCAUG GUA	2906	3629-3651
AD-567323.1	ACAUGAACC UACAGAGAG	2646	3632-3652	AGGAUCTCUGUAGGUUCAUG U	2907	3630-3652
AD-1069931.1	CAUGAACC UACAGAGAG	2647	3633-3653	AAGGAUCUCUGUAGGUUCA UG	2908	3631-3653
AD-567325.1	AUGAACC UACAGAGAG	2648	3634-3654	AUAGGATCUCUGUAGGUUCA U	2909	3632-3654
AD-567326.1	UGAACC UACAGAGAG	2649	3635-3655	AGUAGGAUCUCUGUAGGUUCA U	2910	3633-3655
AD-1069932.1	GAACC UACAGAGAG	2650	3636-3656	AUGUAGGAUCUCUGUAGGUUCA U	2911	3634-3656

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3
AD-1069933.1	AACCUACAGAGAUCUACA CU	2651	3637-3657	AGUGUAGGAUCUCUGUAGGUU CA	2912	3635-3657
AD-567479.1	GGCCCUACUGCAGCUAAAA GU	2652	3807-3827	ACUUUUAGCUGCAGUAGGGCC AA	2913	3805-3827
AD-567480.1	GCCCUACUGCAGCUAAAAG AU	2653	3808-3828	AUCUUUTAGCUGCAGUAGGGC CA	2914	3806-3828
AD-567481.1	CCCUACUGCAGCUAAAAGA CU	2654	3809-3829	AGUCUUTUAGCUGCAGUAGGG CC	2915	3807-3829
AD-567482.1	CCUACUGCAGCUAAAAGAC UU	2655	3810-3830	AAGUCUTUUAGCUGCAGUAGG GC	2916	3808-3830
AD-1069934.1	UACUGCAGCUAAAAGACUU UU	2656	3812-3832	AAAAGUCUUUUAGCUGCAGUA GG	2917	3810-3832
AD-567485.1	ACUGCAGCUAAAAGACUUU GU	2657	3813-3833	ACAAAGTCUUUUAGCUGCAGU AG	2918	3811-3833
AD-1069935.1	CUGCAGCUAAAAGACUUUG AU	2658	3814-3834	AUCAAAAGUCUUUUAGCUGCAG UA	2919	3812-3834
AD-567487.2	UGCAGCUAAAAGACUUUGA CU	2659	3815-3835	AGUCAAAAGUCUUUUAGCUGCA GU	2920	3813-3835
AD-567488.1	GCAGCUAAAAGACUUUGAC UU	2660	3816-3836	AAGUCAAAAGUCUUUUAGCUGC AG	2921	3814-3836
AD-567489.1	CAGCUAAAAGACUUUGACU UU	2661	3817-3837	AAAGUCAAAAGUCUUUUAGCUG CA	2922	3815-3837
AD-1069936.1	AGCUAAAAGACUUUGACUU UU	2662	3818-3838	AAAAGUCAAAAGUCUUUUAGCU GC	2923	3816-3838
AD-567491.1	GCUAAAAGACUUUGACUUU GU	2663	3819-3839	ACAAAGTCAAAGUCUUUUAGC UG	2924	3817-3839
AD-1069937.1	GUGCCUCCCGUCGUGCGUU GU	2664	3838-3858	ACAACGCACGACGGGAGGCAC AA	2925	3836-3858
AD-1069938.1	UGCCUCCCGUCGUGCGUUG GU	2665	3839-3859	ACCAACGCACGACGGGAGGCA CA	2926	3837-3859

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3
AD-1069939.1	GCCUCCCGUCGUGCGUUGGCU	2666	3840-3860	AGCCAACGCACGACGGGAGGCAC	2927	3838-3860
AD-567513.1	CCUCCCGUCGUGCGUUGGCUU	2667	3841-3861	AAGCCAACGCACGACGGGAGGCA	2928	3839-3861
AD-567514.1	CUCCCGUCGUGCGUUGGCU	2668	3842-3862	AGAGCCAACGCACGACGGGAGGC	2929	3840-3862
AD-1069940.1	UCCCGUCGUGCGUUGGCUC	2669	3843-3863	AUGAGCCAACGCACGACGGGAGG	2930	3841-3863
AD-1069941.1	CCCGUCGUGCGUUGGCUCA	2670	3844-3864	AUUGAGCCAACGCACGACGGGAG	2931	3842-3864
AD-1069942.1	CCGUCGUGCGUUGGCUCAAU	2671	3845-3865	AAUUGAGCCAACGCACGACGGGA	2932	3843-3865
AD-567518.1	CGUCGUGCGUUGGCUCAAUGU	2672	3846-3866	ACAUUGAGCCAACGCACGACGGG	2933	3844-3866
AD-1069943.1	GUCGUGCGUUGGCUCAAUGAU	2673	3847-3867	AUCAUUGAGCCAACGCACGACGGG	2934	3845-3867
AD-567521.4	CGUGCGUUGGCUCAAUGAAU	2674	3849-3869	AGUUCATUGAGCCAACGCACGAC	2935	3847-3869
AD-1069944.1	UGCGUUGGCUCAAUGAACA	2675	3851-3871	ACUGUUCAUUGAGCCAACGCA	2936	3849-3871
AD-567524.1	GCGUUGGCUCAAUGAACAGAU	2676	3852-3872	AUCUGUTCAUUGAGCCAACGCAC	2937	3850-3872
AD-567525.1	CGUUGGCUCAAUGAACAGAGU	2677	3853-3873	ACUCUGTUCAUUGAGCCAACGCA	2938	3851-3873
AD-1069945.1	GUUGGCUCAAUGAACAGAGAU	2678	3854-3874	AUCUCUGUUCAUUGAGCCAACGC	2939	3852-3874
AD-567527.1	UUGGCUCAAUGAACAGAGAUU	2679	3855-3875	AAUCUCTGUUCAUUGAGCCAACG	2940	3853-3875
AD-1069946.1	UGGCUCAAUGAACAGAGAUU	2680	3856-3876	AUAUCUCUGUUCAUUGAGCCAAC	2941	3854-3876

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064. 3
AD-567529.1	GGCUCAAUGAACAGAGAUACU	2681	3857-3877	AGUAUCTCUGUUCAUUGAGCCAA	2942	3855-3877
AD-1069947.1	GCUCAAUGAACAGAGAUACUU	2682	3858-3878	AAGUAUCUCUGUUCAUUGAGCCA	2943	3856-3878
AD-567531.1	CUCAAUGAACAGAGAUACUAU	2683	3859-3879	AUAGUATCUCUGUUCAUUGAGCC	2944	3857-3879
AD-567532.1	UCAAUGAACAGAGAUACUACU	2684	3860-3880	AGUAGUAUCUCUGUUCAUUGAGC	2945	3858-3880
AD-567533.1	CAAUGAACAGAGAUACUACGU	2685	3861-3881	ACGUAGTAUCUCUGUUCAUUGAG	2946	3859-3881
AD-1069948.1	AAUGAACAGAGAUACUACGGU	2686	3862-3882	ACCGUAGUAUCUCUGUUCAUUGA	2947	3860-3882
AD-567535.1	AUGAACAGAGAUACUACGGUU	2687	3863-3883	AACCGUAGUAUCUCUGUUCAUUG	2948	3861-3883
AD-568149.1	GAGCAGUCAAGGUCUACGCCU	2688	4517-4537	AGGCGUAGACCUUGACUGCUCCA	2949	4515-4537
AD-568150.1	AGCAGUCAAGGUCUACGCCUU	2689	4518-4538	AAGGCGTAGACCUUGACUGCUC	2950	4516-4538
AD-1069949.1	GCAGUCAAGGUCUACGCCUAU	2690	4519-4539	AUAGGCGUAGACCUUGACUGCUC	2951	4517-4539
AD-1069950.1	CAGUCAAGGUCUACGCCUAUU	2691	4520-4540	AAUAGGCGUAGACCUUGACUGCU	2952	4518-4540
AD-1069951.1	AGUCAAGGUCUACGCCUAUU	2692	4521-4541	AAAUAGGCGUAGACCUUGACUGC	2953	4519-4541
AD-1069952.1	GUCAAGGUCUACGCCUAUU	2693	4522-4542	AUAUAGGCGUAGACCUUGACUG	2954	4520-4542
AD-568155.1	UCAAGGUCUACGCCUAUUACU	2694	4523-4543	AGUAAUAGGCGUAGACCUUGACU	2955	4521-4543
AD-568159.1	GGUCUACGCCUAUUACAACCU	2695	4527-4547	AGGUUGTAAUAGGCGUAGACCUU	2956	4525-4547

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в HM_000064.3
AD-1069953.1	GUCUACGCCUAUUACAACC UU	2696	4528-4548	AAGGUUGUAAUAGGCGUAGAC CU	2957	4526-4548
AD-568161.2	UCUACGCCUAUUACAACCU GU	2697	4529-4549	ACAGGUTGUAAUAGGCGUAGA CC	2958	4527-4549
AD-568162.1	CUACGCCUAUUACAACCUG GU	2698	4530-4550	ACCAGGTUGUAAUAGGCGUAG AC	2959	4528-4550
AD-1069954.1	UACGCCUAUUACAACCUGG AU	2699	4531-4551	AUCCAGGUUGUAAUAGGCGUA GA	2960	4529-4551
AD-1069955.1	ACGCCUAUUACAACCUGGA GU	2700	4532-4552	ACUCCAGGUUGUAAUAGGCGU AG	2961	4530-4552
AD-568165.1	CGCCUAUUACAACCUGGAG GU	2701	4533-4553	ACCUCCAGGUUGUAAUAGGCG UA	2962	4531-4553
AD-1069956.1	GCUGAGGAGAAUUGCUUCA UU	2702	4633-4653	AAUGAAGCAAUUCUCCUCAGC AC	2963	4631-4653
AD-568337.1	GCCAGGAGUGGACUAUGUG UU	2703	4707-4727	AACACATAGUCCACUCCUGGC UC	2964	4705-4727
AD-568338.1	CCAGGAGUGGACUAUGUGU AU	2704	4708-4728	AUACACAUAGUCCACUCCUGG CU	2965	4706-4728
AD-1069957.1	CAGGAGUGGACUAUGUGUA CU	2705	4709-4729	AGUACACAUAGUCCACUCCUG GC	2966	4707-4729
AD-568340.1	AGGAGUGGACUAUGUGUAC AU	2706	4710-4730	AUGUACACAUAGUCCACUCCU GG	2967	4708-4730
AD-1069958.1	GGAGUGGACUAUGUGUACA AU	2707	4711-4731	AUUGUACACAUAGUCCACUCC UG	2968	4709-4731
AD-568342.1	GAGUGGACUAUGUGUACAA GU	2708	4712-4732	ACUUGUACACAUAGUCCACUC CU	2969	4710-4732
AD-568343.4	AGUGGACUAUGUGUACAAG AU	2709	4713-4733	AUCUUGTACACAUAGUCCACU CC	2970	4711-4733
AD-1069959.1	GUGGACUAUGUGUACAAGA CU	2710	4714-4734	AGUCUUGUACACAUAGUCCAC UC	2971	4712-4734

название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ_000064.3
AD-568345.2	UGGACUAUGUGUACAAGACCU	2711	4715-4735	AGGUCUTGUACACAUAAGUCCA CU	2972	4713-4735
AD-568348.1	ACUAUGUGUACAAGACCCG AU	2712	4718-4738	AUCGGGTCUUGUACACAUAAGU CC	2973	4716-4738
AD-1069961.1	CUAUGUGUACAAGACCCGA CU	2713	4719-4739	AGUCGGGUCUUGUACACAUAAG UC	2974	4717-4739

**Таблица 23. Модифицированные смысловые и антисмысловые последовательности дцРНК агентов компонента комплемента С3**

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-564723.1	asgsagcgGfgUfAfCfcucucauc uL96	2975	asGfsauga(Agn)gagguaCfcCfgcuc usgsc	3236	GCAGAGCGGGUACCUCUUC AUCC	3497
AD-564724.1	gsasgchgGfuAfCfCfucucaucc uL96	2976	asGfsgaug(Agn)agagguAfcCfcgcu csusg	3237	CAGAGCGGGUACCUCUUCA UCCA	3498
AD-1069838.1	asgscgggUfaCfCfUfcuucca uL96	2977	asUfsggau(G2p)aagaggUfaCfccgc uscsu	3238	AGAGCGGGUACCUCUUCAU CCAG	3499
AD-564726.1	gscsgggUafCfUfCfuuccag uL96	2978	asCfsugga(Tgn)gaagagGfuAfcccgc susc	3239	GAGCGGGUACCUCUUCAUC CAGA	3500
AD-564727.3	csgsgguaCfcUfCfUfcauccaga uL96	2979	asUfscugg(Agn)ugaagaGfgUfacc gscsu	3240	AGCGGGUACCUCUUCAUCC AGAC	3501
AD-1069839.1	gsgsguacCfuCfUfUfcauccagac uL96	2980	asGfsucug(G2p)augaagAfgGfuacc csgsc	3241	GCGGGUACCUCUUCAUCCA GACA	3502
AD-1069840.1	gsgsuaccUfcUfUfCfauccagaca uL96	2981	asUfsgucu(G2p)gaugaaGfaGfguac cscsg	3242	CGGGUACCUCUUCAUCCAG ACAG	3503
AD-564730.3	gsusaccuCfuUfCfAfuccagacag uL96	2982	asCfsuguc(Tgn)ggaugaAfgAfggua cscsc	3243	GGGUACCUCUUCAUCCAGA CAGA	3504
AD-1069841.1	usasccucUfuCfAfUfccagacaga uL96	2983	asUfscugu(C2p)uggaugAfaGfaggu ascsc	3244	GGUACCUCUUCAUCCAGAC AGAC	3505

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-564732.1	ascscucuUfcAfUfCfcagacagacuL96	2984	asGfsucug(Tgn)cuggauGfaAfgaggusasc	3245	GUACCUCUUCAUCCAGACAGACA	3506
AD-1069842.1	cscsucuUfcAfUfCfcagacagacuL96	2985	asUfsgucu(G2p)ucuggaUfgAfagaggsusa	3246	UACCUCUUCAUCCAGACAGACAA	3507
AD-564734.1	csuscuucAfuCfCfAfgacagacaaL96	2986	asUfsuguc(Tgn)gucuggAfuGfaagagsgsu	3247	ACCUCUUCAUCCAGACAGACAAG	3508
AD-1069843.1	uscuucaUfcCfAfGfacagacaagL96	2987	asCfsuugu(C2p)ugucugGfaUfgaagasgsg	3248	CCUCUUCAUCCAGACAGACAGA	3509
AD-564736.1	csusucacuCfcAfGfAfcagacaagaL96	2988	asUfscuug(Tgn)cugucuGfgAfugaagsasg	3249	CUCUUCAUCCAGACAGACAGACA	3510
AD-1069844.1	ususcaucCfaGfAfCfagacaagacuL96	2989	asGfsucuu(G2p)ucugucUfgGfaugaasgsa	3250	UCUUCAUCCAGACAGACAGACAA	3511
AD-564738.1	uscсаuccAfgAfCfAfgacaagaccL96	2990	asGfsgucu(Tgn)gucuguCfuGfgaugasasg	3251	CUUCAUCCAGACAGACAGACAAG	3512
AD-564739.2	csasuccaGfaCfAfGfacaagaccuL96	2991	asUfsgguc(Tgn)ugucugUfcUfggaugsasa	3252	UUCAUCCAGACAGACAAGACCAU	3513
AD-1069845.1	asusccagAfcAfGfAfcagaccuL96	2992	asAfsuggu(C2p)uugucuGfuCfuggausgsa	3253	UCAUCCAGACAGACAAGACCAUC	3514
AD-564741.1	uscscagaCfaGfAfCfagaccuL96	2993	asGfsaugg(Tgn)cuugucUfgUfcuggasusg	3254	CAUCCAGACAGACAAGACCAUCU	3515
AD-1069846.1	cscsagacAfgAfCfAfgaccuL96	2994	asAfsaugu(G2p)ucuuguCfuGfucuggsasu	3255	AUCCAGACAGACAAGACCAUCUA	3516
AD-1069847.1	csasgacaGfaCfAfAfgaccuL96	2995	asUfsagau(G2p)gucuugUfcUfgucugsgsa	3256	UCCAGACAGACAAGACCAUCUAC	3517
AD-564745.3	gsascagaCfaAfGfAfcaccuL96	2996	asUfsguag(Agn)uggucuUfgUfcugucsusg	3257	CAGACAGACAAGACCAUCUACAC	3518
AD-564747.1	csasgacaAfgAfCfAfcuacaccuL96	2997	asGfsgugu(Agn)gaugguCfuUfgucugsusc	3258	GACAGACAAGACCAUCUACACCC	3519
AD-1069850.1	ascsaagaCfcAfUfCfuacaccuL96	2998	asAfsgggg(Tgn)guagauGfgUfcuuguscsu	3259	AGACAAGACCAUCUACACC	3520

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-1069851.1	gsgscagUfgGfAfAfgaucgagcuL96	2999	asGfscucg(G2p)aucuucCfaCfuggccscsa	3260	UGGGCCAGUGGAAGAUCCGAGCC	3521
AD-1069852.1	gscscaguGfgAfAfGfaucgagccuL96	3000	asGfsgcuc(G2p)gaucuuCfcAfcuggcscsc	3261	GGGCCAGUGGAAGAUCCGAGCCU	3522
AD-1069853.1	cscsagugGfaAfGfAfucgagccuL96	3001	asAfsggcu(C2p)ggauCuUfcCfacuggscsc	3262	GGCCAGUGGAAGAUCCGAGCCUA	3523
AD-564925.1	csasguggAfaGfAfUfccgagccuaL96	3002	asUfsaggc(Tgn)cggaucUfuCfcacugsgsc	3263	GCCAGUGGAAGAUCCGAGCCUAC	3524
AD-1069854.1	asgsuggaAfgAfUfcCfcgagccuacL96	3003	asGfsuagg(C2p)ucggauCfuUfccacusgsg	3264	CCAGUGGAAGAUCCGAGCCUACU	3525
AD-1069855.1	gsusggaaGfaUfcCfcgagccuacuL96	3004	asAfsguag(G2p)cucggaUfcUfuccacsusg	3265	CAGUGGAAGAUCCGAGCCUACUA	3526
AD-1069856.1	usgsaagAfuCfCfGfagccuacuaL96	3005	asUfsagua(G2p)gcucggAfuCfuuccascsu	3266	AGUGGAAGAUCCGAGCCUACUAU	3527
AD-564929.1	gsgsaagaUfcCfGfAfgccuacuauL96	3006	asAfsuagu(Agn)ggcucgGfaUfcuucscasc	3267	GUGGAAGAUCCGAGCCUACUAUG	3528
AD-564930.1	gsasagauCfcGfAfGfccuacuauL96	3007	asCfsauag(Tgn)aggcucGfgAfucuuccscsa	3268	UGGAAGAUCCGAGCCUACUAUGA	3529
AD-1069857.1	asasgaucCfGfAfGfcuacuauL96	3008	asUfscuaa(G2p)uaggcuCfGfaucuuscsc	3269	GGAAGAUCCGAGCCUACUAUGAA	3530
AD-564934.1	asusccgaGfcCfUfAfcuaugaaaaL96	3009	asUfsuuuc(Agn)uaguagGfcUfcggauuscsu	3270	AGAUCCGAGCCUACUAUGAA AAC	3531
AD-1069858.1	uscscgagCfcUfAfCfuaugaaaacL96	3010	asGfsuuuu(C2p)auaguaGfgCfucggasusc	3271	GAUCCGAGCCUACUAUGAA AACU	3532
AD-564936.1	cscsgagcCfuAfCfUfaugaaaacuL96	3011	asAfsuuuu(Tgn)cauaguAfgGfcucggsasu	3272	AUCCGAGCCUACUAUGAAA ACUC	3533
AD-564937.1	csgsagccUfaCfUfAfugaaaacucL96	3012	asGfsaguu(Tgn)ucauagUfaGfgcucgsgsa	3273	UCCGAGCCUACUAUGAAA ACUCA	3534
AD-564938.1	gsasgccuAfcUfAfUfgaaaacucaL96	3013	asUfsgagu(Tgn)uucuaGfuAfggcu csgsg	3274	CCGAGCCUACUAUGAAA ACUCAC	3535

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-1069859.1	gscscuacUfaUfGfAfaaacucaccuL96	3014	asGfsguga(G2p)uuuucaUfaGfuaggcsusc	3275	GAGCCUACUAUGAAAACUCACCA	3536
AD-564941.1	cscsuacuAfuGfAfAfaaacucaccauL96	3015	asUfsggug(Agn)guuuucAfuAfguaggscsu	3276	AGCCUACUAUGAAAACUCACCA	3537
AD-1069860.1	csusacuaUfgAfAfAfacucaccacuL96	3016	asGfsuggu(G2p)aguuuuCfaUfagua gsgsc	3277	GCCUACUAUGAAAACUCACCA	3538
AD-564943.1	usascuauGfaAfAfAfcucaccacauL96	3017	asUfsgugg(Tgn)gaguuuUfcAfuagu asgsg	3278	CCUACUAUGAAAACUCACCACAG	3539
AD-1069861.1	cscsuacaGfaGfAfAfaucucacuL96	3018	asUfsagua(G2p)auuuucUfcUfguaggscsu	3279	AGCCUACAGAGAAAUUCUACUAC	3540
AD-565031.1	csusacagAfgAfAfAfuucucacuL96	3019	asGfsuagu(Agn)gauuuuCfuCfugua gsgsc	3280	GCCUACAGAGAAAUUCUACUACA	3541
AD-565032.1	usascagaGfaAfAfUfucucacuL96	3020	asUfsguag(Tgn)agaauuUfcUfcuguasgsg	3281	CCUACAGAGAAAUUCUACUACA	3542
AD-1069862.1	ascsgagAfaAfUfUfcuacuL96	3021	asAfsugua(G2p)uagaauUfuCfucugusag	3282	CUACAGAGAAAUUCUACUACA	3543
AD-565034.1	csasgagaAfaUfUfCfuacuL96	3022	asGfsaugu(Agn)guagaaUfuUfcucugsa	3283	UACAGAGAAAUUCUACUACUAC	3544
AD-565035.1	asgsagaaAfuUfCfUfacuacuL96	3023	asAfsaugu(Tgn)aguagaAfuUfucuc usgsu	3284	ACAGAGAAAUUCUACUACUACA	3545
AD-1069863.1	gsasgaaaUfuCfUfAfcuacuL96	3024	asUfsagau(G2p)uaguagAfaUfuucucsusg	3285	CAGAGAAAUUCUACUACUACA	3546
AD-565037.1	asgsaaauUfcUfAfCfuacuL96	3025	asAfsuaga(Tgn)guaguaGfaAfuuc uscsu	3286	AGAGAAAUUCUACUACAUCUA	3547
AD-565038.1	gsasaauCfuAfCfUfacuacuL96	3026	asUfsauag(Agn)uguaguAfgAfauuucsuc	3287	GAGAAAUUCUACUACAUCUA	3548
AD-1069864.1	asasauucUfaCfUfAfcuacuL96	3027	asUfsuaua(G2p)auguagUfaGfauuucsu	3288	AGAAAUUCUACUACAUCUA	3549
AD-565041.1	asusucuaCfuAfCfAfcuacuL96	3028	asCfsguuu(Tgn)agauguAfgUfagaa ususu	3289	AAAUUCUACUACAUCUA	3550

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-565042.1	ususcuaCfAfUfcuaaacsuL96	3029	asUfscguu(Agn)uagaugUfaGfuaga asusu	3290	AAUUCUACUACAUCUAUAA CGAG	3551
AD-565043.1	uscsuacuAfcAfUfCfuauaacgag uL96	3030	asCfsucgu(Tgn)auagauGfuAfguag asasu	3291	AUUCUACUACAUCUAUAAC GAGA	3552
AD-565044.1	csusacuaCfaUfCfUfauaacgaga uL96	3031	asUfscucg(Tgn)uauagaUfgUfagua gsasa	3292	UUCUACUACAUCUAUAACG AGAA	3553
AD-1069865.1	usascuaCfAfUfAfuaacgagaa uL96	3032	asUfsucuc(G2p)uuauagAfuGfuagu asgsa	3293	UCUACUACAUCUAUAACGA GAAG	3554
AD-1069866.1	ascsuacaUfcUfAfUfaacgagaag uL96	3033	asCfsuucu(C2p)guuauaGfaUfguag usasg	3294	CUACUACAUCUAUAACGAG AAGG	3555
AD-565047.1	csusacauCfuAfUfAfacgagaagg uL96	3034	asCfscuuc(Tgn)cguuauAfgAfugua gsusa	3295	UACUACAUCUAUAACGAGA AGGG	3556
AD-1069867.1	usascaucUfaUfAfAfcgagaaggg uL96	3035	asCfscuu(C2p)ucguuaUfaGfaugu asgsu	3296	ACUACAUCUAUAACGAGAA GGGC	3557
AD-565049.1	ascsaucUfaUfAfAfcgagaagggc uL96	3036	asGfscuu(C2p)ucguuaUfaGfaugu usasg	3297	CUACAUCUAUAACGAGAAG GGCC	3558
AD-565050.1	csasucuaUfaUfAfcGfagaagggcc uL96	3037	asGfsgccc(Tgn)ucucguUfaUfagaug susa	3298	UACAUCUAUAACGAGAAGG GCCU	3559
AD-565274.1	cscsucucCfcUfAfCfcagauccac uL96	3038	asGfsugga(Tgn)cugguaGfgGfagag gsusc	3299	GACCUCUCCCUACCAGAUC CACU	3560
AD-565275.1	csuscuccCfuAfCfCfagaucacu uL96	3039	asAfsuggg(Agn)ucugguAfgGfgaga gsgsu	3300	ACCUCUCCCUACCAGAUC ACUU	3561
AD-1069868.1	uscsucceUfaCfCfAfgauccacuu uL96	3040	asAfsagug(G2p)aucuggUfaGfggag asgsg	3301	CCUCUCCCUACCAGAUC CAUC	3562
AD-1069869.1	csuscceUfaCfCfAfgauccacuu uL96	3041	asGfsaagu(G2p)gaucugGfuAfggga gsasg	3302	CUCUCCCUACCAGAUC CACU	3563
AD-565278.2	uscscceUfaCfCfAfgauccacuu uL96	3042	asUfsgaag(Tgn)ggaucuGfgUfaggg asgsa	3303	UCUCCCUACCAGAUC CACU	3564
AD-1069870.1	cscscuaCfaGfAfUfccacuucac uL96	3043	asGfsugga(G2p)uggaucUfgGfuagg gsasg	3304	CUCUCCCUACCAGAUC CACU	3565

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-565280.1	cscsuaccAfgAfUfCfcacuucaccuL96	3044	asGfsguga(Agn)guggauCfuGfguag gsgsa	3305	UCCCUACCAGAUCCACUUC ACCA	3566
AD-565281.3	csusaccaGfaUfCfCfacuucaccauL96	3045	asUfsggug(Agn)aguggaUfcUfggua gsgsg	3306	CCCUACCAGAUCCACUUCA CCAA	3567
AD-1069871.1	usasccagAfuCfCfAfcuucaccaauL96	3046	asUfsuggu(G2p)aaguggAfuCfuggu asgsg	3307	CCUACCAGAUCCACUUCAC CAAG	3568
AD-565283.1	ascscagaUfcCfAfCfuucaccaaguL96	3047	asCfsuugg(Tgn)gaagugGfaUfcugg usasg	3308	CUACCAGAUCCACUUCACC AAGA	3569
AD-1069872.1	cscsagauCfcAfCfUfucaccaaga uL96	3048	asUfscuug(G2p)ugaaguGfgAfucug gsusa	3309	UACCAGAUCCACUUCACCA AGAC	3570
AD-1069873.1	csasgaucCfaCfUfUfaccagaagac uL96	3049	asGfsucuu(G2p)gugaagUfgGfaucu gsgsu	3310	ACCAGAUCCACUUCACCAA GACA	3571
AD-565286.1	asgsauccAfcUfUfCfaccagaagaca uL96	3050	asUfsgucu(Tgn)ggugaaGfuGfgauc usgsg	3311	CCAGAUCCACUUCACCAAG ACAC	3572
AD-565287.1	gsasuccaCfuUfCfAfccaagacac uL96	3051	asGfsuguc(Tgn)uggugaAfgUfggau csusg	3312	CAGAUCCACUUCACCAAGA CACC	3573
AD-1069874.1	asusccacUfuCfAfCfcaagacacc uL96	3052	asGfsgugu(C2p)uuggugAfaGfugga uscsu	3313	AGAUCACUUCACCAAGAC ACCC	3574
AD-1069875.1	ususugacCfuCfAfUfgguguucg uuL96	3053	asAfscaa(C2p)accaugAfgGfucaaa ssgsg	3314	CCUUUGACCUCAUGGUGUU CGUG	3575
AD-565335.1	usgsaccuCfaUfGfGfuguucgug auL96	3054	asUfscacg(Agn)acaccaUfgAfgguca sasa	3315	UUUGACCUCAUGGUGUUCG UGAC	3576
AD-1069876.1	asgsggcgUfgUfUfCfugcugaa uuL96	3055	asAfsuua(C2p)cacgaaCfaCfgccu susg	3316	CAAGGGCGUGUUCGUGCUG AAUA	3577
AD-565895.1	gsgsgcguGfuUfCfGfugcugaau auL96	3056	asUfsauuc(Agn)gcacgaAfcAfcgcc susu	3317	AAGGGCGUGUUCGUGCUGA AUAA	3578
AD-1069877.1	gsgscgugUfuCfGfUfgcugaaua auL96	3057	asUfsuau(C2p)agcagAfaCfacgcc scsu	3318	AGGGCGUGUUCGUGCUGAA UAAG	3579
AD-565897.1	gscsguguUfcGfUfGfcugaaua guL96	3058	asCfsuuau(Tgn)cagcacGfaAfcacgc scsc	3319	GGGCGUGUUCGUGCUGAAU AAGA	3580

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-565899.1	gsusguucGfuGfCfUfgaauaagaauL96	3059	asUfsucuu(Agn)uucagcAfcGfaacacsgsc	3320	GCGUGUUCGUGCUGAAUAA GAAG	3581
AD-565903.1	uscsgugcUfgAfAfUfaagaagaacuL96	3060	asGfsuucu(Tgn)cuuauuCfaGfcacgasasc	3321	GUUCGUGCUGAAUAAGAAG AACA	3582
AD-565904.3	csgsugcuGfaAfUfAfagaagaaca uL96	3061	asUfsguuc(Tgn)ucuuauUfcAfgcacgsasa	3322	UUCGUGCUGAAUAAGAAGA ACAA	3583
AD-1069878.1	gsusgcugAfaUfAfAfagaagaaca uL96	3062	asUfsuguu(C2p)uucuuUfuCfagcacsagsa	3323	UCGUGCUGAAUAAGAAGAA CAAA	3584
AD-565906.1	usgscugaAfuAfAfGfaagaacaauL96	3063	asUfsuugu(Tgn)cuucuuAfuUfcagcascsg	3324	CGUGCUGAAUAAGAAGAAC AAAC	3585
AD-565907.1	gscsugaaUfaAfGfAfagaacaacuL96	3064	asGfsuuug(Tgn)ucuucuUfaUfucagcsasc	3325	GUGCUGAAUAAGAAGAACA AACU	3586
AD-1069879.1	csusgaauAfaGfAfAfagaacaacuL96	3065	asAfsuuuu(G2p)uucuuUfuAfuucagscsa	3326	UGCUGAAUAAGAAGAACAAC ACUG	3587
AD-565909.1	usgsaauaAfgAfAfGfaacaacug uL96	3066	asCfsaguu(Tgn)guucuuCfuUfauuc asgsc	3327	GCUGAAUAAGAAGAACAAC CUGA	3588
AD-565910.1	gsasauaaGfaAfGfAfacaacuga uL96	3067	asUfscagu(Tgn)uguucuUfcUfuauucsag	3328	CUGAAUAAGAAGAACAAC UGAC	3589
AD-565911.1	asasuaagAfaGfAfAfacaacugacuL96	3068	asGfsucag(Tgn)uuguucUfuCfuauucsa	3329	UGAAUAAGAAGAACAACU GACG	3590
AD-1069880.1	asusaagaAfgAfAfCfaaacugacg uL96	3069	asCfsguca(G2p)uuuguuCfuUfcuuususc	3330	GAAUAAGAAGAACAACUG ACGC	3591
AD-565913.1	usasagaaGfaAfCfAfaacugacgcuL96	3070	asGfscguc(Agn)guuuguUfcUfucuu asusu	3331	AAUAAGAAGAACAACUGA CGCA	3592
AD-1069881.1	asasgaagAfaCfAfAfacugacgca uL96	3071	asUfsgcgu(C2p)aguugUfuCfuucusasu	3332	AUAAGAAGAACAACUGAC GCAG	3593
AD-565915.1	asgsaagaAfcAfAfAfcugacgcag uL96	3072	asCfsugcg(Tgn)caguuuGfuUfcuuc ususa	3333	UAAGAAGAACAACUGACG CAGA	3594
AD-1069882.1	gsasagaaCfaAfAfCfugacgcaga uL96	3073	asUfscugc(G2p)ucaguuUfgUfucuu csusu	3334	AAGAAGAACAACUGACGC AGAG	3595

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-1069883.1	asasgaacAfaAfCfUfgacgcagaguL96	3074	asCfsucug(C2p)gucaguUfuGfuucuuscsu	3335	AGAAGAACAACUGACGCA GAGU	3596
AD-1069884.1	asgsaacaAfaCfUfGfacgcagaguL96	3075	asAfsucuu(G2p)cgucagUfuUfguucususc	3336	GAAGAACAACUGACGCAG AGUA	3597
AD-565919.1	gsasacaaAfcUfGfAfcgcagagualaL96	3076	asUfsacuc(Tgn)gcgucaGfuUfuguucsu	3337	AAGAACAACUGACGCAGAGUAA	3598
AD-1069885.1	asascaaaCfuGfAfCfGcagagualaL96	3077	asUfsuacu(C2p)ugcgucAfgUfuuguscsu	3338	AGAACAACUGACGCAGAGUAAG	3599
AD-565921.1	ascsaaacUfgAfCfGfcagagualaL96	3078	asCfsuuac(Tgn)cugcguCfaGfuuuugususc	3339	GAACAACUGACGCAGAGUAAGA	3600
AD-1069886.1	csasaacuGfaCfGfCfagagualaL96	3079	asUfscuuu(C2p)ucugcgUfcAfguuugsu	3340	AACAACUGACGCAGAGUAAGAU	3601
AD-565923.1	asasacugAfcGfCfAfgagualaL96	3080	asAfsucuu(Agn)cucugcGfuCfaguuusgsu	3341	ACAACUGACGCAGAGUAA GAUC	3602
AD-565924.1	asascugaCfGfAfGfagualaL96	3081	asGfsaucu(Tgn)acucugCfGfcaguuusug	3342	CAAACUGACGCAGAGUAAG AUCU	3603
AD-1069887.1	csusgacgCfaGfAfGfuaagaucugL96	3082	asCfsagau(C2p)uuacucUfgCfugcagusu	3343	AACUGACGCAGAGUAAGAU CUGG	3604
AD-565927.1	usgsacgcAfgAfGfUfaagaucugL96	3083	asCfscaga(Tgn)cuuacuCfuGfcguca sgsu	3344	ACUGACGCAGAGUAAGAUC UGGG	3605
AD-565928.1	gsascgcaGfaGfUfAfagaucuggL96	3084	asCfscag(Agn)ucuuacUfcUfgcguc sasg	3345	CUGACGCAGAGUAAGAUCU GGA	3606
AD-1069888.1	ascsgcagAfgUfAfAfgaucuggL96	3085	asUfscaca(G2p)aucuuacCfuCfugcgu scsa	3346	UGACGCAGAGUAAGAUCUG GGAC	3607
AD-566379.1	usgsagcaUfgUfCfGfgacaagaaaL96	3086	asUfsuucu(Tgn)guccgaCfaUfgcuca scsa	3347	UGUGAGCAUGUCGGACAAG AAAG	3608
AD-566380.1	gsasgcauGfuCfGfGfacaagaaaL96	3087	asCfsuuuc(Tgn)uguccgAfcAfugcu csasc	3348	GUGAGCAUGUCGGACAAGA AAGG	3609
AD-1069889.1	asgscaugUfcGfGfAfaagaaaL96	3088	asCfscuuu(C2p)uuguccGfaCfaugc uscsa	3349	UGAGCAUGUCGGACAAGAA AGGG	3610

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-566382.1	gscsauguCfgGfAfCfaagaaaggg uL96	3089	asCfscuu(Tgn)cuugucCfgAfcaugc susc	3350	GAGCAUGUCGGACAAGAAA GGGA	3611
AD-566383.2	csasugucGfgAfCfAfagaaagga uL96	3090	asUfscuu(Tgn)ucuuguCfcGfacaug scsu	3351	AGCAUGUCGGACAAGAAAG GGAU	3612
AD-566384.2	asusgucGfAfAfAfgaaagga uuL96	3091	asAfsucc(Tgn)uucuugUfcCfacaug sgsc	3352	GCAUGUCGGACAAGAAAGG GAUC	3613
AD-1069890.1	usgsucggAfcAfAfGfaaaggga cuL96	3092	asGfsaacc(C2p)uuucuGfuCfcgaca susg	3353	CAUGUCGGACAAGAAAGGG AUCU	3614
AD-1069891.1	gsuscggaCfaAfGfAfaagggauc uuL96	3093	asAfsaug(C2p)cuuucuUfgUfccga csasu	3354	AUGUCGGACAAGAAAGGGA UCUG	3615
AD-1069892.1	uscsggacAfaGfAfAfaagggauc guL96	3094	asCfsagau(C2p)ccuucUfuGfuccga scsa	3355	UGUCGGACAAGAAAGGGAU CUGU	3616
AD-566388.2	csgsgacaAfgAfAfAfggggaucug uuL96	3095	asAfsaca(Tgn)ccuuuUfuUfguccg sasc	3356	GUCGGACAAGAAAGGGAUC UGUG	3617
AD-566389.1	gsgsacaaGfaAfAfGfggaucugu guL96	3096	asCfsacag(Agn)uccuuUfuUfugucc sgsa	3357	UCGGACAAGAAAGGGAUCU GUGU	3618
AD-1069893.1	gsascaagAfaAfGfGfgaucugug uuL96	3097	asAfsaca(G2p)auccuUfuUfuuguc scsg	3358	CGGACAAGAAAGGGAUCUG UGUG	3619
AD-566391.1	ascaagaAfaGfGfGfaucugugu guL96	3098	asCfsacac(Agn)gauccUfuUfcuugu scsc	3359	GGACAAGAAAGGGAUCUGU GUGG	3620
AD-1069894.1	csasagaaAfgGfGfAfucugugug guL96	3099	asCfscaca(C2p)agaucCfuUfucug susc	3360	GACAAGAAAGGGAUCUGUG UGGC	3621
AD-566393.1	asasgaaaGfgGfAfUfcugugugg cuL96	3100	asGfscac(Agn)cagaucCfcUfuucu sgsu	3361	ACAAGAAAGGGAUCUGUGU GGCA	3622
AD-566395.1	gsasaaggGfaUfCfUfguguggca guL96	3101	asCfsugcc(Agn)cacagaUfcCfcuuuc susu	3362	AAGAAAGGGAUCUGUGUGG CAGA	3623
AD-1069896.1	asasagggAfuCfUfGfuguggcag auL96	3102	asUfscugc(C2p)acacagAfuCfcuuu scsu	3363	AGAAAGGGAUCUGUGUGGC AGAC	3624
AD-1069897.1	asasgggaUfcUfGfUfguggcaga cuL96	3103	asGfsucug(C2p)cacacaGfaUfccuu susc	3364	GAAAGGGAUCUGUGUGGCA GACC	3625

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-1069898.1	asgsggauCfuGfUfGfuggcagaccuL96	3104	asGfsgucu(G2p)ссасасAfgAfuccu susu	3365	AAAGGGAUCUGUGUGGCAG ACCC	3626
AD-1069899.1	gsgsgaucUfgUfGfUfggcagaccuL96	3105	asGfsgguc(Tgn)gccасаCfaGfaucссu susu	3366	AAGGGAUCUGUGUGGCAGA CCCC	3627
AD-566475.1	gsasaaucCfgAfGfCfсguucucuаuL96	3106	asUfsagag(Agn)асggcuCfgGfauuu cсса	3367	UGGAAAUCCGAGCCGUUCU CUAC	3628
AD-1069900.1	asasauccGfaGfCfCfсguucucuаc uL96	3107	asGfsuаgа(G2p)аасggсUfcGfgаuu usсс	3368	GGAAAUCCGAGCCGUUCUC UACA	3629
AD-566477.1	asasuccgAfgCfCfGfuucucuаcа uL96	3108	asUfsuаgа(Agn)gаасggCfuCfggаu ususс	3369	GAAAUCCGAGCCGUUCUCU ACAA	3630
AD-1069901.1	asusccgaGfcCfGfUfucucuаcаа uL96	3109	asUfsuаgа(G2p)аgаасgGfcUfcggа ususu	3370	AAAUCCGAGCCGUUCUCUA CAAU	3631
AD-566483.1	asgsccguUfcUfCfUfаcааuuacc uL96	3110	asGfsguаа(Tgn)uаgаGfaAfcggс usсsg	3371	CGAGCCGUUCUCUACAAUU ACCG	3632
AD-566484.1	gscscguuCfuCfUfAfcauuaccg uL96	3111	асCfsggаа(Agn)uаgаGfaAfacgg сsusс	3372	GAGCCGUUCUCUACAAUUA CCGG	3633
AD-566485.2	cscsguucUfcUfAfCfauuaccgg uL96	3112	асCfscggа(Agn)аuаgаGfaGfaасg gссsu	3373	AGCCGUUCUCUACAAUUAC CGGC	3634
AD-566486.1	csgsuucuCfuAfCfAfauuaccggc uL96	3113	асGfscgg(Tgn)ааuаgаAfgAfgаас gsgсс	3374	GCCGUUCUCUACAAUUACC GGCA	3635
AD-1069902.1	gsusucucUfaCfAfAfuuaccggca uL96	3114	асUfsgccg(G2p)uааuаgUfaGfаgаа сsgsg	3375	CCGUUCUCUACAAUUACCG GCAG	3636
AD-1069903.1	ususcucuAfcAfAfUfuaccggca guL96	3115	асCfsugcc(G2p)gаааuGfuAfgаgа ассsg	3376	CGUUCUCUACAAUUACCGG CAGA	3637
AD-1069904.1	uscsucuaCfaAfUfUfaccggcаgа uL96	3116	асUfscugс(C2p)ggааuUfgUfаgаg аsас	3377	GUUCUCUACAAUUACCGGC AGAA	3638
AD-1069905.1	gsgscugaCfcGfCfCfuacgugguc uL96	3117	асGfsаcса(C2p)gаggсGfgUfcagcc sasg	3378	CUGGCUGACCGCCUACGUG GUCA	3639
AD-567054.1	gscsugacCfgCfCfUfacgugguca uL96	3118	асUfsgacc(Agn)сgаggCfgGfucаg ссса	3379	UGGCUGACCGCCUACGUGG UCAA	3640

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-1069906.1	csusgaccGfcCfUfAfcguggucaa uL96	3119	asUfsugac(C2p)acguagGfcGfguca gscsc	3380	GGCUGACCGCCUACGUGGU CAAG	3641
AD-1069907.1	usgsaccgCfcUfAfCfuggucaaag uL96	3120	asCfsuuga(C2p)cacguaGfgCfguca sgsc	3381	GCUGACCGCCUACGUGGUC AAGG	3642
AD-567057.1	gsasccgcCfuAfCfGfuggucaaagg uL96	3121	asCfscuug(Agn)ccacguAfgGfcggu csasg	3382	CUGACCGCCUACGUGGUCA AGGU	3643
AD-1069908.1	ascscgccUfaCfGfUfggucaaaggu uL96	3122	asAfscuu(G2p)accacgUfaGfgegg uscsa	3383	UGACCGCCUACGUGGUCAA GGUC	3644
AD-567059.1	cscsgccuAfcGfUfGfgucaagguc uL96	3123	asGfsaccu(Tgn)gaccacGfuAfggcgg susc	3384	GACCGCCUACGUGGUCAAG GUCU	3645
AD-567060.1	csgsccuaCfGfUfGfGfuaaggucu uL96	3124	asAfsagacc(Tgn)ugaccaCfGfaggcg sgsu	3385	ACCGCCUACGUGGUCAAGG UCUU	3646
AD-1069909.1	gscscuacGfuGfGfUfcaaggucu uuL96	3125	asAfsagac(C2p)uugaccAfcGfuaggc sgsg	3386	CCGCCUACGUGGUCAAGGU CUUC	3647
AD-1069910.1	cscsuacgUfgGfUfCfaaggucuuc uL96	3126	asGfsaaga(C2p)cuugacCfaCfuaagg scsg	3387	CGCCUACGUGGUCAAGGUC UUCU	3648
AD-567063.4	csusacguGfgUfCfAfaggucuuc uuL96	3127	asAfsagaag(Agn)ccuugaCfcAfcgua gsgsc	3388	GCCUACGUGGUCAAGGUCU UCUC	3649
AD-1069911.1	usascgugGfuCfAfAfggucuucu cuL96	3128	asGfsagaa(G2p)accuugAfcCfacgua sgsg	3389	CCUACGUGGUCAAGGUCUU CUCU	3650
AD-567065.1	ascsguggUfcAfAfGfgucuucuc uuL96	3129	asAfsagaa(Agn)gaccuuGfaCfcacgu sasg	3390	CUACGUGGUCAAGGUCUUC UCUC	3651
AD-567066.4	csgsugguCfaAfGfGfucucuucu cuL96	3130	asGfsagag(Agn)agaccUfgAfccacg susa	3391	UACGUGGUCAAGGUCUUCU CUCU	3652
AD-1069912.1	gsusggucAfaGfGfUfcuucucuc uuL96	3131	asAfsagaa(G2p)aagaccUfuGfaccac sgsu	3392	ACGUGGUCAAGGUCUUCUC UCUG	3653
AD-567068.1	usgsgucaAfgGfUfCfuucucu guL96	3132	asCfsagag(Agn)gaagacCfuUfgacca scsg	3393	CGUGGUCAAGGUCUUCUCU CUGG	3654
AD-1069913.1	gsgsucaaGfgUfCfUfucucucug guL96	3133	asCfscaga(G2p)agaagaCfUfugacc sasc	3394	GUGGUCAAGGUCUUCUCUC UGGC	3655

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-567070.1	gsuscaagGfuCfUfUfcucucuggcuL96	3134	asGfscag(Agn)gagaagAfcCfuugacscsa	3395	UGGUCAAGGUCUUCUCUCUGGCU	3656
AD-1069914.1	uscsaaggUfcUfUfCfucucuggcuL96	3135	asAfsagcca(G2p)agagaaGfaCfcuugascsc	3396	GGUCAAGGUCUUCUCUCUGGCUG	3657
AD-567072.1	csasagguCfuUfCfUfcucugggcuL96	3136	asCfsagcc(Agn)gagagaAfgAfcuu gsasc	3397	GUCAAGGUCUUCUCUCUGGCUGU	3658
AD-1069915.1	asasggucUfuCfUfCfucugggcuL96	3137	asAfsagc(C2p)agagagAfaGfaccuusgsa	3398	UCAAGGUCUUCUCUCUGGCUGUC	3659
AD-1069916.1	asgsgucUfcUfCfUfcuggcugcuL96	3138	asGfsacag(C2p)cagagaGfaAfgaccusug	3399	CAAGGUCUUCUCUCUGGCUGUCA	3660
AD-1069917.1	gsgsucuuCfuCfUfCfuggcugcuL96	3139	asUfsgaca(G2p)ccagagAfgAfgaccsusu	3400	AAGGUCUUCUCUCUGGCUGUCA	3661
AD-567076.1	gsuscuucUfcUfCfUfggcugcuL96	3140	asUfsugac(Agn)gccagaGfaGfaagacscsu	3401	AGGUCUUCUCUCUGGCUGUCAAC	3662
AD-1069918.1	uscsuucCfuCfUfGfgcugcuL96	3141	asGfsuuga(C2p)agccagAfgAfgaagascsc	3402	GGUCUUCUCUCUGGCUGUCAACC	3663
AD-567294.1	usasaagcAfgGfAfGfacuuccuL96	3142	asCfsaagg(Agn)agucucCfuGfcuuasgsu	3403	ACUAAAGCAGGAGACUUCCUUGA	3664
AD-1069919.1	asasagcaGfgAfGfAfcuuccuL96	3143	asUfscaag(G2p)aagucCfcUfgcuusag	3404	CUAAAGCAGGAGACUUCCUUGAA	3665
AD-1069920.1	asasgcagGfaGfAfCfuuccuL96	3144	asUfsuca(G2p)gaagucUfcCfugcuususa	3405	UAAAGCAGGAGACUUCCUUGAAG	3666
AD-567297.1	asgscaggAfgAfCfUfuccuL96	3145	asCfsuuc(Agn)ggaaguCfuCfcugcususu	3406	AAAGCAGGAGACUUCCUUGAAGC	3667
AD-567300.1	asgsgagaCfuUfCfCfuugaagcuL96	3146	asUfsggc(Tgn)caaggaAfgUfcuccusgsc	3407	GCAGGAGACUUCCUUGAAGCCA	3668
AD-567301.1	gsgsagacUfuCfCfUfugaagcuL96	3147	asUfsuggc(Tgn)ucaaggAfaGfucuccsusg	3408	CAGGAGACUUCCUUGAAGCCAAC	3669
AD-1069922.1	gsasgacuUfcCfUfUfugaagcuL96	3148	asGfsuugg(C2p)uucagGfaAfgucucscsu	3409	AGGAGACUUCCUUGAAGCCAACU	3670

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-1069923.1	asgsacuuCfcUfUfGfaagccaacuL96	3149	asAfsaguug(G2p)cuucaGfgAfagucusc	3410	GGAGACUCCUUGAAGCCAACUA	3671
AD-1069924.1	gsascuucCfuUfGfAfagccaacuaL96	3150	asUfsaguu(G2p)gcuucaAfgGfaagusc	3411	GAGACUCCUUGAAGCCAACUAC	3672
AD-567305.1	ascsuuccUfuGfAfAfgccaacuacL96	3151	asGfsuagu(Tgn)ggcuucAfaGfgaagusc	3412	AGACUCCUUGAAGCCAACUACA	3673
AD-567306.1	csusuccuUfgAfAfGfccaacuacaL96	3152	asUfsaguag(Tgn)uggcuuCfaAfggaagusc	3413	GACUCCUUGAAGCCAACUACA	3674
AD-567308.1	uscscuugAfaGfCfCfaacuacaugL96	3153	asCfsaugu(Agn)guuggcUfuCfaaggasag	3414	CUCCUUGAAGCCAACUACUGA	3675
AD-567309.1	cscsuugaAfgCfCfAfacuacaugaL96	3154	asUfscaug(Tgn)aguuggCfuUfcaaggsasa	3415	UCCUUGAAGCCAACUACAUGAA	3676
AD-1069925.1	csusugaaGfcCfAfAfcuacaugaaL96	3155	asUfsucau(G2p)uaguugGfcUfucaagsgsa	3416	UCCUUGAAGCCAACUACAUGAAC	3677
AD-567311.1	ususgaagCfcAfAfCfuacaugaacL96	3156	asGfsuuca(Tgn)guaguGfgCfuucaasgsg	3417	CCUUGAAGCCAACUACAUGAAC	3678
AD-567312.1	usgsaagcCfaAfCfUfacaugaaccL96	3157	asGfsguuc(Agn)uguaguUfgGfcuucasag	3418	CUUGAAGCCAACUACAUGAACCU	3679
AD-1069926.1	gsasagccAfaCfUfAfaugaaccuL96	3158	asAfsaggu(C2p)auguagUfuGfgcuucsa	3419	UGAAGCCAACUACAUGAACCUA	3680
AD-567314.2	asasgccAfcUfAfCfaugaaccuaL96	3159	asUfsaggu(Tgn)cauguaGfuUfggcuusca	3420	UGAAGCCAACUACAUGAACCUAC	3681
AD-567315.6	asgscaaCfuAfCfAfugaaccuacL96	3160	asGfsuagg(Tgn)ucauguAfgUfuggcususc	3421	GAAGCCAACUACAUGAACCUACA	3682
AD-1069927.1	gscscaacUfaCfAfUfgaaccuacaL96	3161	asUfsaguag(G2p)uucaugUfaGfuuggcsusu	3422	AAGCCAACUACAUGAACCUACAG	3683
AD-1069928.1	cscsaacuAfcAfUfGfaaccuacagL96	3162	asCfsugua(G2p)guucauGfuAfguuggscsu	3423	AGCCAACUACAUGAACCUACAGA	3684
AD-567318.2	csasacuCfaUfGfAfacuacagaL96	3163	asUfscugu(Agn)gguucaUfgUfaguugsgsc	3424	GCCAACUACAUGAACCUACAGAG	3685

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-567319.1	asascuacAfuGfAfAfccuacagaguL96	3164	asCfsucug(Tgn)agguucAfuGfuaguusgsg	3425	CCAACUACAUGAACCUACA GAGA	3686
AD-1069929.1	ascsuacaUfgAfAfCfcuacagaguL96	3165	asUfscucu(G2p)uagguuCfaUfguagusug	3426	CAACUACAUGAACCUACAG AGAU	3687
AD-567321.1	csusacauGfaAfCfCfuacagagauL96	3166	asAfsucuc(Tgn)guagguUfcAfugua gsusu	3427	AACUACAUGAACCUACAGA GAUC	3688
AD-1069930.1	usascaugAfaCfCfUfacagagauL96	3167	asGfsaucu(C2p)uguaggUfuCfauguasgsu	3428	ACUACAUGAACCUACAGAG AUCC	3689
AD-567323.1	ascsaugaAfcCfUfAfcagagauccuL96	3168	asGfsgauc(Tgn)cuguagGfuUfcaug usasg	3429	CUACAUGAACCUACAGAGA UCCU	3690
AD-1069931.1	csasugaaCfcUfAfCfagagauccuL96	3169	asAfsggau(C2p)ucuguaGfgUfucau gsusa	3430	UACAUGAACCUACAGAGAU CUA	3691
AD-567325.1	asusgaacCfuAfCfAfgagauccuaL96	3170	asUfsagga(Tgn)cucuguAfgGfuuca usgsu	3431	ACAUGAACCUACAGAGAU CUAUC	3692
AD-567326.1	usgsaaccUfaCfAfGfagauccuacL96	3171	asGfsuagg(Agn)ucucugUfaGfguuc asusg	3432	CAUGAACCUACAGAGAUCC UACA	3693
AD-1069932.1	gsasaccuAfcAfGfAfgauccuacal96	3172	asUfsguag(G2p)aucucuGfuAfgguu csasu	3433	AUGAACCUACAGAGAUCCU ACAC	3694
AD-1069933.1	asasccuaCfaGfAfGfauccuacacL96	3173	asGfsugua(G2p)gaucucUfgUfaggu uscsa	3434	UGAACCUACAGAGAUCCUA CACU	3695
AD-567479.1	gsgsccuAfcUfGfCfagcuaaaagL96	3174	asCfsuuuu(Agn)gcugcaGfuAfgggc csasa	3435	UUGGCCCUACUGCAGCUAA AAGA	3696
AD-567480.1	gscscuaCfuGfCfAfgcuaaaagL96	3175	asUfscuuu(Tgn)agcugcAfgUfaggg cscsa	3436	UGGCCCUACUGCAGCUAAA AGAC	3697
AD-567481.1	cscscuacUfgCfAfGfcuaaaagacL96	3176	asGfsucuu(Tgn)uagcugCfaGfuagg gscsc	3437	GGCCCUACUGCAGCUAAAA GACU	3698
AD-567482.1	cscsuacuGfcAfGfCfuaaaagacuL96	3177	asAfsuguc(Tgn)uuagcuGfcAfguag gsgsc	3438	GCCCUACUGCAGCUAAAAG ACUU	3699
AD-1069934.1	usascugcAfgCfUfAfaaagacuuuL96	3178	asAfsaagu(C2p)uuuuagCfuGfcagu asgsg	3439	CCUACUGCAGCUAAAAGAC UUUG	3700

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-567485.1	ascugcaGfcUfAfAfaagacuug uL96	3179	asCfsaaag(Tgn)cuuuuaGfcUfgcagu sasg	3440	CUACUGCAGCUAAAAGACU UGUA	3701
AD-1069935.1	csusgcagCfuAfAfAfaagacuug auL96	3180	asUfscaaa(G2p)ucuuuuAfgCfugca gsusa	3441	UACUGCAGCUAAAAGACUU UGAC	3702
AD-567487.2	usgscagcUfaAfAfAfgacuuga cuL96	3181	asGfsucaa(Agn)gucuuUfaGfcugc asgsu	3442	ACUGCAGCUAAAAGACUUU GACU	3703
AD-567488.1	gscsagcuAfaAfAfGfacuuugac uuL96	3182	asAfsguca(Agn)agucuuUfuAfgcug csasg	3443	CUGCAGCUAAAAGACUUUG ACUU	3704
AD-567489.1	csasgcuAfaAfGfAfcuuugacu uuL96	3183	asAfsaguc(Agn)aagucuUfuUfagcu gscsa	3444	UGCAGCUAAAAGACUUUGA CUUU	3705
AD-1069936.1	asgscuaaAfaGfAfcuuugacu uuL96	3184	asAfsaagu(C2p)aaagucUfuUfuagc usgsc	3445	GCAGCUAAAAGACUUUGAC UUUG	3706
AD-567491.1	gscsuaaaAfgAfCfUfuugacu guL96	3185	asCfsaaag(Tgn)caaaguCfuUfuuagc susg	3446	CAGCUAAAAGACUUUGACU UUGU	3707
AD-1069937.1	gsusgccuCfcCfGfUfcgugcgu guL96	3186	asCfsaacg(C2p)acgacGfgAfggac sasa	3447	UUGUGCCUCCCGUCGUGCG UUGG	3708
AD-1069938.1	usgscucCfcGfUfCfugcguug guL96	3187	asCfsaac(G2p)cacgacGfgGfaggca scsa	3448	UGUGCCUCCCGUCGUGCGU UGGC	3709
AD-1069939.1	gscscuccCfGfUfCfugcguugg cuL96	3188	asGfscaa(C2p)gcacgaCfGfgaggc sasc	3449	GUGCCUCCCGUCGUGCGUU GGCU	3710
AD-567513.1	cscsucceGfuCfGfUfgeguugc uuL96	3189	asAfsgcc(Agn)cgacgAfcGfggag gscsa	3450	UGCCUCCCGUCGUGCGUUG GCUC	3711
AD-567514.1	csuscceGfuCfGfUfgeguugc cuL96	3190	asGfsagcc(Agn)acgacGfaCfgggag sgsc	3451	GCCUCCCGUCGUGCGUUGG CUCA	3712
AD-1069940.1	uscscceGfuCfGfUfgeguugc auL96	3191	asUfsgagc(C2p)aacgcaCfAfcggga sgsg	3452	CCUCCCGUCGUGCGUUGGC UCA	3713
AD-1069941.1	cscscgucGfuCfGfUfgeguugc uuL96	3192	asUfsugag(C2p)caacgAfcGfacggg sasg	3453	CUCCCGUCGUGCGUUGGC CAAU	3714
AD-1069942.1	cscsgucGfuCfGfUfgeguugc uuL96	3193	asAfsuuga(G2p)ccaacGfaCfagcg sgsa	3454	UCCCGUCGUGCGUUGGCUC AAUG	3715

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-567518.1	csgsucguGfcGfUfUfggcucaau guL96	3194	asCfsauug(Agn)gccaacGfcAfcgacg sgsg	3455	CCCGUCGUGCGUUGGCUCA AUGA	3716
AD-1069943.1	gsuscgugCfgUfUfGfgucaaug auL96	3195	asUfscuu(G2p)agccaaCfgCfacgac sgsg	3456	CCGUCGUGCGUUGGCUCAA UGAA	3717
AD-567521.4	csgsugcgUfuGfGfCfucaugaac uL96	3196	asGfsuua(Tgn)ugagccAfaCfcgacg sasc	3457	GUCGUGCGUUGGCUCAAUG AACAA	3718
AD-1069944.1	usgscguuGfgCfUfCfaugaacag uL96	3197	asCfsuguu(C2p)auugagCfcAfacgca scsg	3458	CGUGCGUUGGCUCAAUGAA CAGA	3719
AD-567524.1	gscsguugGfcUfCfAfaugaacaga uL96	3198	asUfscugu(Tgn)cauugaGfcCfaacgc sasc	3459	GUGCGUUGGCUCAAUGAAC AGAG	3720
AD-567525.1	csgsuuggCfuCfAfAfugaacaga guL96	3199	asCfsucug(Tgn)ucauugAfgCfcaacg scsa	3460	UGCGUUGGCUCAAUGAACAA GAGA	3721
AD-1069945.1	gsusuggcUfcAfAfUfgaacagag auL96	3200	asUfscucu(G2p)uucuuGfaGfccaac sgsc	3461	GCGUUGGCUCAAUGAACAG AGAU	3722
AD-567527.1	ususggcuCfaAfUfGfaacagagau uL96	3201	asAfsucuc(Tgn)guucaUfgAfgccaa scsg	3462	CGUUGGCUCAAUGAACAGAA GAUA	3723
AD-1069946.1	usgsgcucAfaUfGfAfacagagaua uL96	3202	asUfsaucu(C2p)uguucaUfuGfagcc asasc	3463	GUUGGCUCAAUGAACAGAG AUAC	3724
AD-567529.1	gsgscucaAfuGfAfAfcagagauac uL96	3203	asGfsuau(Tgn)cuguucAfuUfgagc csasa	3464	UUGGCUCAAUGAACAGAGAA UACU	3725
AD-1069947.1	gscsucaaUfgAfAfCfagagauacu uL96	3204	asAfsguau(C2p)ucuguuCfaUfugag cscsa	3465	UGGCUCAAUGAACAGAGAAU ACUA	3726
AD-567531.1	csuscaauGfaAfCfAfgagauacua uL96	3205	asUfsagua(Tgn)cucuguUfcAfuuga gscsc	3466	GGCUCAAUGAACAGAGAAU CUAC	3727
AD-567532.1	uscсаaugAfaCfAfGfagauacuac uL96	3206	asGfsuagu(Agn)ucucugUfuCfauug asgsc	3467	GCUCAAUGAACAGAGAAUAC UACG	3728
AD-567533.1	csasaugaAfcAfGfAfgauacuacg uL96	3207	asCfsguag(Tgn)aucucuGfuUfcuu gsasg	3468	CUCAAUGAACAGAGAAUACU ACGG	3729
AD-1069948.1	asasugaaCfaGfAfGfauacuacgg uL96	3208	asCfscgua(G2p)uauucUfgUfucuu usgsa	3469	UCAAUGAACAGAGAAUACUA CGGU	3730

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-567535.1	asusgaacAfgAfGfAfuacuacgguuL96	3209	asAfsccgu(Agn)guaucuCfuGfuucausug	3470	CAAUGAACAGAGAUACUACGGUG	3731
AD-568149.1	gsasgcagUfcAfAfGfguciacgccuL96	3210	asGfsgcgu(Agn)gaccuuGfaCfugcucscsa	3471	UGGAGCAGUCAAGGUCUACGCCU	3732
AD-568150.1	asgscaguCfaAfGfGfuciacgccuL96	3211	asAfsggcg(Tgn)agaccuUfgAfcugcuscsc	3472	GGAGCAGUCAAGGUCUACGCCUA	3733
AD-1069949.1	gscsagucAfaGfGfUfcuacgccuaL96	3212	asUfsaggc(G2p)uagaccUfuGfacugcsusc	3473	GAGCAGUCAAGGUCUACGCCUAU	3734
AD-1069950.1	csasgucaAfgGfUfCfuacgccuauL96	3213	asAfsuagg(C2p)guagacCfuUfgacugscsu	3474	AGCAGUCAAGGUCUACGCCUAUU	3735
AD-1069951.1	asgsucaaGfgUfCfUfacgccuauuL96	3214	asAfsauag(G2p)cguagaCfcUfugacusgsc	3475	GCAGUCAAGGUCUACGCCUAUUA	3736
AD-1069952.1	gsuscaagGfuCfUfAfcgccuauuaL96	3215	asUfsaaua(G2p)gcguagAfcCfuagacsug	3476	CAGUCAAGGUCUACGCCUAUUAC	3737
AD-568155.1	uscsaaggUfcUfAfCfGCCuauuacL96	3216	asGfsuaau(Agn)ggcguaGfaCfcuugascsu	3477	AGUCAAGGUCUACGCCUAUUACA	3738
AD-568159.1	gsgsucuaCfGfCfUfauuacaaccuL96	3217	asGfsguug(Tgn)aaauaggCfGfUfagaccusu	3478	AAGGUCUACGCCUAUUACAACCU	3739
AD-1069953.1	gsuscuacGfcCfUfAfuuaacaaccuL96	3218	asAfsgguu(G2p)uaauagGfcGfuagacscsu	3479	AGGUCUACGCCUAUUACAACCCUG	3740
AD-568161.2	uscsuacgCfcUfAfUfuaacaaccugL96	3219	asCfsaggu(Tgn)guaauaGfgCfGfuaagscsc	3480	GGUCUACGCCUAUUACAACCCUGG	3741
AD-568162.1	csusacgcCfuAfUfUfacaaccuggL96	3220	asCfscagg(Tgn)uguaauAfgGfcguagsasc	3481	GUCUACGCCUAUUACAACCCUGGA	3742
AD-1069954.1	usascgccUfaUfUfAfaaccuggaL96	3221	asUfscag(G2p)uuguaaUfaGfgcgusgsa	3482	UCUACGCCUAUUACAACCCUGGAG	3743
AD-1069955.1	ascsgccuAfuUfAfCfaaccuggagL96	3222	asCfsucca(G2p)guuguaAfuAfggcuusasg	3483	CUACGCCUAUUACAACCCUGGAGG	3744
AD-568165.1	csgscuaUfuAfCfAfaaccuggagL96	3223	asCfscucc(Agn)gguuguAfaUfagggcsusa	3484	UACGCCUAUUACAACCCUGGAGGA	3745

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень	SEQ ID NO:
AD-1069956.1	gscsugagGfaGfAfAfuugcuucauuL96	3224	asAfsugaa(G2p)caauucUfcCfucage sasc	3485	GUGCUGAGGAGAAUUGCUUCAUA	3746
AD-568337.1	gscscaggAfgUfGfGfacuauguguuL96	3225	asAfsacaca(Tgn)aguccaCfuCfcuggc susc	3486	GAGCCAGGAGUGGACUAUGUGUA	3747
AD-568338.1	cscsaggaGfuGfGfAfcuauguguaL96	3226	asUfsacac(Agn)uaguccAfcUfccugg scsu	3487	AGCCAGGAGUGGACUAUGUGUAC	3748
AD-1069957.1	csasggagUfgGfAfCfuaugugua cuL96	3227	asGfsuaca(C2p)auagucCfaCfuccug sgsc	3488	GCCAGGAGUGGACUAUGUGUACA	3749
AD-568340.1	asgsgaguGfgAfCfUfaugugua cuL96	3228	asUfsguac(Agn)cauaguCfcAfcuccu sgsg	3489	CCAGGAGUGGACUAUGUGUACAA	3750
AD-1069958.1	gsgsagugGfaCfUfAfugugua cuL96	3229	asUfsugua(C2p)acauagUfcCfacucc susg	3490	CAGGAGUGGACUAUGUGUACAAG	3751
AD-568342.1	gsasguggAfcUfAfUfgugua caa guL96	3230	asCfsuugu(Agn)cacauaGfuCfcacuc scsu	3491	AGGAGUGGACUAUGUGUACAGA	3752
AD-568343.4	asgsuggaCfuAfUfGfuguaca ag auL96	3231	asUfscuug(Tgn)acacauAfgUfccacu scsc	3492	GGAGUGGACUAUGUGUACAAGAC	3753
AD-1069959.1	gsusggacUfaUfGfUfguaca agac uL96	3232	asGfsucuu(G2p)uacacaUfaGfuccac susc	3493	GAGUGGACUAUGUGUACAAGACC	3754
AD-568345.2	usgsgacuAfuGfUfGfuaca agacc uL96	3233	asGfsgucu(Tgn)guacacAfuAfgucca scsu	3494	AGUGGACUAUGUGUACAAGACCC	3755
AD-568348.1	ascsu augUfgUfAfCfaagacc cega uL96	3234	asUfscggg(Tgn)cuuguaCfaCfauagu scsc	3495	GGACUAUGUGUACAAGACCCCGAC	3756
AD-1069961.1	csusauguGfuAfCfAfaagacc gac uL96	3235	asGfsucgg(G2p)ucuuguAfcAfcuaa gsusc	3496	GACUAUGUGUACAAGACCCGACU	3757

**Таблица 24. Скрининг разовой дозы СЗ в клетках РСН (% Оставшейся мРНК СЗ)**

Дуплекс	FU* 500 нМ	СО	FU* 100 нМ	СО	FU* 10 нМ	СО	ТХ# 10 нМ	СО	ТХ# 1 нМ	СО	ТХ# 0,1 нМ	СО
AD-570137.1	60,5	19,0	73,6	24,1	71,8	43,2	1,8	0,4	9,8	4,1	31,8	4,2
AD-570138.1	71,5	7,9	127,1	40,6	67,4	49,1	6,1	1,2	15,4	4,5	50,4	6,0
AD-570139.1	84,2	40,6	111,1	42,9	90,7	14,7	2,1	0,8	28,6	6,1	67,7	21,1

Дуплекс	FU* 500 нМ	CO	FU* 100 нМ	CO	FU* 10 нМ	CO	TX# 10 нМ	CO	TX# 1 нМ	CO	TX# 0,1 нМ	CO
AD-570140.1	166,3	20,6	91,3	22,5	79,0	42,1	1,6	0,6	18,1	4,4	87,8	22,5
AD-570141.1	118,0	10,4	130,1	48,1	66,0	26,4	2,1	0,2	29,3	13,9	111,3	30,1
AD-570142.1	112,0	14,8	115,6	49,1	74,7	27,4	2,9	0,5	31,8	9,4	99,5	25,8
AD-570143.1	69,9	32,7	85,0	28,8	73,5	7,2	2,1	1,3	6,2	2,4	34,8	11,0
AD-570144.1	49,6	14,8	123,7	29,1	103,3	78,1	5,2	1,0	39,9	11,8	139,4	34,9
AD-570145.1	65,9	25,8	102,9	50,0	106,6	54,4	2,9	1,3	30,7	16,0	58,1	5,3
AD-570146.1	132,3	36,8	129,1	30,7	90,9	19,4	1,2	0,6	11,3	3,2	22,1	5,4
AD-570147.1	82,8	18,5	118,5	6,4	92,5	20,4	38,4	3,6	75,5	22,9	66,1	19,5
AD-570148.1	54,2	13,6	139,0	8,0	95,3	36,3	1,6	0,4	19,0	8,1	107,8	53,3
AD-570149.1	70,4	13,4	157,7	38,0	112,1	20,8	15,0	6,3	64,0	5,2	143,8	35,2
AD-570150.1	125,5	29,6	110,1	4,3	146,3	35,4	10,7	2,0	80,2	12,2	118,3	18,1
AD-570151.1	86,9	15,4	141,7	12,1	99,0	15,0	5,4	0,5	61,6	11,1	128,3	29,8
AD-570152.1	61,1	15,8	110,4	52,4	88,7	22,4	3,7	2,0	30,4	5,0	120,7	33,3
AD-570153.1	44,1	1,1	106,0	62,0	74,7	45,3	24,4	3,3	75,8	41,7	78,3	11,0
AD-570154.1	58,9	10,0	168,1	5,8	87,3	15,6	1,6	0,5	21,5	15,3	50,2	6,3
AD-570155.1	93,9	13,0	112,4	13,3	76,5	31,1	2,7	0,5	33,5	7,5	98,1	33,0
AD-570156.2	88,6	16,8	123,8	12,0	73,0	19,0	2,6	1,5	22,4	7,4	58,4	14,5
AD-570158.1	81,0	21,1	93,8	18,5	116,6	37,7	1,1	0,2	20,6	9,3	73,6	46,3
AD-570159.1	79,9	13,8	93,8	8,7	100,4	33,7	23,4	4,9	77,5	6,6	165,8	22,2
AD-570160.1	48,5	25,0	92,4	44,8	99,9	37,6	10,0	4,5	100,1	8,0	182,5	57,7
AD-570161.1	37,2	2,2	95,6	72,1	76,6	52,9	8,6	2,5	51,4	44,7	56,1	5,4
AD-570611.1	56,2	8,4	N/A	N/A	81,5	11,2	30,8	8,0	52,3	27,7	79,7	8,0
AD-570612.1	81,2	20,4	153,7	37,5	125,4	73,3	96,6	19,3	126,3	48,5	111,1	27,8
AD-570613.1	113,4	19,6	142,9	15,7	116,8	41,2	136,3	29,1	112,9	29,0	145,2	73,4
AD-570614.1	60,7	14,4	145,3	35,2	148,5	15,5	98,4	27,0	110,5	6,1	181,3	61,8
AD-570615.1	67,6	13,1	124,5	25,9	136,2	29,4	36,0	28,6	149,9	105,5	153,5	53,7
AD-570616.1	56,0	32,5	101,8	47,2	105,6	19,4	14,5	7,1	69,7	14,8	112,2	24,5
AD-570617.1	52,2	25,3	121,4	64,7	59,8	15,0	79,2	29,0	54,9	22,2	84,3	33,5
AD-570618.1	26,6	6,0	126,6	41,5	73,8	19,2	3,6	0,3	42,0	32,6	59,6	10,1
AD-570619.1	41,3	7,8	108,4	18,4	82,0	5,1	3,6	2,8	36,7	27,2	62,0	20,1
AD-570620.3	67,8	16,3	142,3	32,1	99,0	23,2	8,6	0,8	81,7	45,6	78,5	8,1

Дуплекс	FU* 500 нМ	СО	FU* 100 нМ	СО	FU* 10 нМ	СО	TX# 10 нМ	СО	TX# 1 нМ	СО	TX# 0,1 нМ	СО
AD-570621.2	39,1	3,8	123,1	19,3	116,1	31,4	61,3	19,4	86,5	9,3	144,6	46,4
AD-570622.2	25,5	8,2	131,5	29,2	151,2	51,7	5,7	0,9	78,3	39,9	88,9	8,6
AD-570623.4	51,0	9,1	99,7	24,2	111,6	53,1	6,1	3,3	81,9	41,1	143,9	27,5
AD-570624.2	80,6	20,6	100,6	46,7	97,1	31,4	43,2	13,0	111,9	54,8	170,3	41,9
AD-570625.2	44,4	13,1	96,8	57,1	59,2	25,8	14,0	5,4	49,0	25,6	73,9	17,4
AD-570626.1	71,6	20,1	108,2	24,0	94,2	72,7	6,7	4,5	58,7	26,7	55,3	4,1
AD-570627.2	56,7	17,0	98,3	6,5	99,1	12,6	18,0	7,4	90,7	40,7	67,0	14,0
AD-570628.1	79,4	8,8	134,5	11,0	118,7	61,1	18,9	3,1	82,4	36,4	91,8	21,1
AD-570629.1	68,2	22,0	128,7	29,6	114,8	7,1	68,2	26,9	108,8	40,0	129,3	35,5
AD-570630.1	37,5	11,2	107,3	5,6	125,3	38,8	67,7	13,5	121,8	52,2	127,2	22,5
AD-1069837.1	28,4	3,9	81,3	9,7	165,3	36,1	129,7	47,9	104,3	28,4	113,7	11,9
AD-570707.1	81,8	43,9	80,3	46,8	48,2	16,5	1,0	0,2	8,1	2,7	27,7	2,4
AD-570708.1	65,2	18,9	141,0	18,7	66,1	40,2	9,3	1,3	53,2	30,9	47,7	19,1
AD-570709.1	34,8	14,1	128,6	32,0	72,7	15,4	23,4	4,1	88,9	50,0	40,9	8,7
AD-570710.1	73,8	10,7	157,4	19,7	108,1	16,8	31,8	9,8	113,8	52,8	52,9	10,9
AD-570715.1	65,6	7,5	119,5	31,9	109,4	12,7	3,3	1,4	22,4	5,6	47,2	7,2
AD-570716.1	72,6	27,0	113,2	18,7	111,8	26,5	3,5	2,3	41,0	7,8	48,8	16,7
AD-570717.2	69,6	12,6	89,4	28,8	119,1	32,5	16,2	2,8	99,0	20,6	71,2	29,7
AD-570718.1	29,5	10,9	82,9	36,8	132,7	18,8	3,4	0,9	78,7	30,1	27,0	10,6
AD-570719.1	65,9	43,7	66,0	33,7	60,2	26,8	1,8	1,0	9,7	3,9	21,4	3,9
AD-570720.1	62,6	37,2	132,0	26,0	75,9	20,9	33,1	4,9	67,2	45,6	66,8	14,8
AD-570721.1	38,2	22,5	111,5	20,3	91,5	20,4	8,0	4,2	63,5	23,1	57,1	18,2
AD-571285.1	39,5	15,1	120,7	25,8	90,5	13,6	115,2	36,2	125,4	60,7	94,3	17,6
AD-571286.1	62,7	2,4	126,1	13,5	91,6	32,2	26,4	3,1	79,4	43,2	92,5	49,0
AD-571287.1	64,9	9,9	114,4	9,1	105,4	16,4	171,9	56,1	88,1	39,8	94,4	18,9
AD-571288.1	37,9	12,1	86,4	22,2	112,9	41,2	153,0	27,6	81,0	11,7	106,9	29,8
AD-571289.1	41,8	10,2	82,0	37,5	117,3	45,1	34,6	9,5	83,8	17,9	99,4	5,5
AD-571290.1	65,8	30,0	98,5	40,2	54,1	22,5	74,8	29,1	74,7	50,1	79,5	12,5
AD-571291.1	114,1	14,4	142,5	31,4	104,0	24,3	76,6	14,0	98,7	36,8	64,6	10,3
AD-571292.1	70,6	13,9	93,3	4,8	123,4	34,8	1,4	0,6	28,9	10,1	62,2	17,7
AD-571293.1	70,7	28,1	96,6	21,1	114,4	21,1	1,6	0,7	36,5	20,7	73,7	8,1

Дуплекс	FU* 500 нМ	СО	FU* 100 нМ	СО	FU* 10 нМ	СО	ТХ# 10 нМ	СО	ТХ# 1 нМ	СО	ТХ# 0,1 нМ	СО
AD-571294.1	63,6	8,8	126,3	50,3	94,7	18,7	6,7	2,8	69,2	37,0	84,9	9,6
AD-571295.1	31,5	8,7	79,5	20,0	125,2	45,9	1,9	1,0	25,9	15,6	52,1	13,9
AD-571296.1	68,1	29,7	66,6	30,0	87,3	24,8	1,1	0,6	14,3	2,2	36,5	6,9
AD-571297.1	62,1	15,9	83,5	25,5	55,2	9,2	3,1	1,4	37,3	16,2	65,6	29,0
AD-571298.6	82,7	18,1	125,1	20,1	94,5	25,7	2,6	0,4	19,9	9,9	36,8	6,8
AD-571299.1	94,6	19,6	73,2	14,4	79,3	33,8	0,9	0,6	13,7	3,4	20,4	3,4
AD-571300.1	64,3	8,3	92,0	12,2	97,8	43,9	2,1	1,2	29,8	19,5	47,1	7,2
AD-571301.1	81,4	15,7	92,2	14,8	77,6	17,4	19,1	5,5	104,5	35,4	85,8	16,8
AD-571302.1	80,2	23,4	69,5	10,4	76,3	35,1	3,4	0,3	43,2	14,9	57,4	13,1
AD-571303.1	67,2	25,9	72,7	42,9	62,2	6,4	3,2	0,8	51,3	6,9	65,1	27,4
AD-571304.1	18,6	4,4	78,4	29,7	56,3	21,8	3,0	0,7	39,7	10,4	62,4	10,1
AD-571305.1	74,6	30,3	103,8	6,7	82,1	23,9	3,2	2,2	16,8	4,7	38,6	4,1
AD-571306.1	42,0	11,8	90,3	31,1	78,5	35,7	4,6	1,7	22,4	12,4	56,7	13,3
AD-571307.1	56,0	20,3	61,1	13,5	67,1	9,0	1,1	0,3	13,1	5,3	24,9	6,6
AD-571308.1	64,3	21,8	80,2	15,9	104,8	32,7	3,1	1,0	25,9	9,6	50,6	5,6
AD-571309.1	51,6	9,0	96,8	41,1	113,7	18,4	4,8	1,9	39,8	25,3	67,5	8,0
AD-571526.1	43,3	8,6	88,2	29,2	137,1	29,5	10,8	1,5	67,2	27,8	57,5	7,1
AD-571527.1	36,8	6,5	60,2	14,1	72,1	27,8	2,1	0,5	16,3	7,9	42,0	8,0
AD-571528.1	64,0	9,5	50,3	11,4	63,8	19,3	1,4	0,4	3,7	1,4	15,7	5,7
AD-571529.1	60,6	15,6	88,0	20,9	97,1	36,5	6,3	1,4	46,0	20,7	49,0	15,3
AD-571530.1	92,8	16,5	98,1	27,6	76,9	47,0	18,7	8,9	57,0	18,6	56,4	10,8
AD-571531.1	92,5	11,1	87,3	2,1	58,0	26,4	5,2	1,8	31,3	16,7	54,2	7,0
AD-571532.1	71,6	27,8	70,9	9,6	61,7	16,6	2,3	0,6	8,5	4,0	28,6	2,6
AD-571533.1	41,5	12,5	46,4	7,6	65,6	28,5	1,3	0,4	4,0	5,1	10,3	2,3
AD-571534.1	46,7	5,6	79,7	20,5	66,7	25,1	2,5	0,8	15,1	2,4	42,8	13,6

# Трансфекция (ТХ)

\* Свободное поглощение (FU)

Таблица 25. Скрининг разовой дозы СЗ в клетках РСН (% Оставшейся мРНК СЗ)

Дуплекс	FU* 500 нМ	CO	FU* 100 нМ	CO	FU* 10н М	CO	TX# 10 нМ	CO	TX# 1 нМ	CO	TX# 0,1 нМ	CO
AD-568955.1	63,2	9,9	61,5	17,9	97,0	34,4	1,8	0,8	15,3	3,7	28,0	4,4
AD-568956.1	65,4	2,0	93,0	23,7	123,9	26,8	3,1	0,3	59,5	22,9	53,7	11,9
AD-568957.1	55,5	7,3	78,3	15,0	88,8	6,3	3,2	1,5	25,3	12,7	37,8	15,6
AD-568958.1	96,8	14,2	85,5	20,8	N/A	N/A	4,8	1,5	82,1	23,7	72,7	13,4
AD-568959.1	87,4	12,1	84,2	42,0	126,8	22,7	3,8	0,4	80,4	26,4	64,3	20,6
AD-568960.1	100,2	5,5	70,3	3,1	117,6	11,3	14,9	5,6	141,7	22,9	79,0	23,6
AD-568961.1	92,0	7,2	91,9	23,2	114,3	34,7	5,6	0,8	88,2	36,9	59,1	19,9
AD-568962.1	83,1	20,6	91,5	15,2	98,0	14,8	4,4	1,4	36,7	9,1	57,0	34,0
AD-568963.2	53,6	11,2	73,8	36,3	107,6	28,6	1,6	0,8	20,3	7,0	35,5	9,5
AD-568964.1	72,4	3,6	89,2	24,9	106,7	1,6	8,5	4,6	85,6	20,1	52,1	16,5
AD-568965.1	42,7	1,7	76,6	22,0	66,5	11,0	1,2	0,1	56,3	50,2	24,8	8,0
AD-568966.1	58,2	7,2	79,8	13,4	83,0	16,5	2,0	1,7	82,4	34,2	42,5	25,0
AD-568967.1	96,5	3,9	87,6	11,0	88,9	13,3	4,8	2,4	99,8	28,1	40,5	17,8
AD-568968.1	88,0	8,0	94,6	18,8	85,3	10,1	3,1	1,0	129,0	60,6	54,4	15,0
AD-568969.1	53,2	5,7	73,9	23,4	88,9	26,4	2,7	1,0	22,0	8,6	37,0	12,5
AD-568970.1	85,9	12,8	80,1	22,5	111,1	6,6	4,0	0,7	60,9	20,3	54,2	14,8
AD-568971.1	58,4	12,8	73,4	31,0	105,1	27,8	2,8	3,1	10,5	2,3	34,4	11,8
AD-568972.1	48,7	8,3	70,6	14,8	99,9	26,1	1,9	1,6	9,6	2,2	22,4	4,3
AD-568973.1	59,5	3,7	72,9	4,4	72,7	3,8	1,9	1,3	18,4	5,7	58,9	38,2
AD-568974.1	67,4	2,4	84,0	9,9	78,8	6,2	1,7	0,5	23,3	14,2	44,7	20,3
AD-568975.1	42,8	7,8	54,5	7,0	65,1	12,3	1,1	0,3	9,6	2,5	8,6	1,9
AD-568977.1	67,2	11,2	78,7	26,8	92,3	24,4	2,3	0,7	13,3	3,7	19,8	5,8
AD-568979.1	92,6	9,5	135,6	46,5	91,1	4,8	5,1	2,6	92,7	9,9	40,3	17,1
AD-1069834.1	99,1	17,1	39,6	10,7	90,5	41,0	1,9	0,4	37,4	13,6	41,3	31,1
AD-1069835.1	94,1	11,7	74,3	9,5	94,5	15,5	3,7	0,8	44,7	4,0	50,0	3,3
AD-1069836.1	78,1	8,3	84,3	11,7	92,9	15,6	3,0	0,7	45,0	16,4	75,6	16,6
AD-569154.1	115,3	28,0	108,7	17,5	101,9	19,2	36,3	5,0	120,2	19,0	65,5	12,1
AD-569155.1	93,0	7,7	82,7	8,9	85,3	8,4	6,4	1,6	92,2	24,5	49,3	14,1
AD-569156.1	63,8	6,5	79,8	8,3	96,3	30,2	3,1	1,3	22,2	4,1	38,8	17,1
AD-569157.1	58,5	13,6	75,3	11,6	80,7	11,8	1,5	0,2	8,8	2,4	15,5	1,8
AD-569158.1	67,8	3,1	78,5	42,2	83,5	23,5	1,8	0,3	11,5	5,7	27,4	12,6

Дуплекс	FU* 500 нМ	CO	FU* 100 нМ	CO	FU* 10н М	CO	TX# 10 нМ	CO	TX# 1 нМ	CO	TX# 0,1 нМ	CO
AD-569159.1	50,1	9,4	66,5	14,7	89,9	21,2	1,5	0,3	9,2	1,8	24,6	11,5
AD-569160.1	61,7	8,6	86,8	16,6	89,4	9,9	2,0	1,6	7,7	1,9	19,6	1,9
AD-569161.1	64,9	11,6	79,6	8,9	90,4	3,6	2,2	1,3	13,6	2,7	38,6	14,7
AD-569162.1	105,3	6,1	117,7	9,9	96,8	17,9	41,7	6,4	73,4	23,9	35,6	5,8
AD-569163.1	59,6	5,1	88,4	19,4	74,3	17,0	1,5	0,3	13,3	3,4	36,7	24,0
AD-569166.1	114,2	32,3	100,1	16,5	84,0	11,8	6,6	0,7	59,2	11,5	53,7	16,0
AD-569167.1	106,8	21,9	85,8	30,9	98,8	13,3	7,3	1,1	98,6	15,9	46,7	26,0
AD-569168.1	78,5	8,3	51,7	17,4	103,3	26,6	7,8	0,4	66,8	34,2	25,6	3,2
AD-569169.1	90,2	8,5	84,5	17,3	122,3	16,7	2,6	0,1	41,0	25,0	19,5	10,9
AD-569170.1	101,9	9,1	98,3	16,2	112,4	14,8	45,9	11,1	57,9	8,3	57,4	23,2
AD-569171.1	117,3	5,8	106,7	18,1	107,1	11,1	62,2	4,9	93,8	43,6	56,8	12,8
AD-569172.1	94,1	7,1	107,3	17,3	91,5	13,4	34,2	9,8	80,8	15,1	59,2	27,5
AD-569173.1	94,3	9,1	102,1	17,9	98,5	14,7	20,5	2,4	79,7	12,3	50,7	31,9
AD-569174.1	90,4	11,8	107,0	13,9	93,3	10,2	52,9	6,8	121,6	30,3	63,7	22,8
AD-569175.1	93,6	7,1	68,2	8,1	86,6	20,7	9,8	3,4	34,1	7,0	41,5	22,6
AD-569262.1	14,8	6,0	38,5	6,4	68,7	11,9	0,8	0,3	5,5	1,8	6,7	6,2
AD-569263.1	24,6	3,1	47,2	1,8	82,3	18,0	1,3	0,5	14,2	14,4	9,4	7,0
AD-569264.1	28,1	4,9	47,5	5,8	72,4	2,7	1,3	0,1	5,5	1,3	8,8	1,9
AD-569265.1	31,5	0,9	48,5	5,4	65,2	9,3	1,7	1,6	4,5	1,0	8,2	5,8
AD-569266.1	27,1	4,2	51,3	8,2	61,9	13,2	0,9	0,4	10,4	10,5	15,0	8,7
AD-569267.1	31,0	2,1	47,8	4,5	68,9	11,0	2,7	2,8	5,6	0,5	15,6	10,3
AD-569268.1	13,2	2,1	31,6	6,6	57,7	22,4	1,0	0,5	4,0	0,5	1,1	0,4
AD-569269.1	17,1	2,8	30,0	15,2	46,8	10,4	1,2	0,5	3,2	1,3	4,7	4,4
AD-569270.1	31,3	4,8	42,9	8,3	80,9	20,1	0,9	0,1	5,0	2,7	7,6	1,2
AD-569271.1	36,2	19,9	59,3	5,9	76,5	12,6	1,0	0,2	9,0	5,3	9,1	4,6
AD-569273.1	72,4	18,1	106,7	26,2	113,3	22,6	2,5	0,3	31,5	10,4	25,7	11,2
AD-569274.1	51,7	2,4	76,1	14,4	82,5	13,3	1,6	0,3	10,7	2,3	31,9	8,2
AD-569275.1	108,1	16,0	105,2	6,0	102,9	9,8	28,4	7,8	82,5	23,1	52,3	37,7
AD-569276.1	83,6	10,6	86,9	9,6	112,3	14,5	4,4	1,2	48,4	12,9	38,1	10,6
AD-569277.1	69,0	6,0	85,1	16,2	102,3	40,6	2,4	1,0	19,5	4,3	49,3	47,4
AD-569278.1	102,5	19,7	62,3	1,8	80,2	19,9	24,7	3,7	51,6	10,5	48,3	33,1

Дуплекс	FU* 500 нМ	СО	FU* 100 нМ	СО	FU* 10нМ	СО	TX# 10 нМ	СО	TX# 1 нМ	СО	TX# 0,1 нМ	СО
AD-569279.1	113,3	28,3	105,6	7,2	108,8	24,7	78,8	7,4	73,3	20,9	47,6	15,9
AD-569280.1	103,2	12,0	121,9	22,0	96,4	12,3	62,7	4,6	74,6	7,1	56,5	11,8
AD-569281.1	98,3	8,6	109,2	15,7	96,2	16,0	84,4	26,7	87,4	33,8	48,6	17,7
AD-569282.1	106,1	5,7	92,0	1,5	98,5	11,3	113,7	20,7	86,2	28,3	30,2	2,6
AD-569506.1	85,5	3,6	114,8	23,0	93,7	11,4	5,9	3,6	43,0	18,6	42,6	8,8
AD-569507.1	76,8	6,5	105,7	35,9	87,6	20,7	2,1	0,6	19,9	4,8	28,4	9,1
AD-569508.1	73,6	5,9	75,0	32,4	67,4	19,5	3,4	1,7	18,4	8,3	29,8	7,2
AD-569509.1	79,2	15,0	82,9	8,6	94,8	13,2	3,5	1,8	25,8	5,2	46,5	10,2
AD-569510.1	45,4	7,4	71,9	2,9	81,1	11,8	2,7	2,0	8,7	2,4	18,0	9,9
AD-569511.1	34,1	5,6	57,9	14,2	68,6	5,4	1,5	0,5	7,0	1,1	17,7	10,2
AD-569512.1	70,5	7,9	111,5	7,4	76,4	16,4	5,0	3,8	28,3	9,7	41,2	14,0
AD-569513.1	80,0	16,1	107,8	19,0	91,3	20,3	2,5	1,2	19,0	2,1	26,7	6,5
AD-569514.1	28,4	2,5	62,9	23,9	70,8	11,9	1,2	0,3	4,6	0,6	11,3	4,7
AD-569515.1	58,7	6,4	61,8	22,7	55,2	12,0	3,2	0,5	19,8	5,7	20,3	12,6
AD-569516.1	71,0	5,5	111,5	19,0	91,1	1,4	3,8	0,7	37,2	7,1	51,3	26,2
AD-569517.1	95,4	12,9	78,1	11,7	96,7	11,1	2,2	0,7	13,2	4,5	27,1	11,8
AD-569518.1	97,2	6,6	97,2	9,3	116,1	12,5	12,6	2,4	61,1	33,7	76,4	34,0
AD-569519.1	87,1	8,9	103,7	29,5	80,8	10,0	6,5	0,6	58,8	20,8	40,1	16,2
AD-569520.1	75,5	4,0	100,6	15,9	99,5	26,2	2,5	0,3	32,0	5,6	33,2	1,1
AD-569565.1	67,9	9,9	79,4	11,1	97,4	6,2	2,1	0,4	13,8	1,1	21,7	6,1
AD-569567.1	61,8	9,3	83,3	25,9	84,9	10,5	1,7	0,6	11,6	2,3	18,1	4,8
AD-570126.1	107,5	16,9	63,4	12,9	98,8	30,6	32,2	16,0	50,1	8,7	34,6	6,2
AD-570127.1	52,2	1,4	69,2	15,8	69,8	10,8	3,9	1,7	6,1	2,1	19,5	1,8
AD-570128.1	104,2	17,0	78,4	4,4	92,9	27,3	6,8	1,4	38,1	12,8	44,3	20,2
AD-570129.1	113,3	18,9	71,3	15,9	96,7	15,0	23,1	8,1	50,8	18,9	36,5	7,8
AD-570131.1	75,6	14,5	81,3	14,8	101,2	16,5	2,7	1,1	15,0	4,7	35,5	10,0
AD-570135.1	69,5	9,8	64,6	22,3	78,9	7,7	1,6	0,7	12,1	2,2	20,1	3,1
AD-570136.1	52,8	8,4	66,2	16,4	73,4	4,9	1,3	0,3	6,5	0,9	9,0	2,8

# Трансфекция (TX)

\* Свободное поглощение (FU)

Таблица 26. Скрининг разовой дозы СЗ в клетках РСН (% Оставшейся мРНК СЗ)

Дуплекс	FU* 500 нМ	СО	FU* 100 нМ	СО	FU* 10 нМ	СО	ТХ# 10 нМ	СО	ТХ# 1 нМ	СО	ТХ# 0,1 нМ	СО
AD-571535.1	79,2	8,9	83,4	10,0	87,7	29,6	75,7	29,2	N/A	N/A	93,9	19,1
AD-571536.1	50,2	6,5	45,0	7,5	102,8	25,6	93,4	16,8	54,5	29,7	51,2	12,9
AD-571537.1	46,4	4,9	42,1	6,8	93,3	14,1	96,6	21,5	85,3	7,5	44,9	5,7
AD-571538.1	80,6	7,4	74,1	8,0	173,4	51,1	108,2	24,0	73,1	84,9	153,3	19,0
AD-571540.1	68,4	12,7	64,3	13,5	132,7	35,0	150,0	51,9	54,2	26,0	100,2	7,2
AD-571541.1	108,6	25,7	80,9	5,1	165,1	38,3	147,7	16,4	84,8	12,8	147,7	47,6
AD-571542.1	49,1	6,4	48,0	4,8	144,1	46,2	193,0	127,6	36,5	14,3	35,0	10,0
AD-571543.1	55,7	10,2	52,3	7,0	127,5	43,5	126,3	46,9	47,3	39,6	69,1	24,3
AD-571544.1	74,3	14,1	49,0	8,7	82,0	36,5	76,2	16,3	9,3	8,5	78,5	21,1
AD-571545.1	82,3	4,9	77,4	7,5	104,5	24,5	96,7	8,3	96,3	7,1	105,6	15,8
AD-571546.1	64,4	25,3	53,0	3,0	72,0	11,8	100,3	14,5	88,4	9,5	46,3	5,5
AD-571547.1	36,9	7,7	39,6	3,8	72,4	18,0	131,2	32,1	124,1	75,5	20,5	4,3
AD-571548.1	56,8	17,3	64,6	8,3	80,8	16,9	125,7	6,9	131,3	154,6	40,6	7,3
AD-571549.1	114,2	26,2	99,2	19,1	110,3	33,9	119,0	16,3	211,2	74,0	127,6	34,8
AD-571550.1	69,9	4,8	68,2	16,3	92,9	23,8	142,0	32,5	43,0	8,2	90,4	22,0
AD-571551.1	89,0	32,8	71,7	7,7	130,0	30,4	150,4	30,2	49,6	45,5	148,0	5,7
AD-571552.1	82,3	18,6	75,0	13,8	109,0	32,1	82,3	14,4	29,8	18,3	68,9	17,2
AD-571553.1	41,5	4,2	55,0	1,2	72,9	18,3	96,2	9,5	42,3	13,3	18,2	6,4
AD-571554.1	74,0	12,6	64,1	7,6	98,7	9,4	111,4	7,3	92,2	42,0	58,1	12,7
AD-571555.1	86,5	16,5	96,8	12,5	108,8	14,1	107,4	6,5	67,0	38,0	135,9	16,3
AD-571556.1	75,4	19,7	88,5	4,4	106,0	18,6	119,6	14,9	58,4	35,2	111,8	9,0
AD-571557.1	59,8	12,1	66,8	4,9	80,8	4,1	148,8	44,8	68,7	20,8	19,0	3,5
AD-571558.1	73,3	24,1	62,1	6,0	107,7	33,0	111,8	11,6	125,1	33,4	59,4	12,2
AD-571559.1	91,2	14,0	80,5	21,3	104,5	22,1	87,6	13,4	28,2	11,4	44,8	4,7
AD-571560.1	48,0	12,4	66,6	4,4	86,5	11,9	122,6	4,1	39,6	30,5	27,0	8,6
AD-571711.1	102,2	11,3	112,9	16,7	112,1	9,8	108,7	6,3	125,7	93,2	117,4	21,6
AD-571712.1	96,4	11,0	89,8	9,8	105,2	11,4	97,5	21,2	87,5	46,2	113,7	28,1
AD-571713.1	55,7	7,5	69,0	5,1	104,6	28,1	128,9	18,2	109,0	25,8	89,4	14,2

Дуплекс	FU* 500 нМ	CO	FU* 100 нМ	CO	FU* 10 нМ	CO	TX# 10 нМ	CO	TX# 1 нМ	CO	TX# 0,1 нМ	CO
AD-571714.1	68,3	9,5	68,2	8,8	94,1	5,6	123,6	24,1	84,7	57,5	105,8	14,3
AD-571716.1	96,0	11,1	60,0	11,5	87,8	14,7	101,3	21,8	55,5	12,2	113,2	8,7
AD-571717.1	74,9	15,5	62,8	6,9	103,5	32,1	95,4	22,2	43,8	19,7	33,6	5,2
AD-571718.1	27,4	4,1	45,5	6,3	71,8	15,2	204,5	82,6	84,7	133,8	19,8	4,5
AD-571719.2	31,9	3,6	57,1	6,2	98,9	29,4	171,1	37,0	109,2	130,1	32,1	3,8
AD-571720.1	67,0	4,8	77,0	11,4	95,1	11,1	193,3	61,4	19,7	8,0	40,3	11,4
AD-571721.1	35,8	6,7	48,2	5,6	79,0	10,6	130,7	34,1	32,2	17,1	21,2	9,6
AD-571722.1	22,2	4,7	35,1	5,5	84,9	15,3	150,9	72,0	125,1	103,5	24,1	13,8
AD-571723.1	49,0	12,1	64,9	8,0	97,4	16,1	234,7	140,7	124,5	47,1	67,2	16,2
AD-571742.1	106,4	2,6	87,8	17,6	113,3	31,5	168,2	79,2	42,5	13,9	209,9	24,0
AD-571743.1	89,9	17,3	104,8	27,6	112,3	54,1	81,0	20,6	64,9	17,6	40,0	11,7
AD-571744.1	88,1	18,2	106,7	9,7	133,8	56,9	121,1	19,3	61,0	20,5	46,8	15,5
AD-571745.1	66,1	15,6	96,2	14,4	99,6	5,0	100,0	12,8	N/A	N/A	64,5	14,6
AD-571746.1	114,5	25,5	120,1	14,6	136,5	31,4	91,8	3,7	83,6	48,4	82,3	7,2
AD-571747.1	82,6	11,3	89,6	8,3	109,5	13,0	76,7	37,8	40,0	23,5	75,0	19,0
AD-571748.1	30,2	5,5	57,5	7,4	87,7	11,5	108,5	19,3	48,0	14,2	31,3	6,0
AD-571749.1	29,6	3,2	55,3	5,8	79,1	8,4	106,2	8,9	22,3	18,9	28,5	3,3
AD-571750.1	107,4	11,5	95,7	21,2	115,5	52,4	86,1	22,2	N/A	N/A	39,6	10,7
AD-571751.1	81,4	12,8	101,6	13,1	101,4	11,0	102,5	17,3	25,4	24,7	44,0	4,7
AD-571753.2	36,4	9,3	52,6	6,3	85,8	7,0	102,8	18,4	85,5	34,7	31,5	7,0
AD-571755.1	81,5	21,0	91,3	8,0	111,7	18,1	103,3	15,1	43,2	30,7	73,7	8,6
AD-571756.1	98,2	14,2	106,6	37,5	116,4	17,5	101,3	13,4	126,1	55,2	78,7	24,4
AD-571757.1	64,3	5,7	75,7	10,9	105,9	17,9	115,5	29,6	39,9	25,2	63,0	11,8
AD-571758.1	90,3	11,1	93,6	11,9	114,7	44,8	108,9	23,8	34,5	18,4	109,3	16,6
AD-571759.1	49,6	9,8	42,9	5,8	69,8	7,8	89,0	14,9	67,4	23,9	52,3	20,2
AD-571760.1	63,3	4,7	72,5	7,0	91,4	37,3	82,2	22,6	33,7	15,1	18,5	8,6
AD-571761.1	54,1	3,5	70,9	8,7	82,3	14,6	126,3	20,6	15,2	4,0	25,6	4,9
AD-571762.1	37,2	3,9	63,6	7,8	74,1	6,0	116,4	18,3	98,1	34,9	28,3	4,3
AD-571763.1	33,8	8,0	50,1	6,5	78,7	8,3	121,9	21,4	80,6	62,4	24,4	7,6

Дуплекс	FU* 500 нМ	CO	FU* 100 нМ	CO	FU* 10 нМ	CO	TX# 10 нМ	CO	TX# 1 нМ	CO	TX# 0,1 нМ	CO
AD-571764.1	62,0	20,4	71,3	3,2	105,0	36,9	117,6	8,9	67,5	36,9	30,3	5,8
AD-571765.2	84,7	10,7	92,0	14,3	110,0	7,1	122,2	6,2	146,0	113,7	97,8	21,9
AD-571766.2	65,4	11,3	73,5	22,0	101,6	13,3	116,5	12,8	71,3	81,4	78,4	22,0
AD-571767.2	80,6	19,5	58,1	5,9	91,0	20,8	97,1	17,0	143,9	83,0	88,8	7,8
AD-572383.1	69,2	18,0	79,1	2,6	80,9	5,6	102,5	11,1	109,1	34,7	53,3	11,5
AD-572384.1	78,1	11,3	97,5	10,8	121,5	8,4	107,2	6,5	115,5	3,4	64,8	15,5
AD-572385.1	79,2	9,2	94,8	12,5	92,7	10,4	104,3	14,6	79,5	27,8	64,5	5,6
AD-572386.1	41,7	3,6	66,6	4,8	92,1	27,8	99,9	22,9	68,5	1,7	35,4	14,3
AD-572387.4	86,4	3,0	70,1	8,1	77,8	10,0	80,3	10,7	66,2	82,6	119,9	17,8
AD-572391.1	90,7	19,3	91,9	10,5	125,7	28,0	86,0	29,4	44,2	19,6	113,0	11,7
AD-572392.1	66,1	13,5	72,3	8,9	88,7	7,6	134,5	36,2	N/A	N/A	46,4	8,8
AD-572393.2	99,8	13,6	97,1	20,3	100,0	19,3	116,0	19,1	152,6	108,7	56,7	8,0
AD-572394.1	102,9	8,9	111,1	22,1	108,6	22,1	125,6	14,9	48,1	26,4	61,8	17,7
AD-572395.1	109,6	18,9	102,9	11,9	115,5	19,1	118,0	18,8	47,0	21,9	82,3	14,6
AD-572396.1	98,1	14,9	104,2	7,7	118,3	27,5	166,3	106,9	23,7	10,1	82,7	32,0
AD-572397.1	109,3	5,7	80,3	8,7	123,0	28,6	108,7	10,6	51,6	22,6	125,3	27,3
AD-572495.1	25,9	4,5	28,9	4,6	97,7	48,0	87,7	39,7	39,4	17,6	10,0	3,9
AD-572569.1	117,7	31,0	100,9	13,4	110,9	26,1	124,2	16,5	N/A	N/A	85,4	24,5
AD-572570.1	43,8	6,6	58,0	6,6	95,9	24,3	100,3	10,5	34,6	9,2	37,7	6,1
AD-572571.1	60,3	8,7	74,0	15,7	98,9	28,9	116,1	17,2	119,1	100,7	42,0	5,8
AD-572572.1	81,3	15,5	83,3	11,3	96,8	22,9	95,5	3,1	76,9	37,2	36,2	10,7
AD-572573.1	70,2	22,3	72,2	23,1	66,0	17,5	127,1	29,9	315,6	73,6	26,9	4,7
AD-572574.1	93,8	13,6	90,6	15,0	129,2	56,9	100,7	9,3	10,8	13,7	86,0	20,5
AD-572575.1	66,5	17,4	64,7	14,9	105,6	30,1	88,4	9,8	34,1	7,8	68,3	20,7
AD-572576.1	88,0	5,2	103,4	33,5	100,7	41,7	94,6	65,2	70,8	25,4	112,6	46,5
AD-572577.1	118,6	27,9	111,9	17,0	176,5	84,7	140,6	28,6	36,2	12,9	114,4	15,3
AD-572580.1	90,9	61,5	97,7	16,0	127,3	36,4	123,8	16,6	N/A	N/A	121,6	46,9
AD-572581.1	77,3	11,5	80,4	14,9	143,2	51,4	109,6	21,3	150,2	107,7	87,8	19,7

# Трансфекция (ТХ)

\* Свободное поглощение (FU)

Таблица 27. Скрининг разовой дозы СЗ в клетках РСН (% Оставшейся мРНК СЗ)

Дуплекс	FU* 500 нМ	СО	FU* 100 нМ	СО	FU* 10 нМ	СО	TX# 50 нМ	СО	TX# 10 нМ	СО	TX# 1 нМ	СО	TX# 0,1 нМ	СО
AD-564723.1	51,6	21,2	52,2	24,7	82,7	58,9	19,8	3,8	13,3	6,8	55,8	24,0	145,8	88,9
AD-564724.1	64,3	13,1	102,9	30,8	106,6	31,7	4,7	1,6	3,8	0,8	37,8	14,9	101,9	13,1
AD-1069838.1	110,5	19,4	94,8	13,3	139,4	65,9	36,0	6,5	16,8	5,9	87,5	3,5	106,5	9,7
AD-564726.1	140,5	42,4	129,4	77,4	127,2	10,8	14,9	1,8	13,6	3,9	84,2	6,7	75,9	12,4
AD-564727.3	120,7	43,2	149,1	107,3	158,0	46,3	8,1	1,2	7,1	2,4	65,8	20,3	79,0	14,1
AD-1069839.1	180,1	78,3	132,6	50,8	184,9	59,0	4,9	0,5	3,3	0,9	58,6	20,4	80,6	19,7
AD-1069840.1	122,7	26,8	164,0	78,4	181,7	52,7	23,8	6,3	13,6	6,7	65,0	20,5	77,4	17,2
AD-564730.3	64,5	14,5	151,1	55,1	214,4	86,6	0,7	0,2	1,0	0,4	7,5	4,5	32,0	12,6
AD-1069841.1	42,9	16,9	69,8	8,1	88,1	15,0	13,3	2,6	11,0	3,3	51,6	7,1	106,5	40,2
AD-564732.1	78,1	14,9	95,4	37,1	62,7	17,3	65,1	30,7	20,7	4,4	66,3	15,5	97,0	11,7
AD-1069842.1	63,4	21,5	91,6	20,6	81,5	16,9	0,7	0,1	0,4	0,1	1,5	0,2	44,1	9,6
AD-564734.1	49,7	12,5	97,1	38,6	91,8	31,4	1,1	0,1	0,5	0,1	1,2	0,4	21,5	5,8
AD-1069843.1	82,1	28,8	127,2	41,0	107,0	27,5	34,9	0,7	20,3	8,2	85,7	3,7	73,9	3,3
AD-564736.1	87,0	16,4	129,9	37,8	148,5	23,6	11,5	2,8	6,0	1,0	39,5	3,0	77,0	14,0

Дуплекс	FU* 500 нМ	СО	FU* 100 нМ	СО	FU* 10 нМ	СО	TX# 50 нМ	СО	TX# 10 нМ	СО	TX# 1 нМ	СО	TX# 0,1 нМ	СО
AD-1069844.1	97,3	70,9	156,6	63,5	143,4	46,3	1,1	0,1	0,6	0,1	2,1	0,6	36,8	5,5
AD-564738.1	79,8	49,6	189,2	57,4	212,1	52,0	1,1	0,2	0,8	0,2	8,9	2,9	70,8	60,8
AD-564739.2	62,4	27,8	67,3	11,7	67,1	20,4	3,5	0,6	1,9	0,2	3,2	0,9	77,4	13,2
AD-1069845.1	70,0	20,9	64,7	26,4	64,1	7,2	21,2	3,8	5,8	0,8	7,3	4,0	51,0	18,4
AD-564741.1	85,4	11,3	89,6	43,6	86,3	8,4	0,9	0,1	0,8	0,1	1,8	0,7	23,8	4,6
AD-1069846.1	70,5	6,6	85,3	12,3	92,7	16,2	0,9	0,2	1,6	2,0	1,3	0,4	16,7	3,5
AD-1069847.1	84,0	44,2	111,8	39,6	144,2	32,3	1,2	0,1	0,7	0,1	1,8	0,4	25,7	7,4
AD-564745.3	71,6	22,1	149,7	16,0	156,5	39,8	1,2	0,3	0,6	0,1	4,5	1,2	44,0	50,1
AD-564747.1	77,1	23,0	124,9	26,7	206,1	63,9	3,1	1,3	4,0	4,1	45,7	7,9	89,9	90,8
AD-1069850.1	116,0	12,9	117,3	51,4	88,8	18,0	77,9	32,4	65,4	15,5	82,9	7,4	116,3	11,0
AD-1069851.1	175,9	87,7	110,6	28,8	90,1	14,4	46,4	8,7	41,5	2,1	84,6	10,7	91,5	6,8
AD-1069852.1	83,9	29,4	142,7	54,9	114,9	23,9	6,1	1,4	6,3	1,5	58,8	7,1	96,5	11,4
AD-1069853.1	65,5	34,3	212,8	66,4	154,0	24,8	1,0	0,2	0,6	0,1	4,5	1,1	99,0	73,4
AD-564925.1	67,1	31,9	182,9	26,2	233,5	65,7	1,6	0,2	1,2	0,2	8,9	2,6	18,6	20,2
AD-1069854.1	55,6	27,1	57,9	35,7	53,7	38,2	1,7	0,2	1,6	0,5	3,7	0,8	53,5	21,8

Дуплекс	FU* 500 нМ	СО	FU* 100 нМ	СО	FU* 10 нМ	СО	TX# 50 нМ	СО	TX# 10 нМ	СО	TX# 1 нМ	СО	TX# 0,1 нМ	СО
AD-1069855.1	90,1	28,9	50,4	25,9	43,8	20,2	1,7	0,6	0,8	0,4	2,4	1,2	48,6	9,8
AD-1069856.1	119,0	43,7	63,1	15,4	56,3	8,3	3,9	0,7	2,3	1,2	4,9	0,2	83,1	13,8
AD-564929.1	133,2	31,0	94,5	48,8	68,6	12,6	54,0	5,6	45,9	13,3	60,8	5,7	95,0	15,0
AD-564930.1	137,8	39,7	112,8	11,8	80,8	10,0	94,4	46,1	43,2	9,3	72,4	7,3	105,3	19,5
AD-1069857.1	121,1	54,4	95,7	11,2	105,7	19,4	1,5	0,5	1,0	0,2	10,2	0,7	83,6	14,4
AD-564934.1	80,9	25,7	201,1	71,7	125,8	11,0	131,0	76,5	84,2	30,5	89,7	9,5	118,2	8,5
AD-1069858.1	110,6	55,7	138,5	63,5	166,6	26,4	30,6	5,0	44,7	21,2	102,6	13,1	81,0	21,4
AD-564936.1	109,6	55,7	53,8	16,1	47,5	8,5	34,0	9,7	72,7	35,1	67,1	18,7	95,8	17,7
AD-564937.1	89,3	54,3	78,9	23,9	44,1	9,4	23,4	6,2	24,8	6,1	29,4	10,4	87,0	50,7
AD-564938.1	114,2	28,9	119,7	94,1	77,4	15,3	116,8	48,7	117,9	12,2	88,9	11,7	105,9	12,7
AD-1069859.1	97,0	22,5	88,1	39,6	106,7	55,0	31,3	5,8	36,9	7,4	70,7	2,9	99,2	18,2
AD-564941.1	138,1	75,5	126,7	72,8	145,6	50,3	195,8	40,5	140,9	3,1	93,0	18,7	109,2	13,3
AD-1069860.1	143,9	45,8	146,3	62,2	141,7	35,7	128,5	73,3	118,5	12,8	110,3	13,5	112,8	36,5
AD-564943.1	107,4	92,7	50,2	20,1	47,1	14,3	15,1	1,0	19,9	9,7	21,4	7,6	85,5	7,1
AD-1069861.1	64,0	39,2	53,1	17,6	54,1	14,5	0,6	0,1	0,5	0,3	0,4	0,0	3,6	1,1

Дуплекс	FU* 500 нМ	СО	FU* 100 нМ	СО	FU* 10 нМ	СО	TX# 50 нМ	СО	TX# 10 нМ	СО	TX# 1 нМ	СО	TX# 0,1 нМ	СО
AD-565031.1	60,7	8,6	105,7	48,3	46,9	10,6	0,8	0,1	0,5	0,1	1,0	0,1	5,3	0,4
AD-565032.1	75,1	14,1	82,6	21,7	81,2	9,9	0,9	0,2	0,7	0,0	0,6	0,1	4,7	0,8
AD-1069862.1	59,8	15,1	93,2	15,2	84,4	9,4	0,8	0,1	0,9	0,1	0,9	0,1	7,6	0,9
AD-565034.1	38,2	10,1	65,7	22,4	76,9	7,8	0,7	0,1	0,6	0,2	0,8	0,2	5,2	0,6
AD-565035.1	30,8	5,7	88,6	16,3	96,5	23,9	0,7	0,1	0,7	0,3	0,6	0,1	3,2	0,6
AD-1069863.1	52,4	25,9	123,5	69,8	186,4	61,0	0,8	0,1	0,5	0,1	0,8	0,1	4,0	1,0
AD-565037.1	59,2	54,4	43,7	13,3	43,0	14,5	0,6	0,2	0,4	0,1	0,6	0,1	3,7	0,5
AD-565038.1	153,3	95,6	77,3	27,8	44,4	28,3	0,8	0,3	1,0	0,4	0,7	0,1	16,7	3,5
AD-1069864.1	78,0	26,5	64,1	38,5	44,9	8,1	2,5	0,3	1,2	0,2	1,6	0,3	34,8	14,1
AD-565041.1	147,5	44,2	89,8	25,9	67,7	20,2	7,5	2,2	10,5	2,5	29,8	9,7	80,3	10,7
AD-565042.1	119,3	51,9	106,0	40,0	81,9	31,9	26,3	7,5	31,8	6,1	54,7	9,5	93,3	20,9
AD-565043.1	118,8	19,8	96,4	24,0	131,5	60,2	78,8	26,5	92,7	13,0	102,3	6,5	106,2	15,4
AD-565044.1	138,1	65,0	120,5	55,1	94,7	29,2	140,6	35,1	106,6	7,4	113,1	16,4	119,9	37,6
AD-1069865.1	87,9	34,7	113,0	52,7	131,1	51,4	12,3	2,4	5,2	1,0	13,0	3,3	64,8	12,8
AD-1069866.1	100,3	23,2	51,0	11,4	69,9	25,1	95,0	58,7	150,1	16,7	105,2	7,5	100,4	27,0

Дуплекс	FU* 500 нМ	СО	FU* 100 нМ	СО	FU* 10 нМ	СО	TX# 50 нМ	СО	TX# 10 нМ	СО	TX# 1 нМ	СО	TX# 0,1 нМ	СО
AD-565047.1	89,4	30,3	75,5	13,4	92,8	29,8	146,5	50,0	165,3	20,7	96,5	10,3	119,5	19,8
AD-1069867.1	126,4	38,6	110,7	9,7	171,0	14,9	160,8	60,1	169,2	14,9	98,3	17,6	113,7	14,8
AD-565049.1	111,7	35,4	105,5	27,0	111,3	37,3	138,2	50,8	171,1	6,9	108,4	3,8	118,0	20,3
AD-565050.1	96,4	61,5	125,6	39,4	116,9	30,8	180,9	55,9	175,6	27,4	119,2	11,4	118,1	22,6
AD-565274.1	137,1	70,3	152,5	59,8	109,4	23,5	69,4	11,7	127,5	16,0	119,2	8,1	99,4	30,3
AD-565275.1	75,7	54,5	120,0	28,2	130,7	33,6	3,5	1,2	5,4	0,4	57,3	16,0	65,7	16,7
AD-1069868.1	105,4	79,2	77,0	29,7	50,2	19,7	3,5	1,2	2,5	0,1	12,0	3,7	103,7	9,2
AD-1069869.1	89,0	37,8	75,5	25,4	65,4	11,9	14,4	2,9	19,2	6,0	53,6	16,1	106,2	24,4
AD-565278.2	94,1	35,2	67,6	13,4	68,7	19,4	1,9	0,4	2,4	0,8	11,6	2,5	94,1	23,0
AD-1069870.1	66,1	37,2	61,6	1,6	70,4	9,1	0,8	0,2	0,8	0,4	1,8	0,4	28,6	4,3
AD-565280.1	71,8	21,2	88,2	40,0	165,3	112,7	56,9	25,4	54,1	15,8	80,2	7,7	114,3	18,0
AD-565281.3	49,5	22,2	79,9	24,8	79,9	16,7	5,9	2,0	3,6	0,5	9,9	2,7	74,0	8,1
AD-1069871.1	52,4	11,2	83,9	36,5	108,4	22,2	2,1	0,3	1,1	0,3	2,4	0,3	18,3	1,0
AD-565283.1	37,3	16,7	131,6	39,1	173,4	121,6	1,2	0,2	1,8	0,2	7,5	2,2	70,8	30,9
AD-1069872.1	80,4	25,9	84,2	44,3	71,8	42,0	1,8	0,4	1,5	0,5	7,9	3,9	81,9	29,0

Дуплекс	FU* 500 нМ	СО	FU* 100 нМ	СО	FU* 10 нМ	СО	TX# 50 нМ	СО	TX# 10 нМ	СО	TX# 1 нМ	СО	TX# 0,1 нМ	СО
AD-1069873.1	57,7	31,1	82,4	10,0	59,2	13,7	1,4	0,2	1,8	0,6	5,1	1,3	81,8	30,3
AD-565286.1	91,7	38,5	114,8	56,6	66,1	16,9	84,5	24,1	111,0	25,3	113,5	16,4	118,5	13,2
AD-565287.1	57,7	10,6	115,5	44,9	73,9	23,0	29,7	12,3	23,1	9,7	73,5	11,3	131,4	12,8
AD-1069874.1	49,9	10,3	72,7	13,1	87,0	36,6	32,5	6,6	71,2	64,3	109,3	56,2	160,1	64,6
AD-1069875.1	103,4	31,7	117,0	37,5	97,3	26,8	75,8	21,8	128,7	94,9	78,3	14,0	114,8	12,1
AD-565335.1	52,9	16,8	100,5	16,6	200,3	91,6	2,5	0,5	2,5	0,4	14,7	4,2	38,3	6,7
AD-1069876.1	46,4	18,4	46,7	25,1	70,2	21,6	29,2	12,9	74,9	13,1	93,8	8,9	35,5	12,4
AD-565895.1	77,5	56,1	69,7	22,4	93,6	44,3	1,7	0,7	1,7	0,1	5,5	0,6	62,9	14,8
AD-1069877.1	55,6	21,0	90,8	20,6	113,8	38,3	111,5	61,6	142,5	28,7	112,1	9,0	111,5	14,2
AD-565897.1	91,6	15,2	80,3	9,7	78,3	29,1	111,4	74,4	150,6	13,8	110,0	6,7	79,7	10,0
AD-565899.1	51,9	7,7	73,4	12,8	90,3	10,4	35,9	19,7	34,0	12,8	80,6	16,3	105,7	19,9
AD-565903.1	71,9	20,4	80,6	21,1	102,8	42,6	10,3	2,9	7,9	3,2	14,4	6,6	59,0	13,8
AD-565904.3	77,0	8,0	62,9	29,1	90,2	18,5	2,3	0,7	3,9	2,7	2,6	0,9	21,9	3,6

# Трансфекция (TX)

\* Свободное поглощение (FU)

Таблица 28. Скрининг разовой дозы СЗ в клетках РСН (% Оставшейся мРНК СЗ)

Дуплекс ID	FU* 500 нМ	CO	FU* 100 нМ	CO	FU* 10 нМ	CO	TX# 50 нМ	CO	TX# 10 нМ	CO	TX# 1 нМ	CO	TX# 0,1 нМ	CO
AD-1069878.1	51,3	5,7	62,2	36,8	214,9	37,4	4,2	0,6	1,8	0,3	3,8	2,0	254,9	63,1
AD-565906.1	59,0	2,5	60,6	38,4	202,5	44,2	120,6	10,1	103,4	30,2	95,3	14,1	242,6	53,0
AD-565907.1	62,6	10,5	39,9	18,9	232,0	103,1	0,7	0,3	1,3	0,3	9,6	2,0	278,0	123,5
AD-1069879.1	82,6	12,0	43,4	16,7	165,9	70,0	7,1	2,3	7,9	1,0	30,3	4,5	198,8	83,9
AD-565909.1	93,3	15,5	49,4	23,0	245,8	78,8	4,2	0,1	8,5	1,3	47,3	12,2	264,8	112,0
AD-565910.1	96,8	10,9	70,3	38,6	154,2	70,6	0,7	0,2	2,9	2,1	25,1	4,9	184,8	84,5
AD-565911.1	82,9	6,1	54,1	33,7	207,4	25,3	0,5	0,1	0,9	0,1	3,4	1,4	N/A	N/A
AD-1069880.1	98,1	26,1	64,0	32,2	N/A	N/A	11,6	6,0	36,3	3,5	101,2	16,7	N/A	N/A
AD-565913.1	67,5	17,9	32,8	4,3	141,2	69,8	2,9	0,4	4,4	1,1	71,0	25,0	169,2	83,6
AD-1069881.1	57,3	7,4	51,1	25,9	125,4	61,1	0,4	0,1	0,7	0,1	3,9	1,3	150,2	73,2
AD-565915.1	72,8	4,4	83,2	45,4	170,7	81,6	121,8	3,6	103,0	36,0	104,3	3,5	204,5	97,8
AD-1069882.1	65,1	10,5	58,2	42,0	151,4	60,5	0,4	0,1	1,0	0,3	8,4	1,3	181,3	72,5
AD-1069883.1	89,1	6,7	72,3	41,9	146,3	29,9	27,3	5,8	73,3	12,7	105,3	5,4	175,3	35,9
AD-1069884.1	104,0	10,5	44,0	15,7	198,2	32,0	51,0	10,7	72,9	23,9	112,5	7,6	237,5	38,3
AD-565919.1	126,6	29,1	34,6	12,2	225,4	54,6	81,9	9,2	126,6	14,3	112,5	7,9	275,8	54,7

Дуплекс ID	FU* 500 нМ	CO	FU* 100 нМ	CO	FU* 10 нМ	CO	TX# 50 нМ	CO	TX# 10 нМ	CO	TX# 1 нМ	CO	TX# 0,1 нМ	CO
AD-1069885.1	92,2	13,8	55,4	43,3	214,4	120,2	49,6	17,2	51,4	18,8	70,5	13,8	209,7	77,3
AD-565921.1	82,7	10,0	83,9	91,9	96,4	39,7	75,2	4,7	55,9	23,1	105,6	14,3	115,5	47,6
AD-1069886.1	70,1	13,8	89,6	100,6	117,8	49,1	1,1	0,5	2,4	0,6	30,9	8,4	141,1	58,8
AD-565923.1	85,8	3,8	59,6	26,2	134,9	18,9	93,9	6,2	90,2	21,5	91,9	2,4	161,7	22,6
AD-565924.1	84,2	12,1	80,5	31,1	151,3	72,1	1,2	0,3	1,9	0,2	12,7	1,1	181,2	86,4
AD-1069887.1	93,0	6,7	89,5	48,8	145,5	29,4	1,5	0,7	1,9	0,1	42,4	8,8	174,3	35,2
AD-565927.1	99,1	17,4	48,8	9,0	155,6	22,0	120,4	17,1	124,3	43,6	121,4	16,2	186,5	26,3
AD-565928.1	81,9	8,4	35,2	7,3	N/A	N/A	49,1	3,5	109,2	33,7	112,6	9,1	N/A	N/A
AD-1069888.1	74,5	15,4	44,3	21,0	101,9	48,2	2,8	0,6	10,6	5,8	71,0	5,5	122,1	57,8
AD-566379.1	83,0	7,7	109,1	77,5	100,6	44,5	102,3	27,4	104,5	49,0	85,6	6,6	120,5	53,3
AD-566380.1	91,9	8,7	128,7	35,6	122,5	10,5	109,5	6,1	124,9	7,0	113,4	12,1	146,8	12,6
AD-1069889.1	102,2	10,9	126,8	41,6	147,3	28,4	109,2	12,4	126,8	18,2	104,8	13,8	176,5	34,0
AD-566382.1	97,8	24,0	45,4	4,4	151,2	15,0	112,7	4,7	130,0	12,0	109,0	9,1	181,2	18,0
AD-566383.2	105,2	18,5	133,5	93,9	136,9	39,0	115,4	13,0	129,5	11,3	112,4	9,3	164,0	46,7
AD-566384.2	102,6	32,5	56,4	23,3	152,3	24,9	106,6	8,2	117,1	47,3	106,2	5,8	165,7	8,9

<b>Дуплекс ID</b>	<b>FU* 500 нМ</b>	<b>CO</b>	<b>FU* 100 нМ</b>	<b>CO</b>	<b>FU* 10 нМ</b>	<b>CO</b>	<b>TX# 50 нМ</b>	<b>CO</b>	<b>TX# 10 нМ</b>	<b>CO</b>	<b>TX# 1 нМ</b>	<b>CO</b>	<b>TX# 0,1 нМ</b>	<b>CO</b>
AD-1069890.1	90,0	63,7	39,5	10,3	87,7	45,3	106,1	4,2	93,1	52,3	95,1	8,7	105,1	54,2
AD-1069891.1	90,9	8,3	171,8	27,6	76,4	30,6	1,0	0,1	2,3	0,6	16,1	4,7	91,6	36,7
AD-1069892.1	87,7	4,3	103,5	64,9	53,3	18,4	10,9	1,2	16,3	4,9	76,7	10,6	63,9	22,0
AD-566388.2	89,3	9,3	81,8	44,2	66,4	8,8	83,9	2,8	104,1	12,5	106,4	14,7	79,5	10,5
AD-566389.1	96,8	9,7	133,1	83,6	100,5	41,9	100,0	2,6	118,4	17,9	107,1	9,6	120,4	50,2
AD-1069893.1	115,3	17,1	134,5	63,5	83,7	22,4	7,9	1,3	20,2	4,9	86,1	4,8	100,3	26,8
AD-566391.1	100,5	19,3	83,1	26,3	123,2	11,8	8,6	1,8	29,4	15,5	90,0	2,9	147,7	14,1
AD-1069894.1	111,0	9,5	59,6	20,7	192,8	78,0	106,5	4,6	122,2	24,5	118,5	11,2	156,3	12,2
AD-566393.1	71,5	41,2	71,8	14,8	63,8	27,2	86,1	13,1	87,3	38,2	106,8	14,7	76,4	32,5
AD-566395.1	129,1	44,8	144,5	35,2	63,7	19,1	21,6	4,9	48,8	6,6	96,4	11,9	76,4	22,8
AD-1069896.1	111,7	16,2	163,6	31,1	59,1	11,9	90,8	5,7	98,9	9,8	96,4	14,4	70,8	14,3
AD-1069897.1	117,2	27,4	165,7	34,2	56,6	27,0	66,1	7,2	83,6	11,4	106,0	5,2	67,8	32,4
AD-1069898.1	113,9	33,1	149,8	6,0	74,2	29,1	62,8	5,7	89,4	15,6	117,9	13,6	88,9	34,9
AD-1069899.1	110,5	23,1	140,1	17,7	130,9	46,9	121,6	12,5	139,5	29,2	114,8	14,1	156,8	56,2
AD-566475.1	113,8	39,3	84,2	68,5	38,1	4,0	28,3	6,6	18,5	5,7	48,2	8,6	45,6	4,8

Дуплекс ID	FU* 500 нМ	CO	FU* 100 нМ	CO	FU* 10 нМ	CO	TX# 50 нМ	CO	TX# 10 нМ	CO	TX# 1 нМ	CO	TX# 0,1 нМ	CO
AD-1069900.1	138,2	41,4	139,2	111,8	38,0	6,4	14,9	1,4	23,1	5,8	61,6	12,6	45,5	7,7
AD-566477.1	143,3	15,3	109,6	36,4	45,1	3,5	61,2	7,5	63,5	3,8	84,9	3,7	54,0	4,2
AD-1069901.1	119,6	12,0	146,5	66,0	81,6	32,7	102,3	7,2	94,4	6,6	102,2	8,9	97,8	39,2
AD-566483.1	93,8	37,5	128,6	19,1	71,1	3,8	10,7	0,8	14,7	1,1	85,8	1,9	85,2	4,6
AD-566484.1	113,5	27,1	146,1	26,1	68,7	24,4	32,3	13,4	51,8	10,0	99,5	6,7	82,3	29,3
AD-566485.2	127,7	22,8	173,0	16,5	85,3	37,7	106,1	13,3	115,6	11,4	119,0	14,5	102,2	45,2
AD-566486.1	60,4	20,1	107,2	56,5	142,2	73,2	50,8	9,3	58,7	21,8	117,6	5,2	170,3	87,7
AD-1069902.1	53,3	36,3	40,6	19,3	95,8	75,0	0,2	0,1	0,6	0,2	0,8	0,1	114,8	89,9
AD-1069903.1	88,0	13,3	148,8	55,5	104,6	55,8	35,7	7,6	40,5	14,3	76,5	9,7	125,3	66,8
AD-1069904.1	130,4	21,0	99,7	41,0	87,1	16,1	15,7	3,4	21,0	8,0	73,2	11,8	104,4	19,3
AD-1069905.1	109,9	4,2	117,9	52,4	85,6	18,6	91,2	3,4	88,3	13,6	97,5	10,5	102,6	22,3
AD-567054.1	152,7	15,6	163,6	99,0	89,5	20,5	71,2	12,9	74,5	12,7	92,6	8,3	107,3	24,5
AD-1069906.1	123,5	13,0	129,7	18,6	83,1	33,4	107,6	12,1	97,8	7,9	99,0	8,2	99,6	40,0
AD-1069907.1	126,7	33,5	132,0	74,4	89,0	55,4	114,9	4,0	109,7	10,3	99,4	8,5	106,6	66,4
AD-567057.1	95,7	30,3	81,3	36,2	132,1	53,1	36,1	15,0	59,5	12,2	96,4	10,8	201,8	101,3

<b>Дуплекс ID</b>	<b>FU* 500 нМ</b>	<b>CO</b>	<b>FU* 100 нМ</b>	<b>CO</b>	<b>FU* 10 нМ</b>	<b>CO</b>	<b>TX# 50 нМ</b>	<b>CO</b>	<b>TX# 10 нМ</b>	<b>CO</b>	<b>TX# 1 нМ</b>	<b>CO</b>	<b>TX# 0,1 нМ</b>	<b>CO</b>
AD-1069908.1	100,1	37,9	61,6	42,8	70,9	33,2	110,1	22,4	95,6	20,3	97,2	8,1	85,0	39,8
AD-567059.1	107,3	7,7	79,7	43,1	51,4	19,8	115,4	9,9	123,4	16,4	119,3	19,4	61,6	23,7
AD-567060.1	87,9	23,1	78,4	19,8	51,0	19,9	1,0	0,3	2,3	0,6	26,4	14,1	61,1	23,8
AD-1069909.1	134,1	20,5	84,9	47,6	83,2	32,7	10,0	1,8	11,0	2,3	61,0	11,8	99,7	39,2
AD-1069910.1	124,2	30,7	147,1	56,9	42,3	8,2	67,7	12,3	69,6	12,2	102,1	20,2	50,7	9,8
AD-567063.4	90,6	13,4	48,6	19,4	62,0	15,1	1,4	0,2	2,2	0,3	35,0	17,6	74,3	18,1
AD-1069911.1	47,8	13,8	86,7	84,5	85,3	19,5	1,2	0,1	2,7	1,0	21,4	5,4	102,2	23,3
AD-567065.1	37,1	5,3	90,8	70,5	54,6	30,8	131,2	8,1	125,6	29,8	124,4	21,7	65,4	36,9
AD-567066.4	103,1	16,9	34,6	21,0	53,5	13,2	0,3	0,0	0,7	0,3	7,1	2,2	64,1	15,8
AD-1069912.1	108,4	37,9	112,5	34,5	48,0	10,4	0,5	0,2	0,8	0,2	9,1	4,1	57,5	12,4
AD-567068.1	112,7	20,5	112,5	13,4	52,1	17,9	39,8	11,2	23,4	2,9	85,7	7,7	62,5	21,5
AD-1069913.1	120,3	31,4	110,3	24,4	40,2	6,5	9,9	2,2	36,0	8,4	111,0	26,6	48,2	7,8
AD-567070.1	120,6	26,5	125,7	68,0	46,4	6,9	1,6	0,5	5,8	2,1	93,4	31,1	55,6	8,3
AD-1069914.1	71,6	31,3	44,7	17,3	130,9	65,4	1,4	0,1	3,2	0,4	65,4	6,3	156,8	78,4
AD-567072.1	55,9	3,0	24,4	12,5	49,3	36,6	1,3	0,3	2,1	0,4	45,3	14,0	59,1	43,9

Дуплекс ID	FU* 500 нМ	CO	FU* 100 нМ	CO	FU* 10 нМ	CO	TX# 50 нМ	CO	TX# 10 нМ	CO	TX# 1 нМ	CO	TX# 0,1 нМ	CO
AD-1069915.1	93,1	25,8	44,0	6,5	60,3	24,8	0,8	0,1	1,2	0,2	10,5	1,6	72,3	29,8
AD-1069916.1	109,8	18,2	99,2	61,3	52,2	6,3	0,5	0,1	1,7	0,6	24,8	10,7	62,6	7,5
AD-1069917.1	118,8	32,2	99,0	27,5	45,1	9,0	0,3	0,2	0,5	0,1	2,5	0,8	54,0	10,8
AD-567076.1	99,5	4,2	115,5	92,3	38,2	9,8	90,9	6,3	59,2	4,7	105,0	8,1	45,7	11,8
AD-1069918.1	112,6	32,1	64,0	28,4	59,4	17,1	92,3	21,7	88,7	22,5	141,0	6,0	71,2	20,5
AD-567294.1	134,9	38,6	115,6	63,1	64,7	50,6	111,9	15,5	71,9	23,0	117,9	29,5	77,6	60,7
AD-1069919.1	111,9	46,9	54,8	32,3	118,7	25,9	2,0	0,2	2,3	0,4	34,4	18,1	142,3	31,0
AD-1069920.1	53,1	13,4	31,1	20,3	115,6	34,6	0,4	0,2	0,7	0,1	2,0	0,5	138,5	41,5
AD-567297.1	87,3	54,6	81,8	52,4	100,8	56,5	4,0	0,3	7,9	1,7	86,4	21,6	120,7	67,7
AD-567300.1	78,0	51,8	22,7	10,4	54,6	27,1	0,5	0,3	0,4	0,3	1,5	0,3	65,5	32,5
AD-567301.1	47,1	29,1	43,7	34,7	65,6	20,4	0,4	0,3	0,4	0,2	0,8	0,1	78,6	24,5
AD-1069922.1	57,0	44,0	36,7	17,3	131,5	51,5	0,7	0,3	0,7	0,2	10,3	5,8	157,5	61,7

# Трансфекция (TX)

\* Свободное поглощение (FU)

Таблица 29. Скрининг разовой дозы СЗ в клетках РСН (% Оставшейся мРНК СЗ)

Дуплекс ID	FU* 500 нМ	CO	FU* 100 нМ	CO	FU* 10 нМ	CO	TX# 50 нМ	CO	TX# 10 нМ	CO	TX# 1 нМ	CO	TX# 0,1 нМ	CO
AD-1069923.1	116,2	27,1	81,4	38,3	179,0	108,7	2,6	0,6	1,3	0,2	47,0	14,8	119,9	20,1
AD-1069924.1	102,9	34,6	33,8	13,8	168,2	33,6	1,8	0,6	0,4	0,1	39,7	33,6	64,8	21,9
AD-567305.1	130,3	31,6	72,2	8,2	291,8	126,6	7,8	1,5	1,7	0,6	36,2	23,0	127,1	21,7
AD-567306.1	134,9	46,0	137,7	42,7	257,1	17,6	84,2	46,0	39,0	21,4	136,0	15,9	226,3	31,8
AD-567308.1	93,4	38,5	146,2	55,5	278,5	63,2	1,0	0,6	0,8	0,1	48,7	20,7	112,7	23,6
AD-567309.1	162,5	19,0	295,9	146,1	276,8	114,1	2,0	0,7	1,2	0,2	56,0	9,4	126,8	26,0
AD-1069925.1	99,8	18,2	444,7	194,1	Н/Д	Н/Д	1,4	0,2	0,9	0,2	68,8	30,9	128,0	33,1
AD-567311.1	96,5	11,9	118,8	62,2	Н/Д	Н/Д	0,7	0,2	0,4	0,1	12,6	12,0	123,3	55,4
AD-567312.1	102,6	33,6	90,9	62,9	Н/Д	Н/Д	1,8	0,5	1,2	0,4	35,0	7,7	79,9	39,9
AD-1069926.1	116,0	29,4	97,5	22,9	209,7	100,9	70,8	37,0	25,9	0,7	96,2	30,6	155,8	60,7
AD-567314.2	150,3	39,8	138,4	74,7	201,6	86,9	45,4	33,7	36,8	4,5	126,3	52,9	182,0	9,8
AD-567315.6	52,5	11,9	48,1	6,4	162,4	136,5	4,0	3,5	0,3	0,1	81,0	36,4	20,0	5,2
AD-1069927.1	83,4	13,0	92,8	33,3	200,9	85,4	1,7	1,2	0,3	0,0	100,8	74,2	33,0	11,0
AD-1069928.1	209,2	48,7	167,8	79,2	176,4	74,2	30,5	6,1	13,1	3,3	Н/Д	Н/Д	159,7	26,3
AD-567318.2	201,4	24,6	206,8	55,7	173,8	78,7	1,2	0,3	1,3	0,3	49,2	4,6	162,1	40,8

Дуплекс ID	FU* 500 нМ	CO	FU* 100 нМ	CO	FU* 10 нМ	CO	TX# 50 нМ	CO	TX# 10 нМ	CO	TX# 1 нМ	CO	TX# 0,1 нМ	CO
AD-567319.1	218,4	46,8	173,7	12,9	281,0	91,9	5,3	0,5	5,4	1,5	144,3	55,0	190,7	24,4
AD-1069929.1	94,1	20,6	47,2	16,8	192,4	134,2	5,0	0,4	4,9	1,0	65,1	7,7	96,6	14,2
AD-567321.1	59,5	14,9	40,7	7,4	79,3	28,8	0,8	0,4	0,2	0,0	118,7	24,8	25,9	9,4
AD-1069930.1	95,1	15,5	100,1	17,5	161,3	37,9	1,7	0,5	0,4	0,1	50,8	27,2	68,7	18,7
AD-567323.1	204,7	17,6	165,4	35,3	203,3	62,1	24,8	4,1	14,0	0,8	126,1	26,8	273,1	54,0
AD-1069931.1	187,8	63,2	110,9	15,3	205,8	39,3	147,6	30,3	52,6	11,1	144,0	19,4	223,7	57,8
AD-567325.1	205,1	62,3	148,1	50,0	185,1	131,7	0,5	0,1	0,3	0,0	99,9	88,7	61,0	10,9
AD-567326.1	207,1	17,8	144,3	25,6	295,7	95,1	1,0	0,2	0,8	0,1	38,3	15,3	163,1	48,5
AD-1069932.1	80,4	19,5	128,3	145,9	147,4	119,4	34,0	9,0	19,3	3,2	63,0	21,7	56,2	6,0
AD-1069933.1	52,4	11,3	57,7	30,2	130,5	80,5	0,7	0,3	0,7	0,2	69,1	55,9	41,7	15,8
AD-567479.1	108,0	16,6	118,1	78,7	181,8	40,0	172,2	28,4	75,2	9,7	141,3	23,7	157,2	17,8
AD-567480.1	152,0	52,8	92,5	32,3	194,7	150,3	6,1	0,4	4,7	1,1	143,6	77,6	194,7	65,9
AD-567481.1	161,6	33,7	94,1	32,1	107,2	26,9	0,8	0,1	0,7	0,1	52,6	33,1	188,8	16,8
AD-567482.1	209,4	24,5	150,6	45,5	152,3	49,1	1,2	0,2	1,5	0,3	99,2	101,0	211,0	53,0
AD-1069934.1	272,6	45,2	154,1	47,2	246,4	98,2	188,8	17,8	22,8	1,9	149,2	64,6	226,5	25,9

Дуплекс ID	FU* 500 нМ	CO	FU* 100 нМ	CO	FU* 10 нМ	CO	TX# 50 нМ	CO	TX# 10 нМ	CO	TX# 1 нМ	CO	TX# 0,1 нМ	CO
AD-567485.1	55,6	16,2	84,6	5,0	190,1	49,6	8,5	1,7	8,7	2,4	68,3	4,3	51,4	12,9
AD-1069935.1	29,7	10,2	76,8	31,4	146,3	81,9	2,2	2,9	0,6	0,3	107,9	54,2	42,6	2,8
AD-567487.2	61,0	21,7	66,7	21,8	67,7	12,1	3,0	2,6	1,3	0,5	64,8	37,5	66,9	17,4
AD-567488.1	73,9	16,2	70,9	19,5	118,8	20,7	4,1	2,8	1,5	0,4	49,5	5,8	94,5	13,3
AD-567489.1	78,5	30,2	97,2	43,8	140,2	60,7	1,8	0,1	1,2	0,3	45,1	28,9	138,1	14,4
AD-1069936.1	104,9	39,1	75,3	24,7	158,3	53,1	0,4	0,1	0,3	0,0	155,1	111,3	48,3	9,0
AD-567491.1	154,0	28,5	101,3	61,1	166,5	98,7	0,7	0,1	0,8	0,2	56,9	9,5	143,5	42,2
AD-1069937.1	231,3	16,6	142,1	68,6	222,8	142,7	218,9	18,1	113,8	33,9	212,4	20,9	204,5	19,0
AD-1069938.1	46,5	13,8	55,3	4,6	150,7	116,5	129,1	46,8	51,9	10,0	96,3	50,3	69,1	17,4
AD-1069939.1	50,0	28,4	107,4	98,8	123,4	46,8	47,8	16,1	38,4	8,7	88,2	33,0	61,4	8,6
AD-567513.1	53,5	11,7	114,5	58,8	77,7	18,3	28,3	5,4	29,5	7,6	81,6	10,8	84,9	10,4
AD-567514.1	110,4	17,7	84,9	27,5	101,1	18,2	121,5	31,7	84,7	35,5	128,7	41,6	116,6	25,6
AD-1069940.1	70,4	12,5	73,1	21,7	169,2	31,9	22,2	3,1	13,9	1,6	83,3	7,0	132,4	20,2
AD-1069941.1	72,5	21,3	53,9	23,9	144,0	86,9	0,7	0,1	0,5	0,1	56,0	28,1	73,8	4,9
AD-1069942.1	69,5	27,5	43,0	11,4	119,8	15,8	0,5	0,1	0,6	0,1	92,6	61,0	77,9	28,3

Дуплекс ID	FU* 500 нМ	CO	FU* 100 нМ	CO	FU* 10 нМ	CO	TX# 50 нМ	CO	TX# 10 нМ	CO	TX# 1 нМ	CO	TX# 0,1 нМ	CO
AD-567518.1	38,6	23,2	80,0	4,3	112,2	111,5	89,7	27,7	31,9	6,7	83,5	25,1	58,4	10,1
AD-1069943.1	53,2	27,4	84,1	61,3	124,4	65,2	36,5	7,1	17,1	1,6	86,1	8,6	124,5	29,2
AD-567521.4	35,0	26,6	37,9	16,1	69,5	34,0	1,2	0,7	0,7	0,2	86,7	81,2	63,5	20,0
AD-1069944.1	44,8	19,9	52,6	33,8	81,9	24,9	7,0	0,6	6,6	0,5	60,9	23,9	120,0	18,3
AD-567524.1	89,2	59,0	53,1	27,4	99,6	99,2	5,4	1,3	6,5	2,2	113,1	80,0	165,8	19,3
AD-567525.1	62,6	11,3	53,3	18,8	109,7	43,2	1,2	0,2	1,9	0,3	59,6	11,6	124,2	27,2
AD-1069945.1	133,9	32,5	82,1	25,0	177,8	59,9	21,4	2,5	58,8	17,4	94,2	23,7	146,4	13,4
AD-567527.1	93,2	34,2	35,1	33,7	145,0	49,3	0,7	0,1	0,9	0,1	49,6	46,8	73,4	4,6
AD-1069946.1	44,2	10,6	40,8	9,0	134,5	123,5	0,6	0,1	0,5	0,1	51,1	18,8	27,7	6,4
AD-567529.1	48,1	6,9	Н/Д	Н/Д	74,9	25,7	1,9	1,2	1,2	0,1	48,1	33,4	67,6	28,4
AD-1069947.1	68,7	18,7	50,0	12,6	67,1	16,7	10,4	3,0	10,0	1,0	59,1	13,6	116,6	22,7
AD-567531.1	56,7	6,7	38,2	6,9	57,9	25,5	2,2	2,9	0,5	0,1	100,1	109,3	23,0	3,6
AD-567532.1	94,8	8,0	65,5	25,1	201,4	115,2	0,7	0,1	0,5	0,1	133,0	2,0	71,5	19,5
AD-567533.1	109,5	23,7	57,4	19,2	105,8	12,8	25,8	6,1	31,9	18,2	140,0	65,8	148,8	50,5
AD-1069948.1	87,7	33,7	63,2	22,2	122,7	50,7	1,1	0,4	1,9	0,4	105,1	73,0	111,1	29,9

Дуплекс ID	FU* 500 нМ	CO	FU* 100 нМ	CO	FU* 10 нМ	CO	TX# 50 нМ	CO	TX# 10 нМ	CO	TX# 1 нМ	CO	TX# 0,1 нМ	CO
AD-567535.1	107,4	24,7	55,2	4,1	154,2	65,1	0,8	0,2	0,8	0,1	63,5	67,6	109,8	21,8
AD-568149.1	76,7	29,9	57,9	20,3	58,0	40,3	96,3	23,9	89,6	58,4	86,2	29,6	62,2	5,9
AD-568150.1	55,6	4,1	65,0	30,0	88,8	44,6	1,0	0,2	1,2	0,2	Н/Д	Н/Д	56,9	12,1
AD-1069949.1	65,9	11,6	57,3	8,4	83,2	61,3	1,2	0,2	4,2	5,5	61,2	22,8	67,1	2,7
AD-1069950.1	89,1	22,9	52,0	10,2	102,4	23,6	8,5	0,8	10,8	3,1	101,9	29,2	120,3	32,2
AD-1069951.1	110,2	10,9	57,9	15,5	104,6	12,0	2,1	0,9	1,5	0,2	61,0	50,5	107,2	29,0
AD-1069952.1	104,0	36,7	60,5	31,8	132,8	45,4	1,4	0,4	2,1	1,1	99,1	34,4	72,6	14,3
AD-568155.1	78,2	29,3	92,1	48,5	143,8	40,2	102,3	46,2	163,3	39,9	97,2	30,8	124,1	18,2
AD-568159.1	52,2	13,2	33,4	10,4	119,0	39,7	99,5	39,5	95,0	26,4	99,9	26,8	86,1	12,5
AD-1069953.1	52,8	21,1	53,5	13,3	76,2	47,0	11,5	4,1	10,1	1,5	54,4	10,0	85,9	19,7
AD-568161.2	80,6	24,1	44,8	16,1	78,0	48,1	59,1	7,8	101,1	37,5	74,2	17,8	101,8	28,4
AD-568162.1	45,8	9,2	60,5	18,7	57,0	18,2	37,6	10,6	120,4	23,8	83,0	4,6	118,8	15,4
AD-1069954.1	64,2	20,8	32,8	8,3	71,4	20,9	106,8	36,7	116,0	7,8	98,4	27,9	108,5	35,8
AD-1069955.1	83,2	12,8	81,3	25,1	84,9	90,5	179,5	57,7	161,9	17,3	83,4	32,4	95,5	30,8
AD-568165.1	106,8	58,7	65,1	4,4	76,1	53,1	156,5	45,0	178,2	19,8	124,1	13,8	75,4	9,6

Дуплекс ID	FU* 500 нМ	CO	FU* 100 нМ	CO	FU* 10 нМ	CO	TX# 50 нМ	CO	TX# 10 нМ	CO	TX# 1 нМ	CO	TX# 0,1 нМ	CO
AD-1069956.1	29,1	6,4	31,0	15,9	58,9	48,9	2,2	1,1	0,5	0,1	8,7	12,1	24,7	6,0
AD-568337.1	60,8	22,7	38,8	16,8	59,7	26,6	123,3	24,8	120,7	24,2	100,5	21,7	71,4	18,6
AD-568338.1	86,4	7,9	38,1	14,8	60,2	35,7	6,9	1,4	7,5	3,6	78,3	76,1	77,8	18,7
AD-1069957.1	59,9	32,6	40,9	18,8	53,5	16,2	2,4	1,0	2,2	0,2	21,2	23,7	67,8	6,1
AD-568340.1	56,9	24,4	39,4	10,5	99,2	53,1	1,9	0,4	3,1	1,5	130,6	49,3	90,6	11,3
AD-1069958.1	40,3	14,3	55,5	10,7	55,6	5,5	0,9	0,3	0,8	0,1	Н/Д	Н/Д	40,4	2,2
AD-568342.1	121,1	27,0	65,7	14,4	144,7	49,6	71,1	33,5	140,9	19,0	87,9	23,1	101,0	38,5
AD-568343.4	81,1	15,2	43,1	9,6	75,7	40,2	2,6	0,4	3,3	0,8	67,7	69,3	71,4	9,8
AD-1069959.1	54,5	14,6	45,4	41,0	85,8	65,3	2,0	0,7	4,8	0,2	50,9	16,4	73,3	29,2
AD-568345.2	70,6	13,7	33,2	9,7	98,8	48,3	2,1	0,8	2,0	0,2	61,2	29,8	74,6	25,6
AD-568348.1	59,8	10,6	52,4	19,7	76,7	61,3	23,5	15,5	67,3	15,4	82,0	32,7	57,9	13,2
AD-1069961.1	38,0	11,4	71,2	21,8	98,5	32,0	0,8	0,3	0,9	0,1	122,3	50,1	44,5	12,5

# Трансфекция (TX)

\* Свободное поглощение (FU)

### **Пример 5. Анализ связи структура-активность**

На основе анализов *in vitro* в примере 4 выполняют анализы структурно-активных взаимосвязей (SAR). В частности, дополнительные дуплексы конструируют, синтезируют и исследуют *in vitro*.

миРНК синтезируют и гибридизируют с использованием обычных способов, известных в данной области техники и описанных выше.

Подробные списки не модифицированных нуклеотидных последовательностей смысловой и антисмысловой цепей компонента комплемента С3 показаны в Таблице 30. Подробные списки модифицированных нуклеотидных последовательностей смысловой и антисмысловой цепей компонента комплемента С3 показаны в Таблице 31.

Эксперименты по свободному поглощению и эксперименты по трансфекции в первичных гепатоцитах яванского макака (РСН) проводят, как описано выше.

Эксперименты по свободному поглощению с разовой дозой проводят при конечной концентрации дуплекса 500 нМ, 100 нМ, 10 нМ и 1 нМ.

Эксперименты по трансфекции с разовой дозой проводят при конечной концентрации дуплекса 50 нМ, 10 нМ, 1 нМ и 0,1 нМ.

Результаты экспериментов по свободному поглощению показаны в Таблице 32, и результаты анализов трансфекции показаны в Таблице 33.

**Таблица 30. Не модифицированные смысловые и антисмысловые последовательности дцРНК агентов компонента комплемента С3**

<b>Название дуплекса</b>	<b>Смысловая последовательность 5' - 3'</b>	<b>SEQ ID NO:</b>	<b>Диапазон в НМ 000064.3</b>	<b>Антисмысловая последовательность 5' - 3'</b>	<b>SEQ ID NO:</b>	<b>Диапазон в НМ 000064.3</b>
AD-564742.5	CCAGACAGACAAGACCAUC UU	3758	489-509	AAGAUGGUCUUGUCUGUCUGG AU	3937	487-509
AD-1181478.1	CCAGACAGACAAGACCAUC UU	3759	489-509	AAGATGGUCUUGUCUGUCUGG AU	3938	487-509
AD-1181479.1	CCAGACAGACAAGACCAUC UU	3760	489-509	AAGATGGUCUUGUCUGUCUGG AU	3939	487-509
AD-1181480.1	CCAGACAGACAAGACCAUC UU	3761	489-509	AAGATGGUCUUGUCUGUCUGG CU	3940	487-509
AD-1181481.1	CCAGACAGACAAGACCAUC UU	3762	489-509	AAGATGGUCUUGUCUGUCUGG CC	3941	487-509
AD-1181482.1	AGACAGACAAGACCAUCUU CCAGACAGACAAGACCAUC UU	3763	491-509	AAGATGGUCUUGUCUGUCUGG	3942	489-509
AD-1181483.1	CCAGACAGACAAGACCAUC UU	3764	489-509	AAGATGGUCUUGUCUGUCUGG CU	3943	487-509
AD-1181484.1	CCAGACAGACAAGACCAUC UU	3765	489-509	AAGATGGUCUUGUCUGUCUGG CU	3944	487-509
AD-567304.4	GACUCCUUGAAGCCAACU AU	3766	3613-3633	AUAGUUGGCUUCAAGGAAGUC UC	3945	3611-3633
AD-1181485.1	GACUCCUUGAAGCCAACU AU	3767	3613-3633	AUAGTUGGCUUCAAGGAAGUC UC	3946	3611-3633
AD-1181486.1	GACUCCUUGAAGCCAACU AU	3768	3613-3633	AUAGTUGGCUUCAAGGAAGUC CC	3947	3611-3633
AD-1181487.1	GACUCCUUGAAGCCAACU AU	3769	3613-3633	AUAGTUGGCUUCAAGGAAGUC CC	3948	3611-3633
AD-1181488.1	CUCCUUGAAGCCAACU AU	3770	3615-3633	AUAGTUGGCUUCAAGGAAGUC	3949	3613-3633
AD-1181489.1	GACUCCUTGAAGCCAACU AU	3771	3613-3633	AUAGTUGGCUUCAAGGAAGUC CC	3950	3611-3633
AD-1181490.1	GACUCCUTGAAGCCAACU AU	3772	3613-3633	AUAGTUGGCUUCAAGGAAGUC CC	3951	3611-3633

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3
AD-1181491.1	GACUUCCUTGAAGCCAACU AU	3773	3613-3633	AUAGTUGGCUUCAAGGAAGUC CC	3952	3611-3633
AD-1181492.1	GACUUCCUTGAAGCCAACU AU	3774	3613-3633	AUAGTUGGCUUCAAGGAAGUC CC	3953	3611-3633
AD-567315.8	AGCCAACUACAUGAACC CUA	3775	3624-3644	AGUAGGTUCAUGUAGUUGGCU UC	3954	3622-3644
AD-1181493.1	AGCCAACUACAUGAACC CUA	3776	3624-3644	AGUAGGTUCAUGUAGUUGGCU UC	3955	3622-3644
AD-1181494.1	AGCCAACUACAUGAACC CUA	3777	3624-3644	AGUAGGTUCAUGUAGUUGGCU UC	3956	3622-3644
AD-1181495.1	AGCCAACUACAUGAACC CUA	3778	3624-3644	AGUAGGTUCAUGUAGUUGGCU UC	3957	3622-3644
AD-1181496.1	AGCCAACUACAUGAACC CUA	3779	3624-3644	AGUAGGTUCAUGUAGUUGGCU CC	3958	3622-3644
AD-1181497.1	CCAACUACAUGAACC UACU	3780	3626-3644	AGUAGGTUCAUGUAGUUGGCU CC	3959	3624-3644
AD-1181498.1	AGCCAACUACAUGAACC CUA	3781	3624-3644	AGUAGGTUCAUGUAGUUGGCU CC	3960	3622-3644
AD-1181499.1	AGCCAACUACAUGAACC CUA	3782	3624-3644	AGUAGGTUCAUGUAGUUGGCU CC	3961	3622-3644
AD-1181500.1	AGCCAACUACAUGAACC CUA	3783	3624-3644	AGUAGGUUCAUGUAGUUGGCU CC	3962	3622-3644
AD-1181501.1	AGCCAACUACAUGAACC CUA	3784	3624-3644	AGUAGGTUCAUGUAGUUGGCU CC	3963	3622-3644
AD-1181502.1	AGCCAACUACAUGAACC CUA	3785	3624-3644	AGUAGGTUCAUGUAGUUGGCU UC	3964	3622-3644
AD-568586.5	GAGAACCAGAAACAAUG GCC	3786	5014-5034	AUGGCATUGUUUCUGGUUC UC	3965	5012-5034
AD-1181503.1	GAGAACCAGAAACAAUG GCC	3787	5014-5034	AUGGCATUGUUUCUGGUUC UC	3966	5012-5034
AD-1181504.1	GAGAACCAGAAACAAUG GCC	3788	5014-5034	AUGGCATUGUUUCUGGUUC UC	3967	5012-5034

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3
AD-1181505.1	GAGAACCAGAAACAAUGCC AU	3789	5014-5034	AUGGCATUGUUUCUGGUUCUC CU	3968	5014-5034
AD-1181506.1	GAACCAGAAACAAUGCCAU	3790	5016-5034	AUGGCATUGUUUCUGGUUCUC CU	3969	5012-5034
AD-1181507.1	GAGAACCAGAAACAAUGCC AU	3791	5014-5034	ATGGCATUGUUUCUGGUUCUC CU	3970	5012-5034
AD-1181508.1	GAGAACCAGAAACAAUGCC AU	3792	5014-5034	AUGGCATUGUUUCUGGUUCUC CU	3971	5012-5034
AD-1181509.1	GAGAACCAGAAACAAUGCC AU	3793	5014-5034	AUGGCATUGUUUCUGGUUCUC CU	3972	5012-5034
AD-1181510.1	GAGAACCAGAAACAAUGCC AU	3794	5014-5034	AUGGCATUGUUUCUGGUUCUC CU	3973	5012-5034
AD-568978.5	ACAGACAAGACCAUCUACA CU	3795	493-513	AGUGUAGAUGGUCUUGUCUGU CU	3974	491-513
AD-1181511.1	ACAGACAAGACCAUCUACA CU	3796	493-513	AGUGUAGAUGGUCUUGUCUGU CU	3975	491-513
AD-1181513.1	ACAGACAAGACCAUCUACA CU	3797	493-513	AGUGTAGAUGGUCUUGUCUGU GC	3976	491-513
AD-1181514.1	AGACAAGACCAUCUACACU	3798	495-513	AGUGTAGAUGGUCUUGUCUGU	3977	493-513
AD-1181515.1	ACAGACAAGACCAUCUACA CU	3799	493-513	AGUGTAGAUGGUCUUGUCUGU CU	3978	491-513
AD-1181516.1	ACAGACAAGACCAUCUACA CU	3800	493-513	AGUGTAGAUGGUCUUGUCUGU CU	3979	491-513
AD-1181517.1	ACAGACAAGACCAUCUACA CU	3801	493-513	AGUGTAGAUGGUCUUGUCUGU CU	3980	491-513
AD-569164.9	AGAUCGAGCCUACUAUGA AU	3802	707-727	AUUCAUAGUAGGCUCGGAUCU UC	3981	705-727
AD-1181518.1	AGAUCGAGCCUACUAUGA AU	3803	707-727	AUUCAUAGUAGGCUCGGAUCU UC	3982	705-727
AD-1181519.1	AGAUCGAGCCUACUAUGA AU	3804	707-727	AUUCAUAGUAGGCUCGGAUCU CC	3983	705-727
AD-1181520.1	AUCCGAGCCUACUAUGAAU	3805	709-727	AUUCAUAGUAGGCUCGGAUCU	3984	707-727

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3
AD-1181521.1	AGAUCGAGCCUACUAUGA AU	3806	707-727	AUUCAUAGUAGGCUCGGAUCU UC	3985	705-727
AD-1181522.1	AGAUCGAGCCUACUAUGA AU	3807	707-727	AUUCAUAGUAGGCUCGGAUCU UC	3986	705-727
AD-1181523.1	AGAUCGAGCCUACUAUGA AU	3808	707-727	AUUCAUAGUAGGCUCGGAUCU UC	3987	705-727
AD-1181524.1	AGAUCGAGCCUACUAUGA AU	3809	707-727	AUUCAUAGUAGGCUCGGAUCU UC	3988	705-727
AD-570712.3	CCGAGCCGUUCUCUACAAU UU	3810	2634-2654	AAAUUGUAGAGAACGGCUCGG AU	3989	2632-2654
AD-1181525.1	CCGAGCCGUUCUCUACAAU UU	3811	2634-2654	AAAUUGUAGAGAACGGCUCGG AU	3990	2632-2654
AD-1181526.1	CCGAGCCGUUCUCUACAAU UU	3812	2634-2654	AAAUUGUAGAGAACGGCUCGG AU	3991	2632-2654
AD-1181527.1	CCGAGCCGUUCUCUACAAU UU	3813	2634-2654	AAAUTGTAGAGAACGGCUCGG AU	3992	2632-2654
AD-1181528.1	CCGAGCCGUUCUCUACAAU UU	3814	2634-2654	AAAUTGTAGAGAACGGCUCGG AU	3993	2632-2654
AD-1181529.1	CCGAGCCGUUCUCUACAAU UU	3815	2634-2654	AAAUTGTAGAGAACGGCUCGG GC	3994	2632-2654
AD-1181530.1	GAGCCGUUCUCUACAAUUU	3816	2636-2654	AAAUTGTAGAGAACGGCUCGG	3995	2634-2654
AD-1181531.1	CCGAGCCGTUCUCUACAAU UU	3817	2634-2654	AAAUTGTAGAGAACGGCUCGG GC	3996	2632-2654
AD-1181532.1	CCGAGCCGTUCUCUACAAU UU	3818	2634-2654	AAAUTGTAGAGAACGGCUCGG GC	3997	2632-2654
AD-1181533.1	CCGAGCCGTUCUCUACAAU UU	3819	2634-2654	AAAUTGTAGAGAACGGCUCGG GC	3998	2632-2654
AD-570713.3	CGAGCCGUUCUCUACAAU AU	3820	2635-2655	AUAAUUGUAGAGAACGGCUCG GA	3999	2633-2655
AD-1181534.1	CGAGCCGUUCUCUACAAU AU	3821	2635-2655	AUAAUUGUAGAGAACGGCUCG GA	4000	2633-2655

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3
AD-1181535.1	CGAGCCGUUCUCUACAAUUAU	3822	2635-2655	AUAAUUGUAGAGAACGGCUCGGA	4001	2633-2655
AD-1181536.1	CGAGCCGUUCUCUACAAUUAU	3823	2635-2655	AUAAUUGUAGAGAACGGCUCGGC	4002	2633-2655
AD-1181537.1	CGAGCCGUUCUCUACAAUUAU	3824	2635-2655	AUAATUGUAGAGAACGGCUCGGC	4003	2633-2655
AD-1181538.1	AGCCGUUCUCUACAAUUAU	3825	2637-2655	AUAATUGUAGAGAACGGCUCG	4004	2635-2655
AD-1181539.1	CGAGCCGUUCUCUACAAUUAU	3826	2635-2655	AUAAUUGUAGAGAACGGCUCGGC	4005	2633-2655
AD-1181540.1	CGAGCCGUUCUCUACAAUUAU	3827	2635-2655	AUAAUUGUAGAGAACGGCUCGGC	4006	2633-2655
AD-1181541.1	CGAGCCGUTCTCUACAAUUAU	3828	2635-2655	AUAAUUGUAGAGAACGGCUCGGC	4007	2633-2655
AD-1181542.1	CGAGCCGUTCTCUACAAUUAU	3829	2635-2655	AUAAUUGUAGAGAACGGCUCGGC	4008	2633-2655
AD-570714.4	GAGCCGUUCUCUACAAUUAUCU	3830	2636-2656	AGUAAUUGUAGAGAACGGCUCGG	4009	2634-2656
AD-1181543.1	GAGCCGUUCUCUACAAUUAUCU	3831	2636-2656	AGUAAUUGUAGAGAACGGCUCGG	4010	2634-2656
AD-1181544.1	GAGCCGUUCUCUACAAUUAUCU	3832	2636-2656	AGUAAUUGUAGAGAACGGCUCGG	4011	2634-2656
AD-1181545.1	GAGCCGUUCUCUACAAUUAUCU	3833	2636-2656	AGUAAUUGUAGAGAACGGCUCCU	4012	2634-2656
AD-1181546.1	GCCGUUCUCUACAAUUAUCU	3834	2638-2656	AGUAAUUGUAGAGAACGGCUC	4013	2636-2656
AD-1181547.1	GAGCCGUUCUCUACAAUUAUCU	3835	2636-2656	AGUAAUUGUAGAGAACGGCUCGG	4014	2634-2656
AD-1181548.1	GAGCCGUUCUCUACAAUUAUCU	3836	2636-2656	AGUAAUUGUAGAGAACGGCUCGG	4015	2634-2656
AD-1181549.1	GAGCCGTUCUCUACAAUUAUCU	3837	2636-2656	AGUAAUUGUAGAGAACGGCUCGG	4016	2634-2656

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3
AD-571826.5	CAAGCCUUGGCUCAAUACC AU	3838	3922-3942	AUGGUAUUGAGCCAAGGCUUG GA	4017	3920-3942
AD-1181550.1	CAAGCCUUGGCUCAAUACC AU	3839	3922-3942	AUGGUAUUGAGCCAAGGCUUG GA	4018	3920-3942
AD-1181551.1	CAAGCCUUGGCUCAAUACC AU	3840	3922-3942	AUGGUAUUGAGCCAAGGCUUG GC	4019	3920-3942
AD-1181552.1	CAAGCCUUGGCUCAAUACC AU	3841	3922-3942	AUGGTATUGAGCCAAGGCUUG GC	4020	3920-3942
AD-1181553.1	AGCCUUGGCUCAAUACCAU	3842	3924-3942	AUGGTATUGAGCCAAGGCUUG	4021	3922-3942
AD-1181554.1	CAAGCCUUGGCUCAAUACC AU	3843	3922-3942	AUGGTATUGAGCCAAGGCUUG GC	4022	3920-3942
AD-1181555.1	CAAGCCUUGGCUCAAUACC AU	3844	3922-3942	AUGGTATUGAGCCAAGGCUUG GC	4023	3920-3942
AD-572040.6	ACUCACCUGUAAUAAAUUC GU	3845	4158-4178	ACGAAUUUAUUACAGGUGAGU UG	4024	4156-4178
AD-1181556.1	ACUCACCUGUAAUAAAUUC GU	3846	4158-4178	ACGAAUUUAUUACAGGUGAGU UG	4025	4156-4178
AD-1181557.1	ACUCACCUGUAAUAAAUUC GU	3847	4158-4178	ACGAAUTUAUUACAGGUGAGU UG	4026	4156-4178
AD-1181558.1	ACUCACCUGUAAUAAAUUC GU	3848	4158-4178	ACGAAUUUAUUACAGGUGAGU CC	4027	4156-4178
AD-1181559.1	UCACCUGUAAUAAAUUCGU	3849	4160-4178	ACGAAUUUAUUACAGGUGAGU	4028	4158-4178
AD-1181560.1	ACUCACCUGUAAUAAAUUC GU	3850	4158-4178	ACGAAUUUAUUACAGGUGAGU UG	4029	4156-4178
AD-1181561.1	ACUCACCUGUAAUAAAUUC GU	3851	4158-4178	ACGAAUUUAUUACAGGUGAGU UG	4030	4156-4178
AD-1181562.1	ACUCACCUGUAAUAAAUUC GU	3852	4158-4178	ACGAAUUUAUUACAGGUGAGU UG	4031	4156-4178
AD-1181560.2	ACUCACCUGUAAUAAAUUC GU	3853	4158-4178	ACGAAUUUAUUACAGGUGAGU UG	4032	4156-4178

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3
AD-572110.5	GAUGCCAAGAACACUAUGA UU	3854	4228-4248	AAUCAUAGUGUUCUUGGCAUC CU	4033	4226-4248
AD-1181563.1	GAUGCCAAGAACACUAUGA UU	3855	4228-4248	AAUCAUAGUGUUCUUGGCAUC CU	4034	4226-4248
AD-1181564.1	GAUGCCAAGAACACUAUGA UU	3856	4228-4248	AAUCAUAGUGUUCUUGGCAUC CU	4035	4226-4248
AD-1181565.1	GAUGCCAAGAACACUAUGA UU	3857	4228-4248	AAUCAUAGUGUUCUUGGCAUC CU	4036	4226-4248
AD-1181566.1	GAUGCCAAGAACACUAUGA UU	3858	4228-4248	AAUCAUAGUGUUCUUGGCAUC GG	4037	4226-4248
AD-1181567.1	UGCCAAGAACACUAUGAUU	3859	4230-4248	AAUCAUAGUGUUCUUGGCAUC	4038	4228-4248
AD-1181568.1	GAUGCCAAGAACACUAUGA UU	3860	4228-4248	AAUCAUAGUGUUCUUGGCAUC CU	4039	4226-4248
AD-1181569.1	GAUGCCAAGAACACUAUGA UU	3861	4228-4248	AAUCAUAGUGUUCUUGGCAUC CU	4040	4226-4248
AD-1181570.1	GAUGCCAAGAACACUAUGA UU	3862	4228-4248	AAUCAUAGUGUUCUUGGCAUC CU	4041	4226-4248
AD-1181571.1	GAUGCCAAGAACACUAUGA UU	3863	4228-4248	AAUCAUAGUGUUCUUGGCAUC CU	4042	4226-4248
AD-1181572.1	GAUGCCAAGAACACUAUGA UU	3864	4228-4248	AAUCAUAGUGUUCUUGGCAUC CU	4043	4226-4248
AD-572387.6	UCAAGGUCUACGCCUAUUA CU	3865	4523-4543	AGUAAUAGGCGUAGACCUUGA CU	4044	4521-4543
AD-1181573.1	UCAAGGUCUACGCCUAUUA CU	3866	4523-4543	AGUAAUAGGCGUAGACCUUGA CU	4045	4521-4543
AD-1181574.1	UCAAGGUCUACGCCUAUUA CU	3867	4523-4543	AGUAAUAGGCGUAGACCUUGA CU	4046	4521-4543
AD-1181575.1	UCAAGGUCUACGCCUAUUA CU	3868	4523-4543	AGUAAUAGGCGUAGACCUUGA CC	4047	4521-4543
AD-1181576.1	AAGGUCUACGCCUAUUACU	3869	4525-4543	AGUAAUAGGCGUAGACCUUGA	4048	4523-4543

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3
AD-1181577.1	UCAAGGUCUACGCCUAUUA CU	3870	4523-4543	AGUAAUAGGCGUAGACCUUGA CU	4049	4521-4543
AD-1181578.1	UCAAGGUCUACGCCUAUUA CU	3871	4523-4543	AGUAAUAGGCGUAGACCUUGA CU	4050	4521-4543
AD-1181579.1	UCAAGGUCUACGCCUAUUA CU	3872	4523-4543	AGUAAUAGGCGUAGACCUUGA CU	4051	4521-4543
AD-1181580.1	UCAAGGUCTACGCCUAUUA CU	3873	4523-4543	AGUAAUAGGCGUAGACCUUGA CU	4052	4521-4543
AD-1181581.1	UCAAGGUCTACGCCUAUUA CU	3874	4523-4543	AGUAAUAGGCGUAGACCUUGA CU	4053	4521-4543
AD-569272.6	AAUUCUACUACAUCUAUAA CU	3875	815-835	AGUUAUAGAUGUAGUAGAAUU UC	4054	813-835
AD-1181582.1	AAUUCUACUACAUCUAUAA CU	3876	815-835	AGUUAUAGAUGUAGUAGAAUU UC	4055	813-835
AD-1181583.1	AAUUCUACUACAUCUAUAA CU	3877	815-835	AGUUAUAGAUGUAGUAGAAUU UC	4056	813-835
AD-1181584.1	AAUUCUACUACAUCUAUAA CU	3878	815-835	AGUUAUAGAUGTAGUAGAAUU UC	4057	813-835
AD-1181585.1	AAUUCUACUACAUCUAUAA CU	3879	815-835	AGUUAUAGAUGUAGUAGAAUU GG	4058	813-835
AD-1181586.1	AAUUCUACUACAUCUAUAA CU	3880	815-835	AGUUAUAGAUGTAGUAGAAUU GG	4059	813-835
AD-1181587.1	AAUUCUACUACAUCUAUAA CU	3881	815-835	AGUUAUAGAUGUAGUAGAAUU	4060	815-833
AD-1181588.1	AAUUCUACUACAUCUAUAA CU	3882	815-835	AGUUAUAGAUGTAGUAGAAUU	4061	815-833
AD-1181589.1	AAUUCUACUACAUCUAUAA CU	3883	815-835	AGUUAUAGAUGUAGUAGAAUU UC	4062	815-835
AD-1181590.1	AAUUCUACUACAUCUAUAA CU	3884	815-835	AGUUAUAGAUGUAGUAGAAUU GG	4063	815-835

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3
AD-1181591.1	AAUUCUACUACAUCUAUAA CU	3885	815-835	AGUUAUAGAUGTAGUAGAAUU GG	4064	815-835
AD-1181592.1	AAUUCUACUACAUCUAUAA CU	3886	815-835	AGUUAUAGAUGUAGUAGAAUU	4065	815-833
AD-1181593.1	AAUUCUACUACAUCUAUAA CU	3887	815-835	AGUUAUAGAUGTAGUAGAAUU	4066	815-833
AD-565034.2	CAGAGAAAUUCUACUACAU CU	3888	809-829	AGAUGUAGUAGAAUUUCUCUG UA	4067	807-829
AD-1181594.1	CAGAGAAAUUCUACUACAU CU	3889	809-829	AGAUGUAGUAGAAUUUCUCUG UC	4068	807-829
AD-1181595.1	CAGAGAAAUUCUACUACAU CU	3890	809-829	AGAUGUAGUAGAAUUUCUCUG UC	4069	807-829
AD-565035.2	AGAGAAAUUCUACUACAUC UU	3891	810-830	AAGAUGTAGUAGAAUUUCUCU GU	4070	808-830
AD-1181596.1	AGAGAAAUUCUACUACAUC UU	3892	810-830	AAGATGTAGUAGAAUUUCUCU GU	4071	808-830
AD-1181597.1	AGAGAAAUUCUACUACAUC UU	3893	810-830	AAGATGUAGUAGAAUUUCUCU GU	4072	808-830
AD-1181598.1	AGAGAAAUUCUACUAUUAU CUU	3894	810-830	AAGATATAGUAGAAUUUCUCU GU	4073	808-830
AD-565037.2	AGAAAUUCUACUACAUCUA UU	3895	812-832	AAUAGATGUAGUAGAAUUUCU CU	4074	810-832
AD-1181599.1	AGAAAUUCUACUACAUCUA UU	3896	812-832	AAUAGATGUAGTAGAAUUUCU CU	4075	810-832
AD-1181600.1	AGAAAUUCUACUACAUCUA UU	3897	812-832	AAUAGAUGUAGTAGAAUUUCU CU	4076	810-832
AD-1181601.1	AGAAAUUCUACUACAUCUA UU	3898	812-832	AAUAGATGUAGTAGAAUUUCU CU	4077	810-832
AD-567072.2	CAAGGUCUUCUCUCUGGCU GU	3899	3342-3362	ACAGCCAGAGAGAAGACCUUG AC	4078	3340-3362

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3
AD-1181602.1	CAAGGUCUUCUCUCUGGCU GU	3900	3342-3362	ACAGCCAGAGAGAAGACCUUG GC	4079	3340-3362
AD-1181603.1	CAAGGUCUUCUCUCUGGCU GU	3901	3342-3362	ACAGCCAGAGAGAAGACCUUG GC	4080	3340-3362
AD-1181604.1	CAAGGUCUUCUCUCUGGCU GU	3902	3342-3362	ACAGCCAGAGAGAAGACCUUG GC	4081	3340-3362
AD-567300.2	AGGAGACUUCCUUGAAGCC AU	3903	3609-3629	AUGGCUTCAAGGAAGUCUCCU GC	4082	3607-3629
AD-1181605.1	AGGAGACUUCCUUGAAGCC AU	3904	3609-3629	AUGGCUTCAAGGAAGUCUCCU GC	4083	3607-3629
AD-1181606.1	AGGAGACUUCCUUGAAGCC AU	3905	3609-3629	AUGGCUUCAAGGAAGUCUCCU GC	4084	3607-3629
AD-567301.2	GGAGACUUCCUUGAAGCCA AU	3906	3610-3630	AUUGGCTUCAAGGAAGUCUCC UG	4085	3608-3630
AD-1181607.1	GGAGACUUCCUUGAAGCCA AU	3907	3610-3630	AUUGGCTUCAAGGAAGUCUCC UG	4086	3608-3630
AD-1181608.1	GGAGACUUCCUUGAAGCCA AU	3908	3610-3630	AUUGGCUUCAAGGAAGUCUCC UG	4087	3608-3630
AD-569262.2	CCUACAGAGAAUUCUACU AU	3909	805-825	AUAGUAGAAUUCUCUGUAGG CU	4088	803-825
AD-1181609.1	CCUACAGAGAAUUCUACU AU	3910	805-825	AUAGTAGAAUUCUCUGUAGG CU	4089	803-825
AD-1181610.1	CCUACAGAGAAUUCUACU AU	3911	805-825	AUAGTAGAAUUCUCUGUAGG CU	4090	803-825
AD-569265.2	ACAGAGAAUUCUACUACA UU	3912	808-828	AAUGUAGUAGAAUUCUCUGU AG	4091	806-828
AD-1181611.1	ACAGAGAAUUCUACUACA UU	3913	808-828	AAUGTAGUAGAAUUCUCUGU GG	4092	806-828
AD-1181612.1	ACAGAGAAUUCUACUACA UU	3914	808-828	AAUGTAGUAGAAUUCUCUGU GG	4093	806-828

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3
AD-569268.2	GAGAAUUCUACUACAUCU AU	3915	811-831	AUAGAUGUAGUAGAAUUUCUC UG	4094	809-831
AD-1181613.1	GAGAAUUCUACUACAUCU AU	3916	811-831	AUAGAUGUAGUAGAAUUUCUC UG	4095	809-831
AD-1181614.1	GAGAAUUCUACUACAUCU AU	3917	811-831	AUAGAUGUAGUAGAAUUUCUC UG	4096	809-831
AD-569269.2	AGAAAUUCUACUACAUCUA UU	3918	812-832	AAUAGAUGUAGUAGAAUUUCU CU	4097	810-832
AD-1181615.1	AGAAAUUCUACUACAUCUA UU	3919	812-832	AAUAGAUGUAGTAGAAUUUCU CU	4098	810-832
AD-1181616.1	AGAAAUUCUACUACAUCUA UU	3920	812-832	AAUAGATGUAGTAGAAUUUCU CU	4099	810-832
AD-569270.2	GAAAUUCUACUACAUCUAU AU	3921	813-833	AUAUAGAUGUAGUAGAAUUUC UC	4100	811-833
AD-1181617.1	GAAAUUCUACUACAUCUAU AU	3922	813-833	AUAUAGAUGUAGUAGAAUUUC UC	4101	811-833
AD-1181618.1	GAAAUUCUACUACAUCUAU AU	3923	813-833	AUAUAGAUGUAGUAGAAUUUC UC	4102	811-833
AD-570676.2	ACCCUACUCUGUUGUUCGA AU	3924	2598-2618	AUUCGAACAACAGAGUAGGGU AG	4103	2596-2618
AD-1181619.1	ACCCUACUCUGUUGUUCGA AU	3925	2598-2618	AUUCGAACAACAGAGUAGGGU GG	4104	2596-2618
AD-1181620.1	ACCCUACUCUGUUGUUCGA AU	3926	2598-2618	AUUCGAACAACAGAGUAGGGU GG	4105	2596-2618
AD-571304.2	CAAGGUCUUCUCUCUGGCU GU	3927	3342-3362	ACAGCCAGAGAGAAGACCUUG AC	4106	3340-3362
AD-1181604.2	CAAGGUCUUCUCUCUGGCU GU	3928	3342-3362	ACAGCCAGAGAGAAGACCUUG GC	4107	3340-3362
AD-1181621.1	CAAGGUCUUCUCUCUGGCU GU	3929	3342-3362	ACAGCCAGAGAGAAGACCUUG GC	4108	3340-3362

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Диапазон в НМ 000064.3
AD-1069946.2	UGGCUCAAUGAACAGAGA UAU	3930	3856-3876	AUAUCUCUGUUCAUUGAGCCA AC	4109	3854-3876
AD-1181622.1	UGGCUCAAUGAACAGAGA UAU	3931	3856-3876	AUAUCUCUGUUCAUUGAGCCA GC	4110	3854-3876
AD-1181623.1	UGGCUCAAUGAACAGAGA UAU	3932	3856-3876	AUAUCUCUGUUCAUUGAGCCA GC	4111	3854-3876
AD-1181624.1	UGGCUCAAUGAACAGAGA UAU	3933	3856-3876	AUAUCUCUGUUCAUUGAGCCA GC	4112	3854-3876
AD-1069956.2	GCUGAGGAGAAUUGCUUC AUU	3934	4633-4653	AAUGAAGCAAUUCUCCUCAGC AC	4113	4631-4653
AD-1181625.1	GCUGAGGAGAAUUGCUUC AUU	3935	4633-4653	AAUGAAGCAAUUCUCCUCAGC GC	4114	4631-4653
AD-1181626.1	GCUGAGGAGAAUUGCUUC AUU	3936	4633-4653	AAUGAAGCAAUUCUCCUCAGC GC	4115	4631-4653

**Таблица 31. Модифицированные смысловые и антисмысловые последовательности дцРНК агентов компонента комплемента С3**

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-564742.5	cscsagacAfgAfCfAfagaccaucuu L96	4116	asAfsaug(Ggn)ucuuguCfuGfucugg sasuu	4295	AUCCAGACAGACAAGACCA UCUA	4474
AD-1181478.1	cscsagacAfgAfCfAfagaccaucuu L96	4117	asAfsadTg(G2p)ucuuguCfuGfucug gsasuu	4296	AUCCAGACAGACAAGACCA UCUA	4475
AD-1181479.1	cscsagacAfgAfCfAfagaccaucuu L96	4118	asAfsadTg(G2p)ucuuguCfudGucu ggsasuu	4297	AUCCAGACAGACAAGACCA UCUA	4476
AD-1181480.1	cscsagacAfgAfCfAfagaccaucuu L96	4119	asAfsadTg(G2p)ucuuguCfudGucu ggscsu	4298	AUCCAGACAGACAAGACCA UCUA	4477
AD-1181481.1	cscsagacAfgAfCfAfagaccaucuu L96	4120	asAfsadTg(G2p)ucuuguCfudGucu ggscsc	4299	AUCCAGACAGACAAGACCA UCUA	4478

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-1181482.1	asgsacAfgAfCfAfagaccaucuL96	4121	asAfsgadTg(G2p)ucuuguCfudGucusgsg	4300	AUCCAGACAGACAAGACCAUCUA	4479
AD-1181483.1	cscsagacagdAcdAagaccaucuL96	4122	asdAsgadTg(G2p)ucuuguCfudGucusgscsu	4301	AUCCAGACAGACAAGACCAUCUA	4480
AD-1181484.1	cscsagacdAgdACfdAagaccaucuL96	4123	asdAsgadTg(G2p)ucuuguCfudGucusgscsu	4302	AUCCAGACAGACAAGACCAUCUA	4481
AD-567304.4	gsascuucCfuUfGfAfagccaacuauL96	4124	asUfsaguu(Ggn)gcuucaAfgGfaagucsusuc	4303	AUCCAGACAGACAAGACCAUCUA	4482
AD-1181485.1	gsascuucCfuUfGfAfagccaacuauL96	4125	asUfsagdTu(G2p)gcuucaAfgdGaagucsusuc	4304	GAGACUCCUUGAAGCCAAUCUAC	4483
AD-1181486.1	gsascuucCfuUfGfAfagccaacuauL96	4126	asUfsagdTu(G2p)gcuucaAfgdGaagucscsc	4305	GAGACUCCUUGAAGCCAAUCUAC	4484
AD-1181487.1	gsascuucCfuUfGfAfagccaacuauL96	4127	asUfsagdTu(G2p)gcuucadAgdGaagucscsc	4306	GAGACUCCUUGAAGCCAAUCUAC	4485
AD-1181488.1	csusucCfuUfGfAfagccaacuauL96	4128	asUfsagdTu(G2p)gcuucadAgdGaagucsusuc	4307	GAGACUCCUUGAAGCCAAUCUAC	4486
AD-1181489.1	gsascuucCfudTgdAagccaacuauL96	4129	asUfsagdTu(G2p)gcuucaAfgdGaagucscsc	4308	GAGACUCCUUGAAGCCAAUCUAC	4487
AD-1181490.1	gsascuucdCudTgdAagccaacuauL96	4130	asUfsagdTu(G2p)gcuucadAgdGaagucscsc	4309	GAGACUCCUUGAAGCCAAUCUAC	4488
AD-1181491.1	gsascuucdCudTgdAagccaacuauL96	4131	asUfsagdTu(G2p)gcuucadAgdGaagucscsc	4310	GAGACUCCUUGAAGCCAAUCUAC	4489
AD-1181492.1	gsascuucdCudTgdAdAagccaacuauL96	4132	asUfsagdTu(G2p)gcuucadAgdGaagucscsc	4311	GAGACUCCUUGAAGCCAAUCUAC	4490
AD-567315.8	asgsccaaCfuAfCfAfugaaccuacuL96	4133	asGfsuagg(Tgn)ucauguAfgUfuggcucsusuc	4312	GAAGCCAACUACAUGAACC UACA	4491
AD-1181493.1	asgsccaaCfuAfCfAfugaaccuacuL96	4134	asdGsuagg(Tgn)ucauguAfgUfuggcucsusuc	4313	GAAGCCAACUACAUGAACC UACA	4492
AD-1181494.1	asgsccaaCfuAfCfAfugaaccuacuL96	4135	asdGsuadGg(Tgn)ucauguAfgUfuggcucsusuc	4314	GAAGCCAACUACAUGAACC UACA	4493

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-1181495.1	asgsccaaCfuAfCfAfugaaccuacuL96	4136	asdGsuadGg(Tgn)ucaugudAgUfuggcususc	4315	GAAGCCAACUACAUGAACC UACA	4494
AD-1181496.1	asgsccaaCfuAfCfAfugaaccuacuL96	4137	asdGsuadGg(Tgn)ucaugudAgUfuggcususc	4316	GAAGCCAACUACAUGAACC UACA	4495
AD-1181497.1	cscsaaCfuAfCfAfugaaccuacuL96	4138	asdGsuadGg(Tgn)ucaugudAgUfuggscsu	4317	GAAGCCAACUACAUGAACC UACA	4496
AD-1181498.1	asgsccaaCfudAcdAugaaccuacuL96	4139	asdGsuadGg(Tgn)ucaugudAgUfuggcususc	4318	GAAGCCAACUACAUGAACC UACA	4497
AD-1181499.1	asgsccaadCudAcdAugaaccuacuL96	4140	asdGsuadGg(Tgn)ucaugudAgUfuggcususc	4319	GAAGCCAACUACAUGAACC UACA	4498
AD-1181500.1	asgsccaadCudAcdAugaaccuacuL96	4141	asdGsuadGg(U2p)ucaugudAgUfuggcususc	4320	GAAGCCAACUACAUGAACC UACA	4499
AD-1181501.1	asgsccaadCudAcdAUfgaaccuacuL96	4142	asdGsuadGg(Tgn)ucaugudAgUfuggcususc	4321	GAAGCCAACUACAUGAACC UACA	4500
AD-1181502.1	asgsccaadCudAcdAUfgaaccuacuL96	4143	asdGsuagg(Tgn)ucauguAfgUfuggcususc	4322	GAAGCCAACUACAUGAACC UACA	4501
AD-568586.5	gsasgaacCfaGfAfAfacaaugccauL96	4144	asUfsggca(Tgn)uguuucUfgGfuucucusu	4323	AAGAGAACCAGAAACAAUG CCAG	4502
AD-1181503.1	gsasgaacCfaGfAfAfacaaugccauL96	4145	asUfsggdCa(Tgn)uguuucUfgdGuucucusu	4324	AAGAGAACCAGAAACAAUG CCAG	4503
AD-1181504.1	gsasgaacCfaGfAfAfacaaugccauL96	4146	asUfsggCfa(Tgn)uguuucUfgdGuucucusu	4325	AAGAGAACCAGAAACAAUG CCAG	4504
AD-1181505.1	gsasgaacCfaGfAfAfacaaugccauL96	4147	asUfsggdCa(Tgn)uguuucUfgdGuucucscsu	4326	AAGAGAACCAGAAACAAUG CCAG	4505
AD-1181506.1	gsasacCfaGfAfAfacaaugccauL96	4148	asUfsggdCa(Tgn)uguuucUfgdGuucusc	4327	AAGAGAACCAGAAACAAUG CCAG	4506
AD-1181507.1	gsasgaacCfadGadAacaugccauL96	4149	asdTsggdCa(Tgn)uguuucUfgdGuucucscsu	4328	AAGAGAACCAGAAACAAUG CCAG	4507
AD-1181508.1	gsasgaacdCadGadAacaugccauL96	4150	asUfsggdCa(Tgn)uguuucUfgdGuucucscsu	4329	AAGAGAACCAGAAACAAUG CCAG	4508

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-1181509.1	gsasgaacdCadGadAAcaaugccauL96	4151	asUfsggdCa(Tgn)uguuucUfgdGuucucscsu	4330	AAGAGAACCAGAAACAAUGCCAG	4509
AD-1181510.1	gsasgaacdCadGadAdAcaaugccauL96	4152	asUfsggdCa(Tgn)uguuucUfgdGuucucscsu	4331	AAGAGAACCAGAAACAAUGCCAG	4510
AD-568978.5	ascsgagacAfaGfAfCfcaucuacacuL96	4153	asGfsuguAfgAfUfggucUfuGfucuguscscsu	4332	AGACAGACAAGACCAUCA CACC	4511
AD-1181511.1	ascsgagacAfaGfAfCfcaucuacacuL96	4154	asdGsuguAfgAfUfggucUfudGucuguscscsu	4333	AGACAGACAAGACCAUCA CACC	4512
AD-1181513.1	ascsgagacAfaGfAfCfcaucuacacuL96	4155	asdGsugdTadGauggucUfudGucugusgsc	4334	AGACAGACAAGACCAUCA CACC	4513
AD-1181514.1	asgsacAfaGfAfCfcaucuacacuL96	4156	asdGsugdTadGauggucUfudGucusgsu	4335	AGACAGACAAGACCAUCA CACC	4514
AD-1181515.1	ascsgagacdAadGadCcaucuacacuL96	4157	asdGsugdTadGauggucUfudGucuguscscsu	4336	AGACAGACAAGACCAUCA CACC	4515
AD-1181516.1	ascsgagacdAadGadCCfcaucuacacuL96	4158	asdGsugdTadGauggucUfudGucuguscscsu	4337	AGACAGACAAGACCAUCA CACC	4516
AD-1181517.1	ascsgagacdAadGafCfcaucuacacuL96	4159	asdGsugdTadGauggucUfudGucuguscscsu	4338	AGACAGACAAGACCAUCA CACC	4517
AD-569164.9	asgsauccGfaGfCfCfuacuaugaauL96	4160	asUfsucaUfaGfUfagggUfcGfgaucusc	4339	GAAGAUCCGAGCCUACUAU GAAA	4518
AD-1181518.1	asgsauccGfaGfCfCfuacuaugaauL96	4161	asUfsucaUfaguaggcUfcdGgaucususc	4340	GAAGAUCCGAGCCUACUAU GAAA	4519
AD-1181519.1	asgsauccGfaGfCfCfuacuaugaauL96	4162	asUfsucaUfaguaggcUfcdGgaucususcsc	4341	GAAGAUCCGAGCCUACUAU GAAA	4520
AD-1181520.1	asusccGfaGfCfCfuacuaugaauL96	4163	asUfsucaUfaguaggcUfcdGgauscscsu	4342	GAAGAUCCGAGCCUACUAU GAAA	4521
AD-1181521.1	asgsauccdGagCfCfuacuaugaauL96	4164	asUfsucaUfaguaggcUfcdGgaucususc	4343	GAAGAUCCGAGCCUACUAU GAAA	4522
AD-1181522.1	asgsauccdGadGcdCuacuaugaauL96	4165	asUfsucaUfaguaggcUfcdGgaucususc	4344	GAAGAUCCGAGCCUACUAU GAAA	4523

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-1181523.1	asgsauccdGagCfCfUfacuaugaa uL96	4166	asUfsucaUfaguaggcUfcdGgaucusus c	4345	GAAGAUCGAGCCUACUAU GAAA	4524
AD-1181524.1	asgsauccdGagCfCfuaauaagaau L96	4167	asUfsucdAudAguaggcUfcdGgaucus usc	4346	GAAGAUCGAGCCUACUAU GAAA	4525
AD-570712.3	cscsgagcCfgUfUfCfucuacaauuu L96	4168	asAfsauuGfuAfGfagaaCfgGfcucggs asu	4347	AUCCGAGCCGUUCUCUACAA UUA	4526
AD-1181525.1	cscsgagcCfgUfUfCfucuacaauuu L96	4169	asAfsauuGfuagagaaCfgdGcucggsas u	4348	AUCCGAGCCGUUCUCUACAA UUA	4527
AD-1181526.1	cscsgagcCfgUfUfCfucuacaauuu L96	4170	asdAsauuGfuagagaaCfgdGcucggsas u	4349	AUCCGAGCCGUUCUCUACAA UUA	4528
AD-1181527.1	cscsgagcCfgUfUfCfucuacaauuu L96	4171	asdAsaudTgdTagagaaCfgdGcucggs asu	4350	AUCCGAGCCGUUCUCUACAA UUA	4529
AD-1181528.1	cscsgagcCfgUfUfCfucuacaauuu L96	4172	asAfsaudTgdTagagaaCfgdGcucggsa su	4351	AUCCGAGCCGUUCUCUACAA UUA	4530
AD-1181529.1	cscsgagcCfgUfUfCfucuacaauuu L96	4173	asAfsaudTgdTagagaaCfgdGcucggs gsc	4352	AUCCGAGCCGUUCUCUACAA UUA	4531
AD-1181530.1	gsasgcCfgUfUfCfucuacaauuuL 96	4174	asAfsaudTgdTagagaaCfgdGcucsgsg	4353	AUCCGAGCCGUUCUCUACAA UUA	4532
AD-1181531.1	cscsgagcCfgdTudCucuacaauuu L96	4175	asdAsaudTgdTagagaaCfgdGcucggs gsc	4354	AUCCGAGCCGUUCUCUACAA UUA	4533
AD-1181532.1	cscsgagcCfgdTudCUfcuacaauu uL96	4176	asdAsaudTgdTagagaaCfgdGcucggs gsc	4355	AUCCGAGCCGUUCUCUACAA UUA	4534
AD-1181533.1	cscsgagcdCgdTudCUfcuacaauu uL96	4177	asdAsaudTgdTagagaaCfgdGcucggs gsc	4356	AUCCGAGCCGUUCUCUACAA UUA	4535
AD-570713.3	csgsagccGfuUfCfUfcuacaauuuau L96	4178	asUfsauuUfgUfAfgagaAfcGfgcucgs gsa	4357	UCCGAGCCGUUCUCUACAAU UAC	4536
AD-1181534.1	csgsagccGfuUfCfUfcuacaauuuau L96	4179	asUfsauuUfguagagaAfcGgcucgsgs a	4358	UCCGAGCCGUUCUCUACAAU UAC	4537
AD-1181535.1	csgsagccGfuUfCfUfcuacaauuuau L96	4180	asUfsauuUfguagagadAcdGgcucgsgs a	4359	UCCGAGCCGUUCUCUACAAU UAC	4538

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-1181536.1	csgsagccGfuUfCfUfcuacaauuuauL96	4181	asUfsaauUfguagagadAcdGgcucgsgsc	4360	UCCGAGCCGUUCUCUACAAU UAC	4539
AD-1181537.1	csgsagccGfuUfCfUfcuacaauuuauL96	4182	asUfsaadTudGuagagadAcdGgcucgsgsgsc	4361	UCCGAGCCGUUCUCUACAAU UAC	4540
AD-1181538.1	asgscGfuUfCfUfcuacaauuuauL96	4183	asUfsaadTudGuagagadAcdGgcuscsg	4362	UCCGAGCCGUUCUCUACAAU UAC	4541
AD-1181539.1	csgsagccdGuUfCfUfcuacaauuuauL96	4184	asUfsaauUfguagagaAfcDgGgcucgsgsc	4363	UCCGAGCCGUUCUCUACAAU UAC	4542
AD-1181540.1	csgsagccdGuUfCfUfcuacaauuuauL96	4185	asUfsaauUfguagagadAcdGgcucgsgsc	4364	UCCGAGCCGUUCUCUACAAU UAC	4543
AD-1181541.1	csgsagccdGudTcdTcuacaauuuauL96	4186	asUfsaauUfguagagadAcdGgcucgsgsc	4365	UCCGAGCCGUUCUCUACAAU UAC	4544
AD-1181542.1	csgsagccdGudTcdTCfuacaauuuauL96	4187	asUfsaauUfguagagadAcdGgcucgsgsc	4366	UCCGAGCCGUUCUCUACAAU UAC	4545
AD-570714.4	gsasgccgUfuCfUfCfuacaauuuacuL96	4188	asGfsuaaUfuGfUfagagAfaCfggcucsgsg	4367	CCGAGCCGUUCUCUACAAUU ACC	4546
AD-1181543.1	gsasgccgUfuCfUfCfuacaauuuacuL96	4189	asdGsuaaUfuguagagAfaCfggcucsgsg	4368	CCGAGCCGUUCUCUACAAUU ACC	4547
AD-1181544.1	gsasgccgUfuCfUfCfuacaauuuacuL96	4190	asdGsuaaUfuguagagdAaCfggcucsgsg	4369	CCGAGCCGUUCUCUACAAUU ACC	4548
AD-1181545.1	gsasgccgUfuCfUfCfuacaauuuacuL96	4191	asdGsuaaUfuguagagdAaCfggcucscsu	4370	CCGAGCCGUUCUCUACAAUU ACC	4549
AD-1181546.1	gscscgUfuCfUfCfuacaauuuacuL96	4192	asdGsuaaUfuguagagdAaCfggcsusc	4371	CCGAGCCGUUCUCUACAAUU ACC	4550
AD-1181547.1	gsasgccgUfudCudCuacaauuuacuL96	4193	asdGsuaaUfuguagagdAaCfggcucsgsg	4372	CCGAGCCGUUCUCUACAAUU ACC	4551
AD-1181548.1	gsasgccgUfudCudCUfacaauuuacuL96	4194	asdGsuaaUfuguagagdAaCfggcucsgsg	4373	CCGAGCCGUUCUCUACAAUU ACC	4552
AD-1181549.1	gsasgccgdTudCudCUfacaauuuacuL96	4195	asdGsuaaUfuguagagdAaCfggcucsgsg	4374	CCGAGCCGUUCUCUACAAUU ACC	4553

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-571826.5	csasagccUfuGfGfCfucaauaccauL96	4196	asUfsgguAfuUfGfagccAfaGfgcuugs gsa	4375	UCCAAGCCUUGGCUCAAUAC CAA	4554
AD-1181550.1	csasagccUfuGfGfCfucaauaccauL96	4197	asUfsgguAfuugagccdAadGgcuugsg sa	4376	UCCAAGCCUUGGCUCAAUAC CAA	4555
AD-1181551.1	csasagccUfuGfGfCfucaauaccauL96	4198	asUfsgguAfuugagccdAadGgcuugsg sc	4377	UCCAAGCCUUGGCUCAAUAC CAA	4556
AD-1181552.1	csasagccUfuGfGfCfucaauaccauL96	4199	asUfsggdTadTugagccdAadGgcuugs gsc	4378	UCCAAGCCUUGGCUCAAUAC CAA	4557
AD-1181553.1	asgscUfuGfGfCfucaauaccauL96	4200	asUfsggdTadTugagccdAadGgcusug g	4379	UCCAAGCCUUGGCUCAAUAC CAA	4558
AD-1181554.1	csasagccUfudGgdCucaauaccauL96	4201	asUfsggdTadTugagccdAadGgcuugs gsc	4380	UCCAAGCCUUGGCUCAAUAC CAA	4559
AD-1181555.1	csasagccUfudGgdCUfcaauaccauL96	4202	asUfsggdTadTugagccdAadGgcuugs gsc	4381	UCCAAGCCUUGGCUCAAUAC CAA	4560
AD-572040.6	ascsucacCfuGfUfAfauaaaucguL96	4203	asCfsgaaUfuUfAfuuacAfgGfugagus usg	4382	CAACUCACCUGUAAUAAAU UCGA	4561
AD-1181556.1	ascsucacCfuGfUfAfauaaaucguL96	4204	asCfsgaaUfuuuuacdAgdGugagus g	4383	CAACUCACCUGUAAUAAAU UCGA	4562
AD-1181557.1	ascsucacCfuGfUfAfauaaaucguL96	4205	asCfsgadAudTuauuacdAgdGugagus usg	4384	CAACUCACCUGUAAUAAAU UCGA	4563
AD-1181558.1	ascsucacCfuGfUfAfauaaaucguL96	4206	asCfsgaaUfuuuuacdAgdGugagus c	4385	CAACUCACCUGUAAUAAAU UCGA	4564
AD-1181559.1	uscsacCfuGfUfAfauaaaucguL96	4207	asCfsgaaUfuuuuacdAgdGugasgsu g	4386	CAACUCACCUGUAAUAAAU UCGA	4565
AD-1181560.1	ascsucacCfudGudAauaaaucguL96	4208	asCfsgaaUfuuuuacdAgdGugagus g	4387	CAACUCACCUGUAAUAAAU UCGA	4566
AD-1181561.1	ascsucacCfudGudAdAuaaaaucguL96	4209	asCfsgaaUfuuuuacdAgdGugagus g	4388	CAACUCACCUGUAAUAAAU UCGA	4567
AD-1181562.1	ascsucacCfudGudAAuaaaaucguL96	4210	asCfsgaaUfuuuuacdAgdGugagus g	4389	CAACUCACCUGUAAUAAAU UCGA	4568

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-1181560.2	ascsucacCfudGudAauaaaaucguL96	4211	asCfsgaaUfuuuuuacdAgdGugagususg	4390	CAACUCACCUGUAAUAAAUUCGA	4569
AD-572110.5	gsasugccAfaGfAfAfcacuaugauuL96	4212	asAfsucaUfaGfUfguucUfuGfgcaucsusu	4391	AGGAUGCCAAGAACACUAUGAUC	4570
AD-1181563.1	gsasugccAfaGfAfAfcacuaugauuL96	4213	asAfsucaUfaguguucUfudGgcaucscsu	4392	AGGAUGCCAAGAACACUAUGAUC	4571
AD-1181564.1	gsasugccAfaGfAfAfcacuaugauuL96	4214	asdAsucdAudAguguucUfudGgcaucscsu	4393	AGGAUGCCAAGAACACUAUGAUC	4572
AD-1181565.1	gsasugccAfaGfAfAfcacuaugauuL96	4215	asdAsucaUfaguguucUfudGgcaucscsu	4394	AGGAUGCCAAGAACACUAUGAUC	4573
AD-1181566.1	gsasugccAfaGfAfAfcacuaugauuL96	4216	asdAsucaUfaguguucUfudGgcaucsgsg	4395	AGGAUGCCAAGAACACUAUGAUC	4574
AD-1181567.1	usgcccAfaGfAfAfcacuaugauuL96	4217	asdAsucaUfaguguucUfudGgcasusc	4396	AGGAUGCCAAGAACACUAUGAUC	4575
AD-1181568.1	gsasugccAfadGadACfacuaugauuL96	4218	asAfsucaUfaguguucUfudGgcaucscsu	4397	AGGAUGCCAAGAACACUAUGAUC	4576
AD-1181569.1	gsasugccAfadGadAcacuaugauuL96	4219	asAfsucaUfaguguucUfudGgcaucscsu	4398	AGGAUGCCAAGAACACUAUGAUC	4577
AD-1181570.1	gsasugccdAadGadAcacuaugauuL96	4220	asAfsucaUfaguguucUfudGgcaucscsu	4399	AGGAUGCCAAGAACACUAUGAUC	4578
AD-1181571.1	gsasugccdAadGadACfacuaugauuL96	4221	asAfsucaUfaguguucUfudGgcaucscsu	4400	AGGAUGCCAAGAACACUAUGAUC	4579
AD-1181572.1	gsasugccdAadGadACfacuaugauuL96	4222	asdAsucaUfaguguucUfudGgcaucscsu	4401	AGGAUGCCAAGAACACUAUGAUC	4580
AD-572387.6	uscsaaggUfcUfAfCfGCCUauuacuL96	4223	asGfsuaaUfaGfGfcguaGfaCfcuugasusu	4402	AGUCAAGGUCUACGCCUAUUAACA	4581
AD-1181573.1	uscsaaggUfcUfAfCfGCCUauuacuL96	4224	asdGsuaaUfagcguaGfaCfcuugasusu	4403	AGUCAAGGUCUACGCCUAUUAACA	4582
AD-1181574.1	uscsaaggUfcUfAfCfGCCUauuacuL96	4225	asdGsuaaUfagcguaGfaCfcuugasusu	4404	AGUCAAGGUCUACGCCUAUUAACA	4583

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-1181575.1	uscsaaggUfcUfAfCfgccuauuacuL96	4226	asdGsuaaUfagggcuadGafcuugascs	4405	AGUCAAGGUCUACGCCUAU UACA	4584
AD-1181576.1	asasggUfcUfAfCfgccuauuacuL96	4227	asdGsuaaUfagggcuadGafcuusgsa	4406	AGUCAAGGUCUACGCCUAU UACA	4585
AD-1181577.1	uscsaaggUfcUfaCfgccuauuacuL96	4228	asdGsuaaUfagggcuadGafcuugascs	4407	AGUCAAGGUCUACGCCUAU UACA	4586
AD-1181578.1	uscsaaggUfcUfdACfgccuauuacuL96	4229	asdGsuaaUfagggcuadGafcuugascs	4408	AGUCAAGGUCUACGCCUAU UACA	4587
AD-1181579.1	uscsaaggUfcUfACfgccuauuacuL96	4230	asdGsuaaUfagggcuadGafcuugascs	4409	AGUCAAGGUCUACGCCUAU UACA	4588
AD-1181580.1	uscsaaggUfcdTadCgccuauuacuL96	4231	asdGsuaaUfagggcuadGafcuugascs	4410	AGUCAAGGUCUACGCCUAU UACA	4589
AD-1181581.1	uscsaaggUfcdTacdGccuauuacuL96	4232	asdGsuaaUfagggcuadGafcuugascs	4411	AGUCAAGGUCUACGCCUAU UACA	4590
AD-569272.6	asasuucuAfcUfAfCfaucuauaacuL96	4233	asGfsuuaUfaGfAfuguaGfuAfgaauususc	4412	GAAAUUCUACUACAUCUAU AACG	4591
AD-1181582.1	asasuucuAfcUfAfCfaucuauaacuL96	4234	asdGsuaaUfagauguaGfuAfgaauususc	4413	GAAAUUCUACUACAUCUAU AACG	4592
AD-1181583.1	asasuucuAfcUfAfCfaucuauaacuL96	4235	asdGsuaaUfagauguaGuAfgaauususc	4414	GAAAUUCUACUACAUCUAU AACG	4593
AD-1181584.1	asasuucuAfcUfAfCfaucuauaacuL96	4236	asdGsuaaUfagaugdTadGudAgaauususc	4415	GAAAUUCUACUACAUCUAU AACG	4594
AD-1181585.1	asasuucuAfcUfAfCfaucuauaacuL96	4237	asdGsuaaUfagauguaGuAfgaauusgsg	4416	GAAAUUCUACUACAUCUAU AACG	4595
AD-1181586.1	asasuucuAfcUfAfCfaucuauaacuL96	4238	asdGsuaaUfagaugdTadGudAgaauusgsg	4417	GAAAUUCUACUACAUCUAU AACG	4596
AD-1181587.1	asasuucuAfcUfAfCfaucuauaacuL96	4239	asdGsuaaUfagauguaGuAfgaasusuc	4418	AAUUCUACUACAUCUAUAA CG	4597
AD-1181588.1	asasuucuAfcUfAfCfaucuauaacuL96	4240	asdGsuaaUfagaugdTadGudAgaasusuc	4419	AAUUCUACUACAUCUAUAA CG	4598

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-1181589.1	asasuucudAcUfAfCfaucuauaac uL96	4241	asGfsuuaUfaGfAfuguaGfuAfgaauus usc	4420	AAUUCUACUACAUCUAUAA CG	4599
AD-1181590.1	asasuucudAcUfAfCfaucuauaac uL96	4242	asdGsuaaUfagaugadGuAfgaauusg sg	4421	AAUUCUACUACAUCUAUAA CG	4600
AD-1181591.1	asasuucudAcUfAfCfaucuauaac uL96	4243	asdGsuaaUfagaugdTadGudAgaauus gsg	4422	AAUUCUACUACAUCUAUAA CG	4601
AD-1181592.1	asasuucudAcUfAfCfaucuauaac uL96	4244	asdGsuaaUfagaugadGuAfgaasusu	4423	AAUUCUACUACAUCUAUAA CG	4602
AD-1181593.1	asasuucudAcUfAfCfaucuauaac uL96	4245	asdGsuaaUfagaugdTadGudAgaasus u	4424	AAUUCUACUACAUCUAUAA CG	4603
AD-565034.2	csasgagaAfaUfUfCfuacuacaucu L96	4246	asGfsaugu(Agn)guagaaUfuUfcucug susa	4425	UACAGAGAAAUUCUACUAC AUCU	4604
AD-1181594.1	csasgagadAaUfUfCfuacuacauc uL96	4247	asdGsaudGu(Agn)guagaaUfuUfcuc ugsusc	4426	UACAGAGAAAUUCUACUAC AUCU	4605
AD-1181595.1	csasgagadAaUfUfCfuacuacauc uL96	4248	asdGsaudGu(A2p)guagaaUfuUfcuc ugsusc	4427	UACAGAGAAAUUCUACUAC AUCU	4606
AD-565035.2	asgsagaaAfuUfCfUfacuacaucuu L96	4249	asAfsaug(Tgn)aguagaAfuUfucucu sgsu	4428	ACAGAGAAAUUCUACUACA UCUA	4607
AD-1181596.1	asgsagaadAuUfCfUfacuacaucu uL96	4250	asAfsgadTg(Tgn)aguagaAfuUfucuc usgsu	4429	ACAGAGAAAUUCUACUACA UCUA	4608
AD-1181597.1	asgsagaadAuUfCfUfacuacaucu uL96	4251	asAfsgadTg(U2p)aguagaAfuUfucuc usgsu	4430	ACAGAGAAAUUCUACUACA UCUA	4609
AD-1181598.1	asgsagaaAfuUfCfUfacuauaucuu L96	4252	asAfsgadTadTaguagaAfuUfucucusg su	4431	ACAGAGAAAUUCUACUACA UCUA	4610
AD-565037.2	asgsaaaUfcUfAfCfuacaucuaau L96	4253	asAfsuaga(Tgn)guaguaGfaAfuuuu scsu	4432	AGAGAAAUUCUACUACAUC UAUA	4611
AD-1181599.1	asgsaaaUfcUfAfCfuacaucuaau L96	4254	asAfsuadGa(Tgn)guagdTadGaAfu ucuscsu	4433	AGAGAAAUUCUACUACAUC UAUA	4612
AD-1181600.1	asgsaaaUfcUfAfCfuacaucuaau L96	4255	asAfsuadGa(U2p)guagdTadGaAfu ucuscsu	4434	AGAGAAAUUCUACUACAUC UAUA	4613

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-1181601.1	asgsaaauUfcUfAfCfuacaucuauuL96	4256	asAfsuadGadTguagdTadGaAfuuuucscsu	4435	AGAGAAAUUCUACUACAUCUAUA	4614
AD-567072.2	csasagguCfuUfCfUfcucuggcuguL96	4257	asCfsagcc(Agn)gagagaAfgAfcuugsasc	4436	GUCAAGGUCUUCUCUCUGGCUGU	4615
AD-1181602.1	csasagguCfuUfCfUfcucuggcuguL96	4258	asCfsagdCc(Agn)gagagaAfgAfcuu gsgsc	4437	GUCAAGGUCUUCUCUCUGGCUGU	4616
AD-1181603.1	csasagguCfuUfCfUfcucuggcuguL96	4259	asCfsagdCc(A2p)gagagaAfgAfcuu gsgsc	4438	GUCAAGGUCUUCUCUCUGGCUGU	4617
AD-1181604.1	csasagguCfuUfCfUfcucuggcuguL96	4260	asCfsagdCcdAgagagaAfgAfcuugs gsc	4439	GUCAAGGUCUUCUCUCUGGCUGU	4618
AD-567300.2	asgsgagaCfuUfCfCfuugaagccauL96	4261	asUfsggcu(Tgn)caaggaAfgUfcuccus gsc	4440	GCAGGAGACUUCCUUGAAG CCAA	4619
AD-1181605.1	asgsgagaCfuUfCfCfuugaagccauL96	4262	asUfsggdCu(Tgn)caaggaAfgUfcucc usgsc	4441	GCAGGAGACUUCCUUGAAG CCAA	4620
AD-1181606.1	asgsgagaCfuUfCfCfuugaagccauL96	4263	asUfsggdCu(U2p)caaggaAfgUfcucc usgsc	4442	GCAGGAGACUUCCUUGAAG CCAA	4621
AD-567301.2	gsgsagacUfuCfCfUfugaagccaauL96	4264	asUfsuggc(Tgn)ucaaggAfaGfucuccs usg	4443	CAGGAGACUUCCUUGAAGC CAAC	4622
AD-1181607.1	gsgsagacUfuCfCfUfugaagccaauL96	4265	asUfsugdGc(Tgn)ucaadGgAfadGuc uccsusg	4444	CAGGAGACUUCCUUGAAGC CAAC	4623
AD-1181608.1	gsgsagacUfuCfCfUfugaagccaauL96	4266	asUfsugdGc(U2p)ucaadGgAfadGuc uccsusg	4445	CAGGAGACUUCCUUGAAGC CAAC	4624
AD-569262.2	cscsuacaGfaGfAfAfaucuacuauL96	4267	asUfsaguAfgAfAfuuucUfcUfguagg scsu	4446	AGCCUACAGAGAAAUUCUA CUAC	4625
AD-1181609.1	cscsuacadGagAfAfaucuacuauL96	4268	asUfsagdTadGaauuucUfcUfguaggscsu	4447	AGCCUACAGAGAAAUUCUA CUAC	4626
AD-1181610.1	cscsuacadGagAfAfaucuacuauL96	4269	asUfsagdTa(G2p)aaauuucUfcUfguag gscsu	4448	AGCCUACAGAGAAAUUCUA CUAC	4627
AD-569265.2	ascasagagAfaAfUfUfcuacuacauuL96	4270	asAfsuguAfgUfAfgaauUfuCfucugu sasg	4449	CUACAGAGAAAUUCUACUA CAUC	4628

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5' - 3'	SEQ ID NO:	мРНК последовательность-мишень 5' - 3'	SEQ ID NO:
AD-1181611.1	asc sagagAfaAfUfUfcuacuacauuL96	4271	asAfsugdTadGuagaauUfuCfucugusgsg	4450	CUACAGAGAAAUUCUACUACAUC	4629
AD-1181612.1	asc sagagdAaaUfUfcuacuacauuL96	4272	asdAsugdTadGuagaauUfuCfucugusgsg	4451	CUACAGAGAAAUUCUACUACAUC	4630
AD-569268.2	gsasgaaaUfuCfUfAfcuacuacauuL96	4273	asUfsagaUfgUfAfguagAfaUfuucucsusg	4452	CAGAGAAAUUCUACUACAUCUAU	4631
AD-1181613.1	gsasgaaaUfuCfUfAfcuacuacauuL96	4274	asUfsagaUfguaguagAfaUfuucucsusg	4453	CAGAGAAAUUCUACUACAUCUAU	4632
AD-1181614.1	gsasgaaaUfuCfUfdAcuacuacuuL96	4275	asUfsagdAudGuagudAgdAaUfuucucsusg	4454	CAGAGAAAUUCUACUACAUCUAU	4633
AD-569269.2	asgsaaaUfcUfAfCfuacuacuuuL96	4276	asAfsuagAfuGfUfaguaGfaAfuucucsus	4455	AGAGAAAUUCUACUACAUCUAUA	4634
AD-1181615.1	asgsaaaUfcUfAfCfuacuacuuuL96	4277	asAfsuagAfuguagdTadGaAfuucucsus	4456	AGAGAAAUUCUACUACAUCUAUA	4635
AD-1181616.1	asgsaaaUfcUfaCfuacuacuuuL96	4278	asdAsuadGadTguagdTadGadAuuucucsus	4457	AGAGAAAUUCUACUACAUCUAUA	4636
AD-569270.2	gsasaaaCfuAfCfUfacuacuuauL96	4279	asUfsauaGfaUfGfuaguAfgAfauuucusc	4458	GAGAAAUUCUACUACAUCUAUA	4637
AD-1181617.1	gsasaaaCfuAfCfUfacuacuuauL96	4280	asUfsaudAgdAuguaguAfgAfauuucusc	4459	GAGAAAUUCUACUACAUCUAUA	4638
AD-1181618.1	gsasaaaCfuaCfUfacuacuuauL96	4281	asUfsaudAgdAuguadGudAgdAuuucusc	4460	GAGAAAUUCUACUACAUCUAUA	4639
AD-570676.2	ascscuaCfuCfUfGfuuguucgaaL96	4282	asUfsucgAfaCfAfacagAfgUfagggusasg	4461	CUACCCUACUCUGUUGUUCGAAA	4640
AD-1181619.1	ascscuaCfuCfUfdGuuguucgaaL96	4283	asUfsucdGadAcaacagAfgUfagggusgsg	4462	CUACCCUACUCUGUUGUUCGAAA	4641
AD-1181620.1	ascscuaCfuCfUfdGuuguucgaaL96	4284	asUfsucdGa(Agn)caacagAfgUfagggusgsg	4463	CUACCCUACUCUGUUGUUCGAAA	4642
AD-571304.2	csasagguCfuCfUfcucuggcugL96	4285	asCfsagcCfaGfAfgagaAfgAfccuugsasc	4464	GUCAAGGUCUUCUCUCUGGUGU	4643

<b>Название дуплекса</b>	<b>Смысловая последовательность 5' - 3'</b>	<b>SEQ ID NO:</b>	<b>Антисмысловая последовательность 5' - 3'</b>	<b>SEQ ID NO:</b>	<b>мРНК последовательность-мишень 5' - 3'</b>	<b>SEQ ID NO:</b>
AD-1181604.2	csasagguCfuUfCfUfcucuggcuguL96	4286	asCfsagdCcdAgagagaAfgAfccuugsgsc	4465	GUCAAGGUCUUCUCUCUGG CUGU	4644
AD-1181621.1	csasagguCfuUfCfUfcucuggcuguL96	4287	asCfsagdCc(Agn)gagadGadAgdAccuugsgsc	4466	GUCAAGGUCUUCUCUCUGG CUGU	4645
AD-1069946.2	usgsgcucAfaUfGfAfacagagauauL96	4288	asUfsaucu(C2p)uguucaUfuGfagccasasc	4467	GUUGGCUCAAUGAACAGAG AUAC	4646
AD-1181622.1	usgsgcucAfaUfgAfacagagauauL96	4289	asUfsaudCu(C2p)uguudCaUfudGagccasgsc	4468	GUUGGCUCAAUGAACAGAG AUAC	4647
AD-1181623.1	usgsgcucdAaUfgdAacagagauauL96	4290	asUfsaudCu(C2p)uguudCaUfudGagccasgsc	4469	GUUGGCUCAAUGAACAGAG AUAC	4648
AD-1181624.1	usgsgcucdAaUfgdAacagagauauL96	4291	asUfsaudCu(Cgn)uguudCaUfudGagccasgsc	4470	GUUGGCUCAAUGAACAGAG AUAC	4649
AD-1069956.2	gscsugagGfaGfAfAfuugcuucauL96	4292	asAfsugaa(G2p)caauucUfcCfucagasc	4471	GUGCUGAGGAGAAUUGCUU CAUA	4650
AD-1181625.1	gscsugagdGagAfAfuugcuucauL96	4293	asAfsugdAa(G2p)caauucUfcCfucagcsgsc	4472	GUGCUGAGGAGAAUUGCUU CAUA	4651
AD-1181626.1	gscsugagdGadGadAuugcuucauL96	4294	asdAsugdAa(G2p)caauucUfcCfucagcsgsc	4473	GUGCUGAGGAGAAUUGCUU CAUA	4652

Таблица 32. Скрининг свободного поглощения разовой дозы СЗ в клетках РСН (% оставшейся мРНК СЗ)

Дуплекс	Доза 500 нМ		Доза 100 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ	
	Среднее	СО	Среднее	СО	Среднее	СО	Среднее	СО
AD-564742.5	55	5	50	6	70	7	87	30
AD-1181478.1	51	6	37	6	81	15	95	25
AD-1181479.1	54	4	48	10	77	12	127	4
AD-1181480.1	40	0	53	2	88	0	107	14
AD-1181481.1	54	5	50	10	89	2	143	36
AD-1181482.1	48	19	46	10	81	18	151	58
AD-1181483.1	97	4	82	19	113	33	175	36
AD-1181484.1	52	9	55	3	88	13	97	6
AD-567304.4	51	9	70	5	82	12	89	19
AD-1181485.1	58	4	56	13	79	8	74	8
AD-1181486.1	56	7	46	5	62	9	97	11
AD-1181487.1	55	5	56	10	81	8	95	19
AD-1181488.1	45	1	47	2	72	6	97	4
AD-1181489.1	67	5	81	9	89	9	118	16
AD-1181490.1	95	2	103	13	123	7	138	17
AD-1181491.1	71	8	95	21	111	11	170	28
AD-1181492.1	62	13	91	11	92	7	77	5
AD-567315.8	41	13	54	12	77	2	73	18
AD-1181493.1	50	9	64	7	69	2	110	6
AD-1181494.1	24	3	36	4	62	8	90	6
AD-1181495.1	45	6	69	10	80	12	124	17
AD-1181496.1	58	4	83	26	90	3	105	7
AD-1181497.1	60	7	108	9	100	8	140	5
AD-1181498.1	48	5	62	16	86	3	88	23
AD-1181499.1	64	2	73	5	85	4	122	0
AD-1181500.1	51	4	55	4	87	10	91	11
AD-1181501.1	72	7	75	8	98	19	129	7
AD-1181502.1	55	14	67	5	107	13	133	2
AD-568586.5	40	3	64	4	95	18	146	13
AD-1181503.1	49	2	74	2	95	20	139	18
AD-1181504.1	57	12	57	10	85	10	71	14
AD-1181505.1	41	7	49	6	87	3	84	23
AD-1181506.1	36	0	43	2	81	2	73	3
AD-1181507.1	85	13	83	10	124	5	110	12
AD-1181508.1	56	8	59	1	89	13	118	27
AD-1181509.1	47	7	53	1	89	14	112	15
AD-1181510.1	55	6	56	8	92	12	135	7
AD-568978.5	144	90	77	2	110	12	158	25
AD-1181511.1	72	9	87	15	93	8	79	8
AD-1181513.1	46	2	60	0	100	5	84	2
AD-1181514.1	44	3	52	7	125	18	93	1

	Доза 500 нМ		Доза 100 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ	
Дуплекс	Среднее	СО	Среднее	СО	Среднее	СО	Среднее	СО
AD-1181515.1	86	10	75	4	123	6	135	10
AD-1181516.1	65	3	83	8	92	10	110	18
AD-1181517.1	61	7	81	10	103	10	131	27
AD-569164.9	48	5	44	3	64	10	80	4
AD-1181518.1	39	4	44	5	61	4	83	13
AD-1181519.1	24	3	30	1	70	3	106	4
AD-1181520.1	24	2	28	2	79	10	112	15
AD-1181521.1	51	4	64	7	119	18	134	11
AD-1181522.1	75	6	76	6	117	7	114	5
AD-1181523.1	58	9	60	12	81	8	122	11
AD-1181524.1	50	5	53	10	80	6	108	1
AD-570712.3	37	3	37	4	58	4	71	3
AD-1181525.1	34	9	44	5	70	7	81	2
AD-1181526.1	35	5	47	8	70	2	81	4
AD-1181527.1	35	7	29	4	88	15	106	21
AD-1181528.1	29	0	30	3	99	19	136	8
AD-1181529.1	34	2	36	6	73	7	98	4
AD-1181530.1	34	3	39	13	64	16	84	8
AD-1181531.1	75	10	91	35	110	17	107	26
AD-1181532.1	66	1	77	5	73	16	92	19
AD-1181533.1	61	5	78	8	81	9	81	13
AD-570713.3	48	8	52	11	98	22	110	28
AD-1181534.1	44	6	52	9	96	27	105	15
AD-1181535.1	82	12	74	10	97	5	112	9
AD-1181536.1	75	11	94	26	108	15	133	9
AD-1181537.1	48	4	69	11	89	12	105	4
AD-1181538.1	45	10	70	6	65	12	89	2
AD-1181539.1	45	6	73	5	71	3	74	13
AD-1181540.1	90	4	86	6	84	8	89	9
AD-1181541.1	78	9	116	20	111	24	101	19
AD-1181542.1	86	19	104	15	96	8	108	2
AD-570714.4	37	10	50	9	58	8	94	16
AD-1181543.1	37	5	57	14	61	15	87	20
AD-1181544.1	51	1	60	18	93	16	114	12
AD-1181545.1	62	6	65	9	67	9	71	12
AD-1181546.1	55	6	73	13	85	9	87	7
AD-1181547.1	95	11	88	2	82	1	103	35
AD-1181548.1	89	6	86	8	91	18	103	16
AD-1181549.1	83	13	104	43	87	3	147	62
AD-571826.5	40	3	55	13	76	12	145	36
AD-1181550.1	74	24	78	12	71	6	230	26
AD-1181551.1	70	7	73	7	84	15	68	2
AD-1181552.1	33	6	51	9	80	18	96	20
AD-1181553.1	34	5	50	12	82	19	97	12

	Доза 500 нМ		Доза 100 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ	
Дуплекс	Среднее	СО	Среднее	СО	Среднее	СО	Среднее	СО
AD-1181554.1	68	10	80	17	91	12	100	20
AD-1181555.1	69	17	79	16	109	4	110	21
AD-572040.6	32	4	60	8	91	15	115	19
AD-1181556.1	74	8	121	31	115	19	129	34
AD-1181557.1	64	8	56	5	106	20	89	12
AD-1181558.1	103	6	104	4	150	16	135	14
AD-1181559.1	64	3	86	4	138	21	167	37
AD-1181560.1	99	2	121	26	154	14	155	10
AD-1181561.1	78	7	104	33	137	2	191	35
AD-1181562.1	94	7	81	30	105	20	176	53
AD-1181560.2	122	34	104	9	177	46	161	40
AD-572110.5	41	9	44	7	72	5	139	24
AD-1181563.1	24	5	44	4	97	18	107	11
AD-1181564.1	57	7	50	17	93	14	107	11
AD-1181565.1	42	10	47	7	88	6	133	7
AD-1181566.1	56	6	64	4	95	13	113	17
AD-1181567.1	30	3	46	11	85	5	146	23
AD-1181568.1	88	8	77	2	92	5	148	15
AD-1181569.1	58	12	72	22	134	18	156	5
AD-1181570.1	62	3	83	29	153	50	147	32
AD-1181571.1	25	1	64	8	120	24	86	9
AD-1181572.1	92	10	77	12	114	22	105	12
AD-572387.6	93	18	78	9	91	8	136	33
AD-1181573.1	82	8	91	20	99	7	119	14
AD-1181574.1	102	4	106	5	140	36	132	17
AD-1181575.1	119	12	111	26	100	11	157	17
AD-1181576.1	112	7	124	38	116	8	145	16
AD-1181577.1	91	10	111	16	107	9	95	3
AD-1181578.1	94	13	94	13	109	5	97	8
AD-1181579.1	102	1	97	22	90	10	113	8
AD-1181580.1	102	12	102	16	101	10	122	9
AD-1181581.1	102	13	80	12	91	7	143	9
AD-569272.6	68	10	45	2	65	7	121	17
AD-1181582.1	115	38	97	13	94	16	153	60
AD-1181583.1	82	3	83	8	106	21	90	17
AD-1181584.1	88	2	78	5	93	5	94	24
AD-1181585.1	97	7	94	26	97	5	115	22
AD-1181586.1	98	5	99	21	92	8	128	22
AD-1181587.1	93	14	101	22	90	6	159	49
AD-1181588.1	97	7	89	16	86	24	120	21
AD-1181589.1	52	7	54	15	71	13	134	19
AD-1181590.1	86	7	110	13	101	30	192	56
AD-1181591.1	86	8	87	18	104	6	83	11
AD-1181592.1	89	5	78	7	101	11	87	15

	Доза 500 нМ		Доза 100 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ	
Дуплекс	Среднее	СО	Среднее	СО	Среднее	СО	Среднее	СО
AD-1181593.1	91	3	89	12	97	8	121	32
AD-565034.2	41	1	41	1	63	5	92	5
AD-1181594.1	29	1	36	3	53	3	97	1
AD-1181595.1	25	4	29	4	55	19	100	25
AD-565035.2	30	2	48	17	58	16	127	21
AD-1181596.1	50	2	47	6	88	15	77	10
AD-1181597.1	26	5	29	3	56	3	85	10
AD-1181598.1	61	10	60	1	80	4	103	9
AD-565037.2	35	3	41	1	57	7	133	55
AD-1181599.1	56	7	49	9	60	8	106	13
AD-1181600.1	22	6	23	3	51	20	86	6
AD-1181601.1	20	4	25	9	28	0	84	15
AD-567072.2	64	12	75	6	69	9	112	14
AD-1181602.1	69	4	77	13	115	34	92	11
AD-1181603.1	66	17	55	4	105	18	96	10
AD-1181604.1	54	11	66	16	91	13	106	15
AD-567300.2	51	3	56	4	85	12	137	43
AD-1181605.1	46	3	47	4	62	9	114	22
AD-1181606.1	58	7	65	14	63	15	111	23
AD-567301.2	45	15	41	12	52	2	101	9
AD-1181607.1	29	0	43	2	78	18	128	14
AD-1181608.1	36	6	35	2	95	21	79	9
AD-569262.2	18	2	23	2	45	6	78	9
AD-1181609.1	20	5	21	1	47	12	106	25
AD-1181610.1	19	2	27	1	37	1	140	5
AD-569265.2	41	7	32	5	44	7	108	12
AD-1181611.1	16	3	24	8	38	8	115	34
AD-1181612.1	28	1	37	13	72	29	164	55
AD-569268.2	21	2	24	3	54	13	60	11
AD-1181613.1	32	5	26	4	45	9	60	9
AD-1181614.1	28	6	30	4	44	9	77	10
AD-569269.2	19	4	16	3	25	0	67	9
AD-1181615.1	16	1	18	3	26	0	95	27
AD-1181616.1	36	6	26	3	51	25	105	15
AD-569270.2	43	8	51	13	68	15	105	32
AD-1181617.1	24	1	40	6	59	11	99	24
AD-1181618.1	38	3	39	7	64	8	77	4
AD-570676.2	67	19	39	1	49	4	117	7
AD-1181619.1	36	10	35	5	41	6	87	2
AD-1181620.1	68	10	58	9	57	3	127	14
AD-571304.2	70	1	66	11	60	2	215	100
AD-1181604.2	69	5	63	8	101	39	162	36
AD-1181621.1	108	12	150	48	105	5	188	54
AD-1069946.2	83	15	91	14	149	44	67	8

	Доза 500 нМ		Доза 100 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ	
Дуплекс	Среднее	СО	Среднее	СО	Среднее	СО	Среднее	СО
AD-1181622.1	70	4	85	26	137	21	124	17
AD-1181623.1	70	11	76	22	120	48	120	17
AD-1181624.1	95	12	83	10	119	3	129	22
AD-1069956.2	51	9	57	15	102	23	130	16
AD-1181625.1	55	1	46	13	80	27	138	29
AD-1181626.1	60	7	48	10	98	20	128	31

**Таблица 33. Скрининг трансфекции разовой дозы СЗ в клетках РСН (% оставшейся мРНК СЗ)**

	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Среднее	СО	Среднее	СО	Среднее	СО	Среднее	СО
AD-564742.5	4	0	6	4	54	2	64	7
AD-1181478.1	4	0	4	3	134	8	55	3
AD-1181479.1	5	1	4	3	137	33	73	17
AD-1181480.1	4	0	4	3	137	8	78	15
AD-1181481.1	6	1	4	2	118	21	77	6
AD-1181482.1	5	1	4	2	98	14	38	3
AD-1181483.1	8	2	7	3	107	10	105	17
AD-1181484.1	6	0	4	1	27	5	58	15
AD-567304.4	6	1	7	1	44	12	63	0
AD-1181485.1	3	1	6	0	23	5	60	8
AD-1181486.1	4	1	10	5	45	9	55	10
AD-1181487.1	5	2	9	5	49	7	70	2
AD-1181488.1	4	1	5	1	44	7	64	9
AD-1181489.1	7	2	7	2	103	30	76	2
AD-1181490.1	7	3	6	3	105	12	108	19
AD-1181491.1	8	2	6	1	90	20	81	17
AD-1181492.1	6	2	9	2	75	14	89	14
AD-567315.8	4	1	10	1	76	5	48	7
AD-1181493.1	6	1	7	0	105	24	60	8
AD-1181494.1	5	0	5	0	112	21	44	4
AD-1181495.1	7	1	6	1	129	28	65	18
AD-1181496.1	9	1	5	2	133	31	75	11
AD-1181497.1	6	1	2	3	93	12	61	2
AD-1181498.1	7	1	16	5	120	28	70	12
AD-1181499.1	6	1	15	3	101	20	74	11
AD-1181500.1	8	0	10	2	107	7	72	6
AD-1181501.1	9	1	13	1	109	1	71	8
AD-1181502.1	11	2	14	2	125	19	76	2
AD-568586.5	7	2	5	2	78	26	54	10
AD-1181503.1	7	3	5	0	82	11	36	3
AD-1181504.1	5	1	7	2	81	7	39	10

	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Средне е	СО	Средне е	СО	Среднее	СО	Среднее	СО
AD-1181505.1	5	1	8	2	77	6	37	1
AD-1181506.1	5	0	9	1	86	10	41	3
AD-1181507.1	22	2	29	3	89	1	90	9
AD-1181508.1	9	2	10	2	94	5	62	3
AD-1181509.1	6	0	7	1	97	4	55	4
AD-1181510.1	7	2	6	1	49	8	46	5
AD-568978.5	8	0	9	3	101	18	74	23
AD-1181511.1	8	1	14	5	67	11	69	11
AD-1181513.1	6	0	11	3	81	7	59	5
AD-1181514.1	6	0	7	1	24	4	55	9
AD-1181515.1	65	8	62	1	25	4	99	5
AD-1181516.1	37	2	31	3	17	5	94	14
AD-1181517.1	41	5	38	5	19	3	88	12
AD-569164.9	4	1	7	1	19	1	36	4
AD-1181518.1	6	1	7	1	12	1	46	6
AD-1181519.1	6	1	7	1	33	6	48	6
AD-1181520.1	6	0	7	1	25	2	53	5
AD-1181521.1	12	1	15	1	24	4	74	3
AD-1181522.1	32	3	31	1	11	2	83	6
AD-1181523.1	14	1	9	1	14	4	68	5
AD-1181524.1	7	1	6	1	78	2	51	5
AD-570712.3	5	1	6	0	50	9	47	2
AD-1181525.1	5	0	6	1	43	4	62	12
AD-1181526.1	7	0	5	1	50	11	63	10
AD-1181527.1	6	1	6	1	35	4	54	9
AD-1181528.1	5	1	5	1	19	5	51	3
AD-1181529.1	6	1	5	1	23	4	62	12
AD-1181530.1	5	1	5	0	18	5	40	5
AD-1181531.1	22	1	18	5	13	1	89	7
AD-1181532.1	12	1	10	3	16	3	74	17
AD-1181533.1	15	1	17	1	13	2	76	7
AD-570713.3	6	0	6	1	16	2	56	6
AD-1181534.1	8	1	7	1	21	4	66	8
AD-1181535.1	23	4	16	1	19	4	104	20
AD-1181536.1	25	5	16	2	10	1	113	57
AD-1181537.1	8	2	5	1	15	1	77	50
AD-1181538.1	2	1	5	1	8	2	44	5
AD-1181539.1	4	0	8	2	10	0	58	2
AD-1181540.1	30	2	40	3	13	3	93	3
AD-1181541.1	122	20	89	5	10	1	99	12
AD-1181542.1	88	12	79	12	8	0	97	13
AD-570714.4	6	1	5	0	11	6	47	5
AD-1181543.1	4	1	4	0	19	1	41	6

	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Средне е	СО	Средне е	СО	Среднее	СО	Среднее	СО
AD-1181544.1	6	1	10	2	15	2	66	10
AD-1181545.1	5	1	10	1	16	2	74	3
AD-1181546.1	9	0	17	4	17	5	79	7
AD-1181547.1	77	15	62	4	14	0	85	7
AD-1181548.1	66	9	65	7	40	4	87	2
AD-1181549.1	35	2	49	19	91	25	87	6
AD-571826.5	5	0	6	1	39	1	55	2
AD-1181550.1	8	1	8	0	72	9	70	13
AD-1181551.1	7	2	7	1	36	3	79	4
AD-1181552.1	4	0	5	2	37	10	59	2
AD-1181553.1	3	2	7	1	40	14	50	6
AD-1181554.1	27	9	25	6	68	10	89	2
AD-1181555.1	24	10	17	1	25	7	120	34
AD-572040.6	5	2	8	3	26	15	72	10
AD-1181556.1	22	4	42	1	20	1	122	22
AD-1181557.1	5	0	17	4	54	2	97	9
AD-1181558.1	40	3	79	10	134	8	92	14
AD-1181559.1	16	5	59	2	137	33	113	17
AD-1181560.1	45	28	77	3	137	8	102	10
AD-1181561.1	22	12	60	4	118	21	91	5
AD-1181562.1	119	96	63	1	98	14	99	10
AD-1181560.2	113	110	71	11	107	10	117	2
AD-572110.5	3	0	10	2	27	5	106	21
AD-1181563.1	4	0	14	3	44	12	94	18
AD-1181564.1	5	0	9	1	23	5	54	17
AD-1181565.1	6	1	13	3	45	9	84	3
AD-1181566.1	7	1	14	2	49	7	84	3
AD-1181567.1	5	1	16	4	44	7	89	18
AD-1181568.1	21	4	35	0	103	30	108	14
AD-1181569.1	21	8	52	7	105	12	108	16
AD-1181570.1	14	4	36	3	90	20	104	7
AD-1181571.1	9	4	22	1	75	14	95	12
AD-1181572.1	18	1	23	1	76	5	83	12
AD-572387.6	26	3	53	7	105	24	118	9
AD-1181573.1	44	10	64	2	112	21	112	27
AD-1181574.1	66	15	80	1	129	28	141	25
AD-1181575.1	91	9	89	12	133	31	132	20
AD-1181576.1	71	22	99	9	93	12	104	7
AD-1181577.1	88	21	94	12	120	28	83	6
AD-1181578.1	88	9	95	13	101	20	93	12
AD-1181579.1	99	17	102	13	107	7	102	16
AD-1181580.1	88	3	100	1	109	1	122	8
AD-1181581.1	87	11	104	12	125	19	115	16

	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Средне е	СО	Средне е	СО	Среднее	СО	Среднее	СО
AD-569272.6	8	0	17	2	78	26	110	3
AD-1181582.1	22	4	33	4	82	11	99	6
AD-1181583.1	57	8	80	3	81	7	76	11
AD-1181584.1	41	3	64	10	77	6	100	20
AD-1181585.1	69	3	82	9	86	10	93	11
AD-1181586.1	67	4	75	13	89	1	136	3
AD-1181587.1	65	6	83	5	94	5	117	24
AD-1181588.1	63	6	80	8	97	4	117	4
AD-1181589.1	8	2	16	5	49	8	110	21
AD-1181590.1	68	13	62	6	101	18	106	10
AD-1181591.1	60	5	78	4	67	11	85	8
AD-1181592.1	83	2	89	8	83	4	98	8
AD-1181593.1	80	1	89	8	81	7	99	4
AD-565034.2	7	1	9	2	24	4	82	11
AD-1181594.1	5	1	8	1	25	4	73	15
AD-1181595.1	5	1	8	1	17	5	69	11
AD-565035.2	5	1	10	1	19	3	69	28
AD-1181596.1	6	1	9	1	19	1	40	11
AD-1181597.1	5	1	8	1	12	1	42	6
AD-1181598.1	9	0	14	0	33	6	92	11
AD-565037.2	5	1	7	1	25	2	62	3
AD-1181599.1	6	0	9	0	24	4	70	9
AD-1181600.1	4	1	6	1	11	2	50	15
AD-1181601.1	4	0	6	2	14	4	32	6
AD-567072.2	20	2	40	4	78	2	119	6
AD-1181602.1	11	3	22	2	50	9	85	22
AD-1181603.1	10	1	19	5	43	4	81	5
AD-1181604.1	12	0	19	2	50	11	100	9
AD-567300.2	7	1	14	3	35	4	102	14
AD-1181605.1	4	1	7	1	19	5	62	1
AD-1181606.1	5	1	11	2	23	4	105	5
AD-567301.2	4	0	6	0	18	5	72	12
AD-1181607.1	4	0	6	1	13	1	82	46
AD-1181608.1	4	1	8	0	16	3	32	5
AD-569262.2	4	1	7	1	13	2	41	5
AD-1181609.1	4	1	9	2	16	2	51	3
AD-1181610.1	4	0	7	1	21	4	71	9
AD-569265.2	5	1	9	1	19	4	54	12
AD-1181611.1	3	1	5	1	10	1	55	21
AD-1181612.1	5	0	7	1	15	1	51	9
AD-569268.2	3	1	5	1	8	2	18	2
AD-1181613.1	4	0	6	0	10	0	25	5
AD-1181614.1	4	0	7	1	13	3	37	4

	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Среднее	СО	Среднее	СО	Среднее	СО	Среднее	СО
AD-569269.2	3	0	5	1	10	1	31	8
AD-1181615.1	3	1	6	0	8	0	28	7
AD-1181616.1	5	0	8	1	11	6	34	4
AD-569270.2	3	1	9	2	19	1	74	16
AD-1181617.1	4	0	5	1	15	2	34	10
AD-1181618.1	6	1	8	1	16	2	37	3
AD-570676.2	6	0	8	1	17	5	36	9
AD-1181619.1	6	0	7	1	14	0	38	5
AD-1181620.1	8	1	14	4	40	4	75	10
AD-571304.2	16	5	25	8	91	25	130	30
AD-1181604.2	10	2	18	4	39	1	107	22
AD-1181621.1	26	4	89	30	72	9	86	37
AD-1069946.2	9	0	19	9	36	3	61	14
AD-1181622.1	5	2	7	3	37	10	58	10
AD-1181623.1	9	2	11	4	40	14	81	16
AD-1181624.1	16	2	17	3	68	10	91	14
AD-1069956.2	6	0	6	1	25	7	70	9
AD-1181625.1	5	0	6	3	26	15	59	7
AD-1181626.1	5	1	10	1	20	1	60	10

#### Пример 6. Скрининг *in vivo* дуплексов дцРНК у мышей

Представляющие интерес дуплексы, идентифицированные в ходе вышеуказанных исследований *in vitro*, оценивают *in vivo*. В частности, в -14 день перед введением дозы группам мышей дикого типа (C57BL/6) (n=3) трансдуцируют, путем внутривенного введения  $2 \times 10^{10}$  вирусных частиц аденоассоциированного вирусного вектора 8 (AAV8), кодирующего компонент комплемента C3 человека. В частности, мышам вводят AAV8, кодирующий часть мРНК компонента C3 комплемента человека, охватывающую нуклеотиды 94-2892 of NM\_000064.3.

В день 0 группам из трех мышей подкожно вводят разовую дозу 10 мг/кг представляющих интерес агентов или контроль PBS. На 14 день после введения дозы животных умерщвляют, образцы печени собирают и быстро замораживают в жидком азоте. мРНК экстрагируют и анализируют способом РВ-КПЦР.

Уровни мРНК C3 человека сравнивают с геном «домашнего хозяйства» GAPDH. Затем значения нормализуют к среднему значению контрольной группы с носителем PBS. Данные выражают в процентах от исходного значения и представляют как среднее значение плюс стандартное отклонение. Результаты, представленные на фигуре 4, показывают, что протестированные испытанные типовые дуплексные агенты эффективно снижают уровень матричной РНК C3 человека *in vivo*.

**Пример 7. *In vivo* анализ представляющих интерес дуплексов у приматов, отличных от человека**

Представляющие интерес дуплексы, идентифицированные в ходе вышеуказанных исследований *in vitro* и *in vivo*, оценивают *in vivo*. В частности, самкам *яванских макаков* подкожно вводят разовую дозу представляющих интерес агентов. На фигуре 5 представлены группы лечения и представляющие интерес дуплексы. Сыворотку собирают еженедельно до конца исследования, и уровни белка СЗ определяют с помощью анализа ELISA (СЗ Human ELISA: Нусcult НК366). Коротко, этот анализ СЗ ELISA для человека заранее проверяют на перекрестную реактивность с яванскими макаками, и следуют инструкции, прилагаемой к набору, за исключением того, что образцы разводят 1:50000 или 1:20000 для образцов с ожидаемым высоким уровнем сайленсинга, для того, чтобы удерживать OD в пределах стандартной кривой. Анализы ELISA проводят в промежуточные моменты времени, и любые данные, которые были воспроизведены дважды, усредняют на уровне мкг/мл, и затем нормализуют до среднего значения до введения дозы.

Результаты, показанные на фигуре 6, демонстрируют, что протестированные типовые дуплексные агенты сильно и долговременно снижают уровень белка СЗ у *яванских макаков in vivo*.

Дополнительные представляющие интерес дуплексы, идентифицированные в вышеприведенных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, также оценивают *in vivo*. В частности, девяти группам самок *яванских макаков* подкожно вводят одну дозу представляющего интерес агента (группы 1-5 и 7-10), и одной группе самок *яванских макаков* подкожно вводят две дозы представляющего интерес дуплекса в 1 день и 55 день. На фигуре 7 представлены группы лечения и представляющие интерес дуплексы. Сыворотку собирают еженедельно до конца исследования, и уровни белка СЗ определяют с помощью анализа ELISA (СЗ Human ELISA: Нусcult НК366). Коротко, этот анализ СЗ ELISA для человека заранее проверяют на перекрестную реактивность с яванскими макаками, и следуют инструкции, прилагаемой к набору, за исключением того, что образцы разводят 1:50000 или 1:15000 для образцов с ожидаемым высоким уровнем сайленсинга, для того, чтобы удерживать OD в пределах стандартной кривой. Анализы ELISA проводят в промежуточные моменты времени, и любые данные, которые были воспроизведены дважды, усредняют на уровне мкг/мл, и затем нормализуют до среднего значения до введения дозы.

Результаты, показанные на фигуре 8, демонстрируют, что протестированные типовые дуплексные агенты сильно и долговременно снижают уровень белка СЗ у *яванских макаков in vivo*.

В другом исследовании, дополнительные представляющие интерес дуплексы, идентифицированные в вышеприведенных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, также оценивают *in vivo*. В частности, трем группам самок *яванских макаков* подкожно вводят одну дозу 3 мг/кг AD-1181519, AD-569268 или AD-570714 (группы 1, 4 и 7), трем группам самок *яванских макаков* подкожно вводят одну дозу 9 мг/кг AD-1181519, AD-569268 или AD-570714 (группы 2, 5 и 8), одной группе самок *яванских макаков* подкожно вводят одну

дозу 25 мг/кг AD-570714 (группа 10) и трем группам самок *яванских макаков* подкожно вводят три дозы по 3 мг/кг AD-1181519, AD-569268 или AD-570714 в 1, 29 и 57 дни (группы 3, 6 и 9; 3×3 мг/кг) (см. Фигуру 8). Сыворотку собирают еженедельно до конца исследования. Уровни белка C3 определяют с помощью анализа ELISA (C3 Human ELISA: Nucult НК366), и гемолитическую активность оценивают для определения функциональной активности альтернативного пути, *например*, анализом альтернативного гемолиза Wieslsab Complement Alternative Pathway (CAP). Для анализов C3 ELISA, используемый анализ заранее проверяют на перекрестную реактивность с яванскими макаками, и следуют инструкции, прилагаемой к набору, за исключением того, что образцы разводят 1:39067. Анализы ELISA проводят в промежуточные моменты времени, и любые данные, которые были воспроизведены дважды, усредняют на уровне мкг/мл, и затем нормализуют до среднего значения до введения дозы. Кроме того, биопсии печени проводят у 3 животных, которым вводят 25 мг/кг AD-570714 в -21 день и 29 день (см. Фигуру 9).

Результаты, показанные на фигуре 10, демонстрируют, что протестированные типовые дуплексные агенты сильно и долговременно снижают уровень белка C3 у *яванских макаков in vivo*.

### **ЭКВИВАЛЕНТЫ**

Специалисты в данной области техники поймут или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления, и способов, описанных в настоящем документе. Подразумевается, что такие эквиваленты охватываются объемом следующей формулы изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Агент двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии компонента комплемента С3 в клетке, где агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область, где смысловая цепь содержит, по меньшей мере, 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:1, и антисмысловая цепь содержит, по меньшей мере, 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:5.

2. Двухцепочечная рибонуклеиновая кислота (дцРНК) для ингибирования экспрессии компонента комплемента С3 в клетке, где указанная дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область, где антисмысловая цепь содержит область, комплементарную мРНК, кодирующей компонент комплемента С3, и где область комплементарности содержит, по меньшей мере, 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от любой из антисмысловых последовательностей нуклеотидов в любой из таблиц 2-7, 15, 18, 20-23, 30, и 31.

3. Двухцепочечная рибонуклеиновая кислота (дцРНК) для ингибирования экспрессии компонента комплемента С3 в клетке, где указанная дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область, где смысловая цепь содержит, по меньшей мере, 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из последовательностей нуклеотидов 475-497, 487-509, 490-512, 491-513, 705-727, 809-831, 813-835, 1147-1169, 1437-1459, 1439-1461, 1447-1469, 2596-2618, 2634-2656, 3012-3034, 3334-3356, 3611-3633, 3614-3636, 3622-3655, 3809-3831, 3846-3868, 3847-3869, 3920-3942, 4047-4069, 4061-4083, 4156-4178, 4157-4177, 4162-4184, 4178-4200, 4226-4248, 4369-4391, 4392-4414, 4521-4543, 4522-4544, 4523-4545, 5012-5034 из нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:1, и антисмысловая цепь содержит, по меньшей мере, 19 непрерывных нуклеотидов из соответствующей нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:5.

4. Агент дцРНК по п.3, отличающийся тем, что смысловая цепь содержит, по меньшей мере, 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей нуклеотидов 705-727, 809-831 или 2634-2656 из нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:1, и антисмысловая цепь содержит, по меньшей мере, 19 непрерывных нуклеотидов из соответствующей нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:5.

5. Агент дцРНК по п.4, отличающийся тем, что смысловая цепь содержит, по меньшей мере, 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от нуклеотидной последовательности нуклеотидов 2634-2656 нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:1, и антисмысловая цепь содержит, по меньшей мере, 19 непрерывных нуклеотидов из соответствующей нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:5.

6. Агент дцРНК по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что антисмысловая цепь содержит, по меньшей мере, 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из последовательностей нуклеотидов антисмысловой цепи дуплекса, выбранного из группы, состоящей из AD-565541.2, AD-564742, AD-567304, AD-568978, AD-569164, AD-569272.2, AD-569765.2, AD-564730.2, AD-567315, AD-564745.2, AD-571715.2, AD-570714, AD-571826, AD-572041.2, AD-572039.2, AD-572387, AD-568586.2, AD-566837.2, AD-566444.2, AD-567700.2, AD-567814.2, AD-568003.2, AD-569164.2, AD-569763.2, AD-565281.2, AD-571539.2, AD-572389.2, AD-567315.2, AD-571752.2, AD-568026.2, AD-571298, AD-572110.2, AD-572062.2, AD-572388.2, AD-572040.2, AD-567713.2, AD-567521.2, AD-567066.2, AD-1181519, AD-569268 или AD-570714.

7. Агент дцРНК по п.6, отличающийся тем, что антисмысловая цепь содержит, по меньшей мере, 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из последовательностей нуклеотидов антисмысловой цепи дуплекса, выбранного из группы, состоящей из AD-1181519, AD-569268 или AD-570714.

8. Агент дцРНК по п.7, отличающийся тем, что антисмысловая цепь содержит, по меньшей мере, 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от нуклеотидной последовательности антисмысловой цепи дуплекса, выбранного из группы, состоящей из AD-570714.

9. Агент дцРНК по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что агент дцРНК содержит, по меньшей мере, один модифицированный нуклеотид.

10. Агент дцРНК по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что по существу все нуклеотиды смысловой цепи; по существу все нуклеотиды антисмысловой цепи содержат модификацию; или по существу все нуклеотиды смысловой цепи и по существу все нуклеотиды антисмысловой цепи содержат модификацию.

11. Агент дцРНК по любому из пп.1-10, отличающийся тем, что все нуклеотиды смысловой цепи содержат модификацию; все нуклеотиды антисмысловой цепи содержат модификацию; или все нуклеотиды смысловой цепи и все нуклеотиды антисмысловой цепи содержат модификацию.

12. Агент дцРНК по любому из пп.9-11, отличающийся тем, что по меньшей мере, один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из дезоксинуклеотида, 3'-концевого дезокситиминового (dT) нуклеотида, 2'-О-метил-модифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, закрытого нуклеотида, открытого нуклеотида, конформационно ограниченного нуклеотида, конформационно затрудненного этилом нуклеотида, нуклеотида с удаленным нуклеотидным основанием, 2'-амино-модифицированного нуклеотида, 2'-О-аллил-модифицированного нуклеотида, 2'-С-алкил-модифицированного нуклеотида, 2'-гидрокси-модифицированного нуклеотида, 2'-метоксиэтил-модифицированного нуклеотида, 2'-О-алкил-модифицированного нуклеотида, морфолинонуклеотида, фосфорамидата, нуклеотида, содержащего основание

не природного происхождения, тетрагидропиран-модифицированного нуклеотида, 1,5-ангидрогексит-модифицированного нуклеотида, циклогексенил-модифицированного нуклеотида, нуклеотида, содержащего фосфоротиоатную группу, нуклеотида, содержащего метилфосфонатную группу, нуклеотида, содержащего 5'-фосфат, нуклеотида, содержащего миметик 5'-фосфата, термически дестабилизирующего нуклеотида, гликоль-модифицированного нуклеотида (GNA), и 2-O-(N-метилацетамид)-модифицированного нуклеотида; и их комбинаций.

13. Агент дцРНК по любому из пп.9-11, отличающийся тем, что модификации нуклеотидов выбраны из группы, состоящей из LNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтила, 2'-O-алкила, 2'-O-аллила, 2'-C-аллила, 2'-фтора, 2'-дезоксид, 2'-гидроксила и гликоля; и их комбинаций.

14. ДцРНК по любому из пп.9-11, отличающаяся тем, что, по меньшей мере, один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из дезоксинуклеотида, 2'-O-метилмодифицированного нуклеотида, 2'-фтормодифицированного нуклеотида, 2'-дезоксид-модифицированного нуклеотида, гликоль-модифицированного нуклеотида (GNA) и винилфосфонатного нуклеотида; и их комбинаций.

15. ДцРНК по любому из пп.9-11, отличающаяся тем, что, по меньшей мере, одна из модификаций нуклеотидов представляет собой термически дестабилизирующую модификацию нуклеотида.

16. ДцРНК по п.15, отличающаяся тем, что термодестабилизирующая модификация нуклеотида выбрана из группы, состоящей из модификации с удаленным нуклеотидным основанием; ошибочного спаривания с противоположным нуклеотидом в дуплексе; и дестабилизирующей модификации сахара, 2'-дезоксимодификации, ациклического нуклеотида, открытой нуклеиновой кислоты (UNA) и нуклеиновой кислоты глицерина (GNA).

17. Агент дцРНК по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что длина двухцепочечной области составляет 19-30 пар нуклеотидов.

18. Агент дцРНК по п.17, отличающийся тем, что длина двухцепочечной области составляет 19-25 пар нуклеотидов.

19. Агент дцРНК по п.17, отличающийся тем, что длина двухцепочечной области составляет 19-23 пары нуклеотидов.

20. Агент дцРНК по п.17, отличающийся тем, что длина двухцепочечной области составляет 23-27 пар нуклеотидов.

21. Агент дцРНК по п.17, отличающийся тем, что длина двухцепочечной области составляет 21-23 пары нуклеотидов.

22. Агент дцРНК по любому из пп.1-21, где каждая цепь независимо имеет длину не более 30 нуклеотидов.

23. Агент дцРНК по любому из пп.1-22, отличающийся тем, что длина смысловой цепи составляет 21 нуклеотид, и длина антисмысловой цепи составляет 23 нуклеотида.

24. Агент дцРНК по любому из пп.1-23, отличающийся тем, что область

комплементарности имеет длину, по меньшей мере, 17 нуклеотидов.

25. Агент дцРНК по любому из пп.1-23, отличающийся тем, что область комплементарности имеет длину от 19 до 23 нуклеотидов.

26. Агент дцРНК по любому из пп.1-23, отличающийся тем, что участок комплементарности имеет длину 19 нуклеотидов.

27. Агент дцРНК по любому из пп.1-26, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна цепь содержит 3' липкий конец, по меньшей мере, из 1 нуклеотида.

28. Агент дцРНК по любому из пп.1-26, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна цепь содержит 3' липкий конец, по меньшей мере, из 2 нуклеотидов.

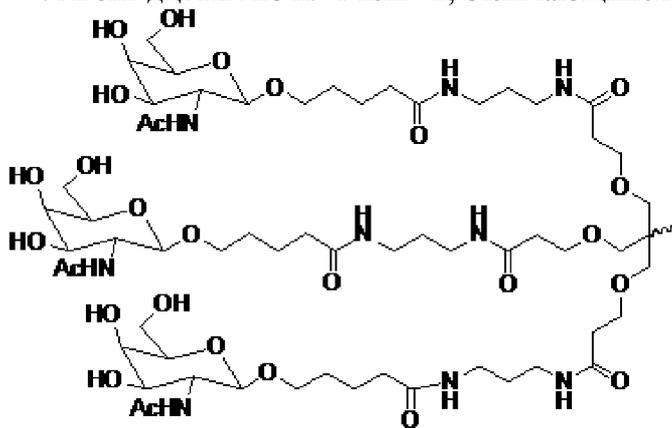
29. Агент дцРНК по любому из пп.1-28, дополнительно содержащий лиганд.

30. Агент дцРНК по п.29, отличающийся тем, что лиганд конъюгирован с 3' концом смысловой цепи агента дцРНК.

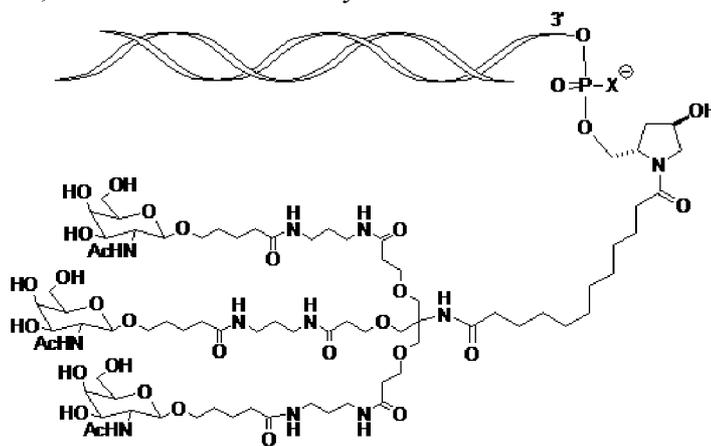
31. Агент дцРНК по п.29 или 30, отличающийся тем, что лиганд представляет собой производное N-ацетилгалактозамина (GalNAc).

32. Агент дцРНК по любому из пп.29-31, отличающийся тем, что лиганд представляет собой одно или несколько производных GalNAc, присоединенных через одновалентный, двухвалентный или трехвалентный разветвленный линкер.

33. Агент дцРНК по п.31 или 32, отличающийся тем, что лиганд представляет собой



34. Агент дцРНК по п.33, отличающийся тем, что агент дцРНК конъюгирован с лигандом, как показано на следующей схеме.



и где X представляет собой O или S.

35. Агент дцРНК по п.34, отличающийся тем, что X представляет собой O.
36. Агент дцРНК по любому из пп.1-35, отличающийся тем, что агент дцРНК дополнительно содержит, по меньшей мере, одну фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь.
37. Агент дцРНК по п.36, отличающийся тем, что фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 3' конце одной цепи.
38. Агент дцРНК по п.37, отличающийся тем, что цепь представляет собой антисмысловую цепь.
39. Агент дцРНК по п.37, отличающийся тем, что цепь представляет собой смысловую цепь.
40. Агент дцРНК по п.36, отличающийся тем, что фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 5' конце одной цепи.
41. Агент дцРНК по п.40, отличающийся тем, что цепь представляет собой антисмысловую цепь.
42. Агент дцРНК по п.40, отличающийся тем, что цепь представляет собой смысловую цепь.
43. Агент дцРНК по п.36, отличающийся тем, что фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится как на 5', так и на 3' конце одной цепи.
44. Агент дцРНК по п.43, отличающийся тем, что цепь представляет собой антисмысловую цепь.
45. Агент дцРНК по любому из пп.1-44, где пара оснований в положении 1 5' конца антисмысловой цепи дуплекса представляет собой пару оснований AU.
46. Клетка, содержащая агент дцРНК по любому из пп. 1-45.
47. Фармацевтическая композиция для ингибирования экспрессии гена, кодирующего компонент комплемента C3, содержащая агент дцРНК по любому из пп. 1-45.
48. Фармацевтическая композиция по п.47, отличающаяся тем, что агент дцРНК находится в незабуференном растворе.
49. Фармацевтическая композиция по п.48, отличающаяся тем, что незабуференный раствор представляет собой солевой раствор или воду.
50. Фармацевтическая композиция по п.47, отличающаяся тем, что указанный агент дцРНК находится в буферном растворе.
51. Фармацевтическая композиция по п.50, отличающаяся тем, что буферный раствор содержит ацетат, цитрат, проламин, карбонат или фосфат или любую их комбинацию.
52. Фармацевтическая композиция по п.51, где буферный раствор представляет собой фосфатно-солевой буфер (PBS).
53. Способ ингибирования экспрессии гена C3 компонента комплемента в клетке, включающий контакт клетки с агентом дцРНК по любому из пп. 1-45 или

фармацевтической композицией по любому из пп. 47-52, тем самым ингибируя экспрессию гена компонента комплемента С3 в клетке.

54. Способ по п.53, отличающийся тем, что клетка находится внутри субъекта.

55. Способ по п.54, отличающийся тем, что субъектом является человек.

56. Способ по п.55, отличающийся тем, что у субъекта имеется нарушение, связанное с компонентом комплемента С3.

57. Способ по п.56, отличающийся тем, что нарушение, связанное с компонентом комплемента С3, выбрано из группы, состоящей из болезни холодových агглютининов (CAD), тепловой аутоиммунной гемолитической анемии и пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), волчаночного нефрита (LN), буллезного пемфигоида, пузырчатки, *например*, обыкновенной пузырчатки (PV) и листовидной пузырчатки (PF), и гломерулупатии С3.

58. Способ по любому из пп.53-57, отличающийся тем, что контакт клетки с агентом дцРНК ингибирует экспрессию компонента комплемента С3, по меньшей мере, на 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

59. Способ по любому из пп. 54-58, отличающийся тем, что ингибирование экспрессии компонента комплемента С3 снижает уровень белка компонента комплемента С3 в сыворотке субъекта, по меньшей мере, на 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

60. Способ лечения субъекта, имеющего нарушение, при котором было бы полезно снижение экспрессии компонента комплемента С3, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества агента дцРНК по любому из пп. 1-45 или фармацевтической композиции по любому из пп. 47-52, тем самым вылечивая субъекта, имеющего нарушение, при котором было бы полезно снижение экспрессии компонента комплемента С3.

61. Способ профилактики, по меньшей мере, одного симптома у субъекта, страдающего нарушением, при котором может помочь снижение экспрессии компонента комплемента С3, включающий введение субъекту профилактически эффективного количества агента дцРНК по любому из пп. 1-45, или фармацевтической композиции по любому из пп. 47-52, тем самым предотвращая, по меньшей мере, один симптом у субъекта, страдающего нарушением, при котором было бы полезно снижение экспрессии компонента комплемента С3.

62. Способ по п.60 или 61, отличающийся тем, что нарушение представляет собой нарушение, связанное с компонентом комплемента С3.

63. Способ по п.62, отличающийся тем, что нарушение, связанное с компонентом комплемента С3, выбрано из группы, состоящей из болезни холодových агглютининов (CAD), тепловой аутоиммунной гемолитической анемии и пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), волчаночного нефрита (LN), буллезного пемфигоида, пузырчатки, *например*, обыкновенной пузырчатки (PV) и листовидной пузырчатки (PF), и гломерулупатии С3.

64. Способ по п.62, отличающийся тем, что нарушение, связанное с компонентом

комплемента С3, представляет собой болезнь холодовых агглютининов (CAD).

65. Способ по п.62, отличающийся тем, что субъектом является человек.

66. Способ по п.60 или 61, отличающийся тем, что введение агента субъекту вызывает уменьшение гемолиза и/или уменьшение накопления белка С3.

67. Способ по любому из пп.60-66, отличающийся тем, что агент дцРНК вводят субъекту в дозе от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг.

68. Способ по любому из пп.60-67, отличающийся тем, что агент дцРНК вводят субъекту подкожно.

69. Способ по любому из пп.60-68, дополнительно включающий определение уровня компонента комплемента С3 в образцах субъекта.

70. Способ по п.69, где уровень компонента комплемента С3 в образцах субъекта представляет собой уровень белка компонента комплемента С3 в образцах крови или сыворотки.

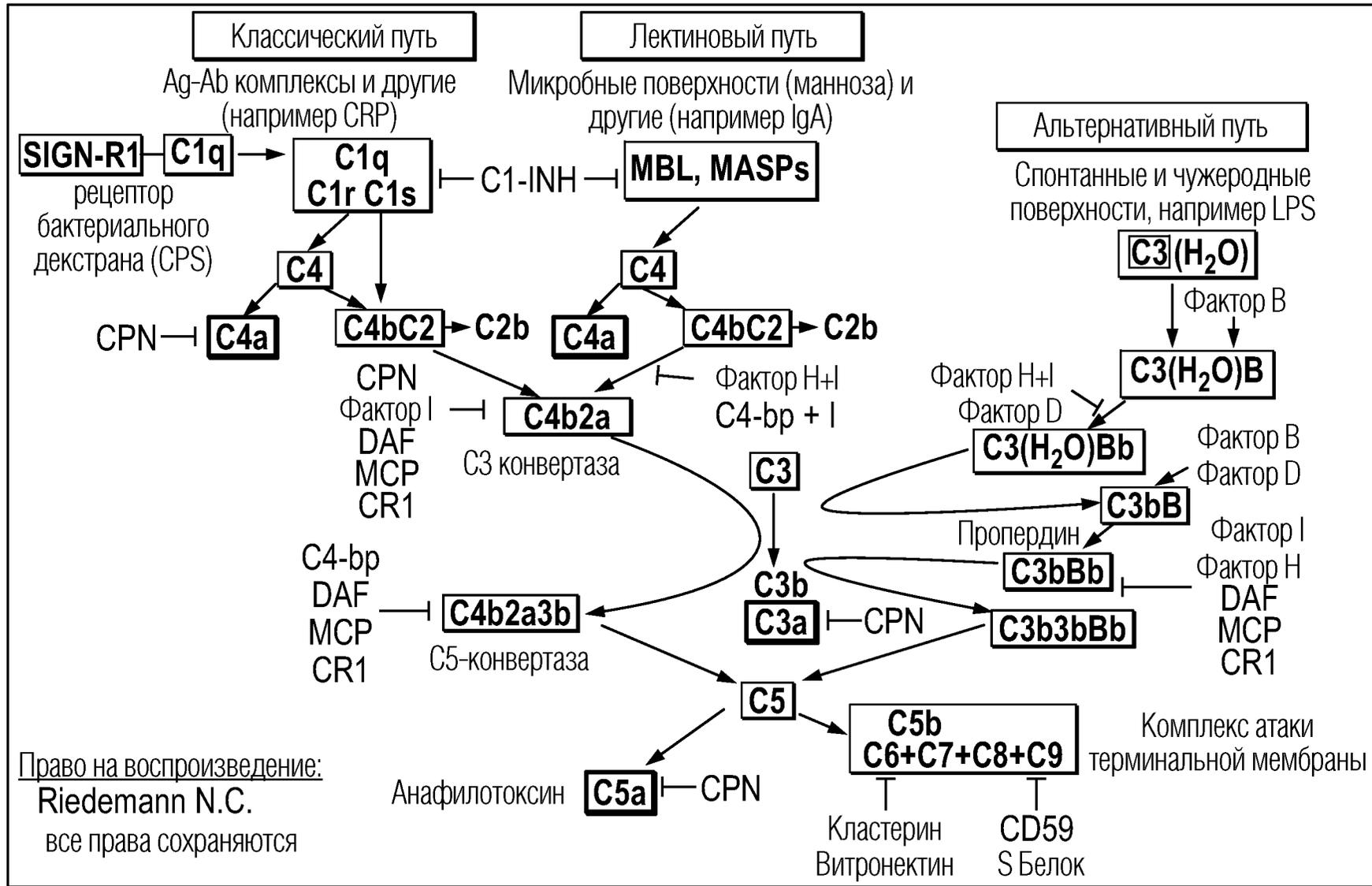
71. Способ по любому из пп.60-70, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного терапевтического средства для лечения гемолиза.

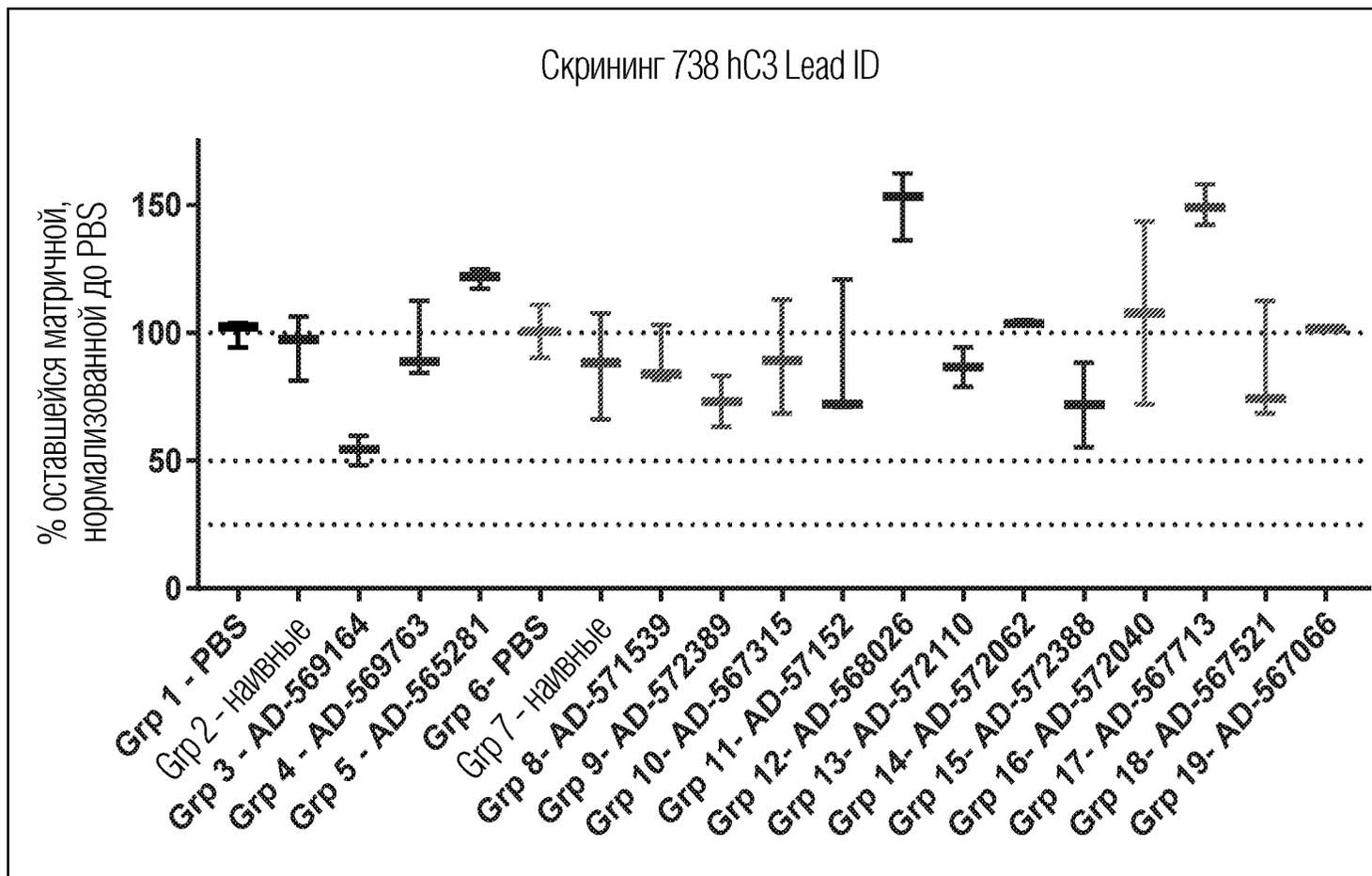
72. Набор, содержащий агент дцРНК по любому из пп.1-45 или фармацевтическую композицию по любому из пп.47-52.

73. Флакон, содержащий агент дцРНК по любому из пп.1-45 или фармацевтическую композицию по любому из пп.47-52.

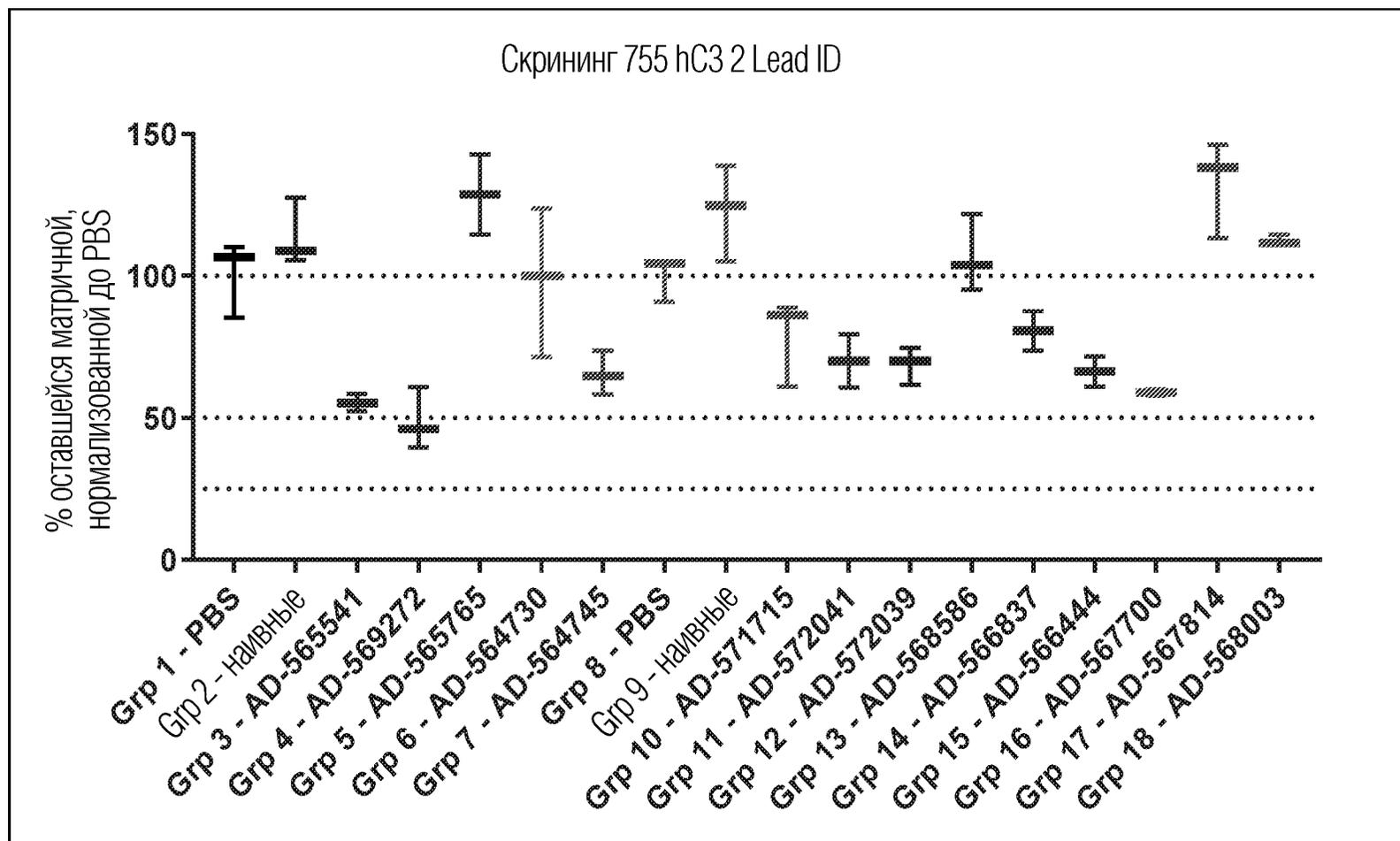
74. Шприц, содержащий агент дцРНК по любому из пп.1-45 или фармацевтическую композицию по любому из пп.47-52.

ФИГ. 1



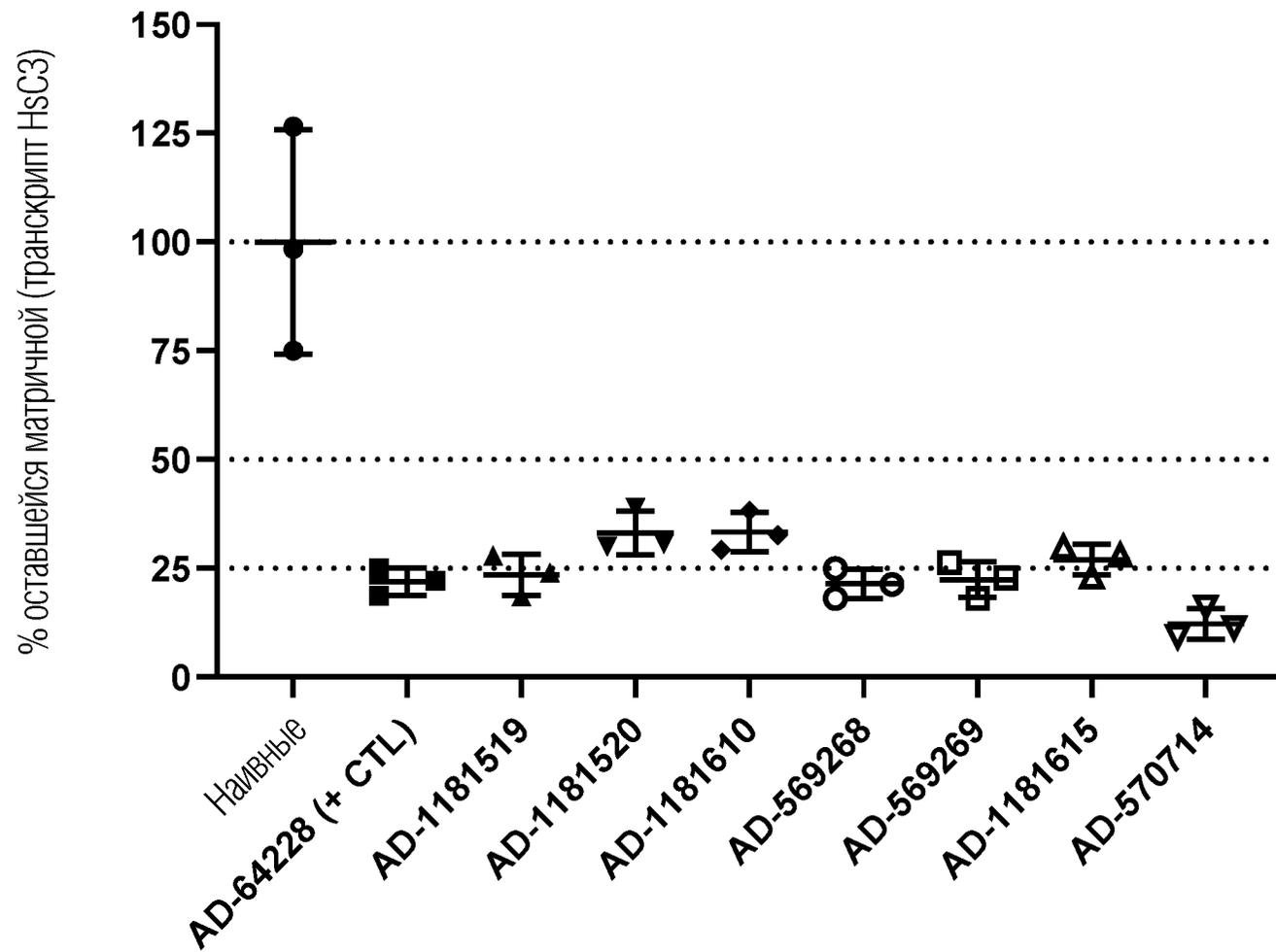


ФИГ. 2



ФИГ. 3

# HsC3\_1\_trd

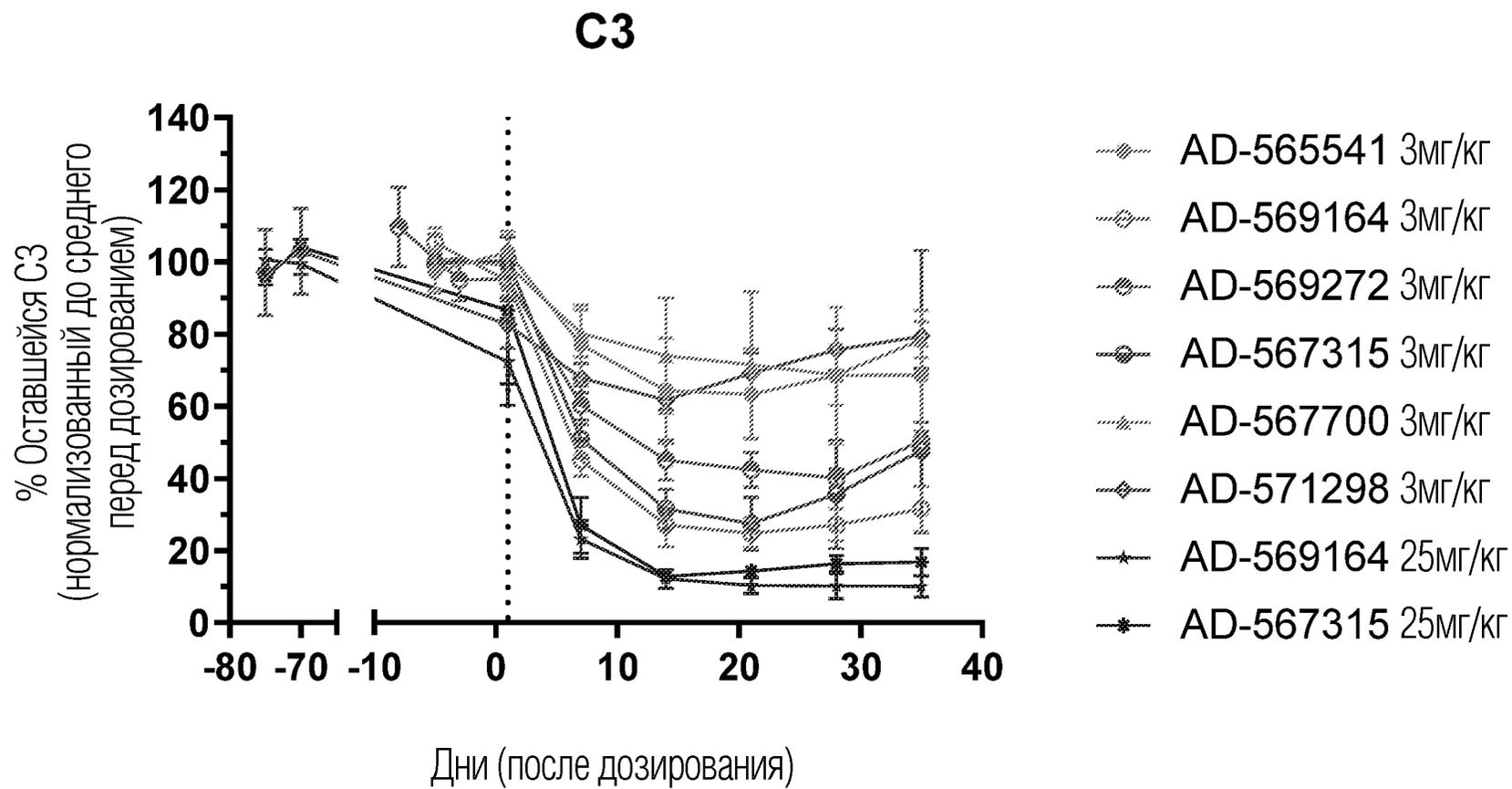


ФИГ. 4

№ группы	Тестируемый объект	Количество самок	Доза (мг/кг)
1	AD-565541	3	3
2	AD-569164	3	3
3	AD-569272	3	3
4	AD-567315	3	3
5	AD-567700	3	3
6	AD-571298	3	3
7	AD-569164	3	25
8	AD-567315	3	25

- Дозирование на 1 день для групп 1-5; дозирование на 71 день для групп 6-8
- Наблюдение: 1 животное из группы 3 имело сторбленную позу и пониженную активность на 35 день
- Группа 8: 1 животное умертвили из-за агонии

ФИГ. 5

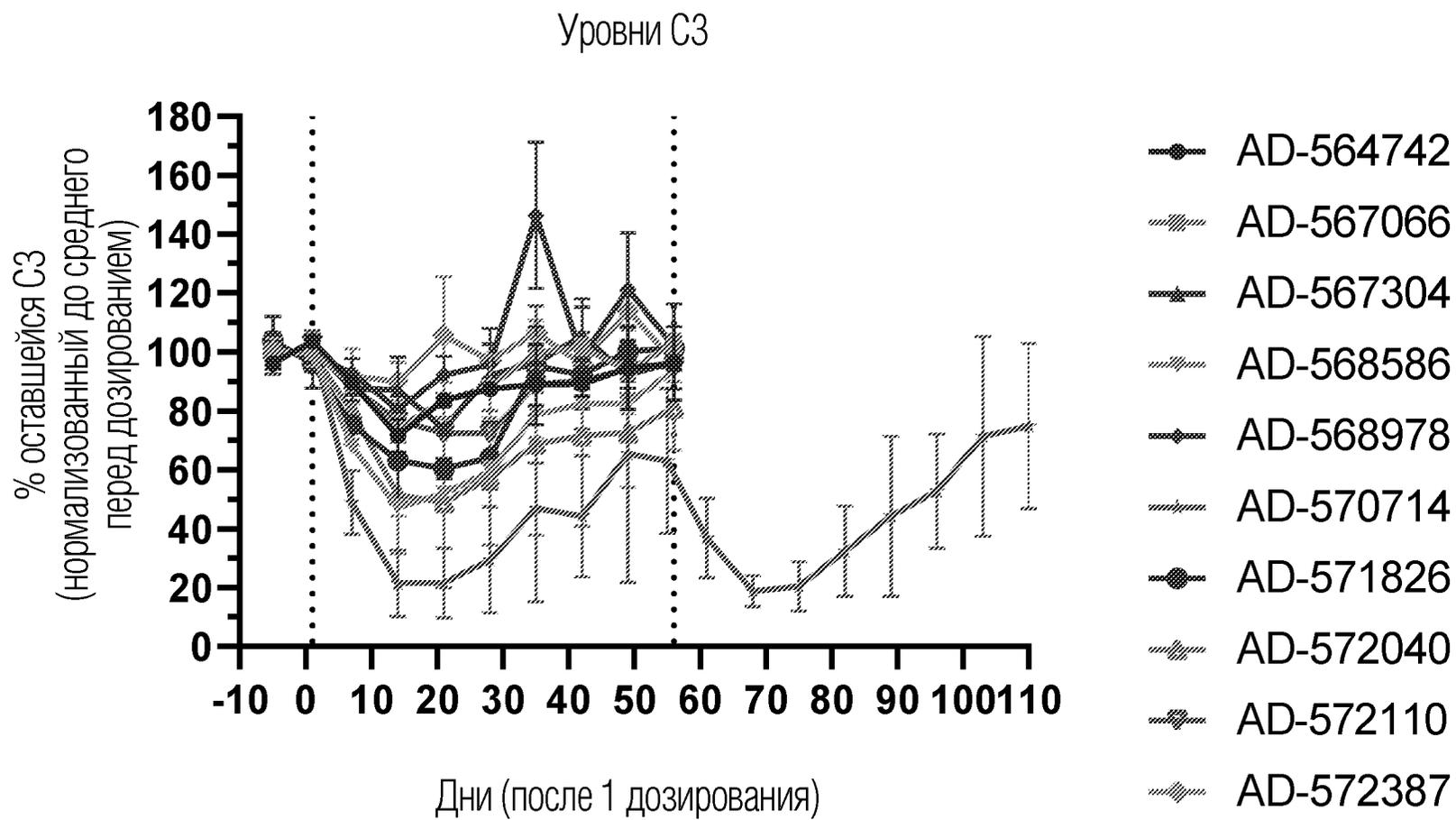


ФИГ. 6

№ группы	Тестируемый объект	Количество самок	Доза (мг/кг)
1	AD-564742	2	3
2	AD-567066	2	3
3	AD-567304	2	3
4	AD-568586	2	3
5	AD-568978	2	3
6	AD-570714	2	3
7	AD-571826	2	3
8	AD-572040	2	3
9	AD-572110	2	3
10	AD-572387	2	3

Группу 6 дозируют снова в дозе 3 мг/кг на 55 день

ФИГ. 7

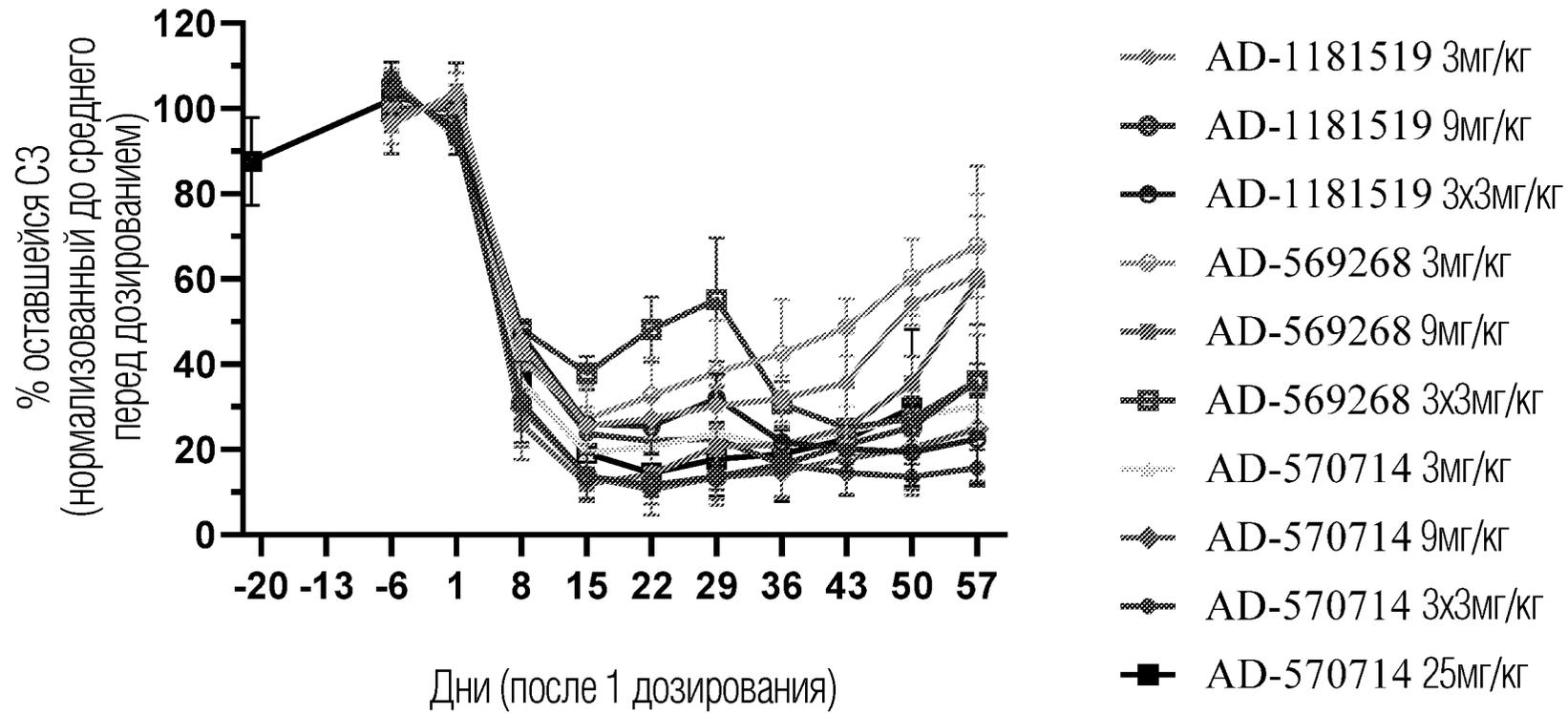


ФИГ. 8

№ группы	№ группы	Дни дозирования	Доза (мг/кг)	Биопсия печени
1	AD-1181519	День 1	3	
2	AD-1181519	День 1	9	
3	AD-1181519	Дни 1, 29 и 57	3 x 3	
4	AD-569268	День 1	3	
5	AD-569268	День 1	9	
6	AD-569268	Дни 1, 29 и 57	3 x 3	
7	AD-570714	День 1	3	
8	AD-570714	День 1	9	
9	AD-570714	Дни 1, 29 и 57	3 x 3	
10	AD-570714	День 1	25	День -21 и 29

ФИГ. 9

### Уровни СЗ



ФИГ. 10