

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202291352** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2022.11.29

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

(22) Дата подачи заявки  
2020.10.29

---

(54) **КОМПОЗИЦИИ иРНК СРЕДСТВ ПРОТИВ ХАНТИНГТИНА (НТТ) И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

---

(31) 62/929,174

(32) 2019.11.01

(33) US

(86) PCT/US2020/057849

(87) WO 2021/087036 2021.05.06

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

(72) Изобретатель:

Соундарапандиан Мангала Минакши,  
Макайнинч Джеймс Д., Боствик Брет  
Ли, Шлегель Марк К., Касторено  
Адам, Зубер Джеффри (US)

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

---

(57) Изобретение относится к средствам и композициям на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНКи), направленным на ген Хантингтина (НТТ), например экзон 1 гена НТТ, а также к способам ингибирования экспрессии гена НТТ и способам лечения субъектов, имеющих НТТ-ассоциированное заболевание или нарушение, например болезнь Хантингтона, с применением таких дцРНКи средств и композиций.

**202291352**  
**A1**

**202291352**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573712EA/061

### КОМПОЗИЦИИ иРНК СРЕДСТВ ПРОТИВ ХАНТИНГТИНА (НТТ) И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

#### РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает преимущества приоритета по предварительной заявке на патент США 62/929,174, поданной 1 ноября 2019 года, все содержание которой включено в настоящий документ посредством отсылки.

#### СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Настоящая заявка содержит Список последовательностей, который был представлен в электронном виде в формате ASCII и настоящим включен посредством отсылки во всей своей полноте. Указанная копия ASCII, созданная 26 октября 2020 года, имеет название 121301\_10320\_SL.txt и размер 1468832 байта.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Болезнь Хантингтона - прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся двигательными нарушениями, потерей когнитивных функций и психическими проявлениями (Martin and Gusella (1986) N. Engl. J. Med. 315:1267-1276). Оно наследуется по аутосомно-доминантному типу и поражает приблизительно 1/10000 человек в большинстве популяций европейского происхождения (Harper, P.S. et al., Huntington's Disease, W.B. Saunders, Philadelphia, 1991). Отличительным признаком болезни Хантингтона является отчетливое хореическое двигательное нарушение, которое обычно незаметно начинается на четвертом-пятом десятилетии жизни и постепенно ухудшается в течение 10-20 лет до наступления смерти. Иногда болезнь Хантингтона проявляется у подростков, при этом обычно с манифестацией более тяжелых симптомов, включая ригидность и более быстрое течение. Начало болезни Хантингтона в несовершеннолетнем возрасте связано с преобладанием передачи аллеля, ассоциированного с заболеванием, по отцовской линии. Нейропатология болезни Хантингтона также имеет характерный паттерн с избирательной потерей нейронов, которая наиболее выражена в хвостатом ядре и скорлупе полосатого тела головного мозга.

Было показано, что болезнь Хантингтона вызывается увеличением глутаминового повтора в экзоне 1 гена, называемого IT15 или Хантингтин (НТТ). Хотя этот ген широко экспрессируется и необходим для нормального развития, патология болезни Хантингтона ограничена головным мозгом по причинам, которые до сих пор плохо изучены. У пациентов, имеющих БХ (аутосомно-доминантное заболевание), удлинение полиглутаминового повтора приводит к образованию транскрипта дикого типа, полноразмерного мутантного транскрипта, содержащего удлиненный полиглутаминовый тракт, а также укороченного мутантного транскрипта, содержащего удлиненный полиглутаминовый тракт. Было показано, что, хотя продукт гена Хантингтина экспрессируется на одинаковых уровнях у пациентов и контрольной группы, именно удлинение полиглутаминового повтора и присутствие полноразмерного мутантного

транскрипта и укороченного мутантного транскрипта вызывают токсический эффект.

Эффективного лечения болезни Хантингтона в настоящее время не существует. Хореические движения и возбужденное поведение можно подавлять, обычно лишь частично, нейролептиками (например, хлорпромазином) или резерпином, пока не возникнут побочные эффекты в виде сильной вялости, гипотензии или паркинсонизма. Кроме того, несмотря на значительные успехи в области РНКи и лечения болезни Хантингтона, сохраняется потребность в средстве, которое сможет вызывать селективный и эффективный сайленсинг гена БХ с использованием собственного аппарата РНКи клетки и будет обладать как высокой биологической активностью, так и стабильностью *in vivo*, и которое сможет эффективно ингибировать экспрессию гена-мишени, Хантингтина.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены композиции РНКи средства, которые воздействуют на опосредованное РНК-индуцированным комплексом сайленсинга (RISC) расщепление РНК-транскриптов гена хантингина (НТТ). Ген НТТ может присутствовать внутри клетки, например, клетки субъекта, такого как человек. В настоящем изобретении также предложены способы применения композиций РНКи-средства согласно настоящему изобретению для ингибирования экспрессии гена НТТ или для лечения субъекта, у которого было бы эффективным ингибирование или снижение экспрессии гена НТТ, например субъекта, страдающего или склонного к развитию заболевания, ассоциированного с НТТ.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к средству на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии хантингина (НТТ), где дцРНК средство включает смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область, где смысловая цепь включает по меньшей мере 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 последовательный нуклеотид, отличающийся не больше чем на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов от нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 1, и антисмысловая цепь включает по меньшей мере 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 последовательный нуклеотид, отличающийся не больше чем на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов от нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 6, и где один или больше липофильных фрагментов конъюгированы с одной или больше внутренними положениями по меньшей мере на одной цепи.

В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная последовательность смысловой цепи включает любую из нуклеотидных последовательностей смысловой цепи в любой из Таблиц 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20., 21, 24, 25, 27-30, 32 и 33.

В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь включает по меньшей мере 15 последовательных нуклеотидов, отличающихся не больше чем на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида из любой из последовательностей нуклеотидов 618-640, 1215-1237, 1248-1270, 1403-1425, 4051-4073, 4393-4415, 4398-4420, 4403-4425, 4441-4463, 4518-4540, 4548-4570, 5105-5127, 5215-5237, 5217-5239, 5221-5243, 266, 422-5388, 5372-5394, 5450-5472, 5509-5531, 5883-5905, 6009-6031, 6010-6032, 6011-6033, 6012-6034, 6013-6035, 6014-6036, 6015-

6397, 63937, 6512-6534, 7523-7545, 7525-7547, 7526-7548, 9127-9149, 9531-9553 или 9538-9560 SEQ ID NO:1.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь включает по меньшей мере 15 последовательных нуклеотидов, отличающихся не больше чем на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида из любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи двойной спирали, выбранных из группы, состоящей из AD-953769.1, AD-953778.1, AD-953784.1, AD-953786.1, AD-953849.1, AD-953854.1, AD-953855.1, AD-953857.1, AD-953862.1, AD-953866.1, AD-953867.1, AD-953880.1, AD-953883.1, AD-953884.1, AD-953885.1, AD-953886.1, AD-953887.1, AD-953888.1, AD-953889.1, AD-953891.1, AD-953896.1, AD-953898.1, AD-953899.1, AD-953900.1, AD-953901.1, AD-953902.1, AD-953903.1, AD-953904.1, AD-953907.1, AD-953911.1, AD-953921.1, AD-953923.1, AD-953924.1, AD-953932.1 и AD-953933.1, AD-953937.1.

В некоторых вариантах осуществления липофильный фрагмент конъюгирован посредством линкера или носителя.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к двухцепочечной рибонуклеиновой кислоте (дцРНК) для ингибирования экспрессии хантингина (НТТ) в клетке, где дцРНК включает смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область, где антисмысловая цепь включает область комплементарности с мРНК, кодирующей НТТ, и где область комплементарности включает по меньшей мере 15, например 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21, последовательных нуклеотидов, отличающихся не больше чем на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов от любой антисмысловой нуклеотидной последовательности в любой из Таблиц 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 27-30, 32 и 33.

Смысловая цепь, антисмысловая цепь или и смысловая цепь, и антисмысловая цепь могут быть конъюгированы с одним или больше липофильными фрагментами. В некоторых вариантах осуществления липофильный фрагмент конъюгирован с одним или больше внутренними положениями в двухцепочечной области дцРНК средства, например, одна или больше липофильных фрагментов могут быть конъюгированы с одним или больше внутренними положениями на антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления один или больше липофильных фрагментов конъюгированы с одним или больше внутренними положениями по меньшей мере на одной цепи посредством линкера или носителя.

В некоторых вариантах осуществления липофильность липофильного фрагмента, измеренная по  $\log K_{ow}$ , превышает 0.

В некоторых вариантах осуществления гидрофобность дцРНК средства, измеренная по несвязанной фракции в анализе связывания с белками плазмы дцРНК средства, превышает 0,2. В некоторых вариантах осуществления анализ связывания с белками плазмы представляет собой анализ изменения электрофоретической подвижности с использованием такого белка, как сывороточный альбумин человека.

В некоторых вариантах осуществления внутренние положения включают все

положения кроме двух концевых положений с каждого конца смысловой цепи или антисмысловой цепи. В других вариантах осуществления внутренние положения включают все положения кроме трех концевых положений с каждого конца смысловой цепи или антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления внутренние положения не включают область сайта расщепления смысловой цепи, например, внутренние положения включают все положения кроме положений 9-12, считая от 5'-конца смысловой цепи, или внутренние положения включают все положения кроме положений 11-13, считая от 3'-конца смысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления внутренние положения не включают область сайта расщепления антисмысловой цепи. В других вариантах осуществления внутренние положения включают все положения кроме положений 12-14, считая от 5'-конца антисмысловой цепи, или внутренние положения включают все положения кроме положений 11-13 на смысловой цепи, считая от 3'-конца, и положений 12-14 на антисмысловой цепи, считая от 5'-конца.

В некоторых вариантах осуществления один или больше липофильных фрагментов конъюгированы с одним или больше внутренними положениями, выбранными из группы, состоящей из положений 4-8 и 13-18 на смысловой цепи и положений 6-10 и 15-18 на антисмысловой цепи, считая от 5'-конца каждой цепи.

В некоторых вариантах осуществления один или больше липофильных фрагментов конъюгированы с одним или больше внутренними положениями, выбранными из группы, состоящей из положений 5, 6, 7, 15 и 17 на смысловой цепи и положений 15 и 17 на антисмысловой цепи, считая от 5'-конца каждой цепи.

В некоторых вариантах осуществления положения в двухцепочечной области не включают область сайта расщепления смысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь имеет длину 21 нуклеотид, антисмысловая цепь имеет длину 23 нуклеотида, и липофильный фрагмент конъюгирован в положении 20, положении 15, положении 1, положении 7, положении 6 или положении 2 смысловой цепи или в положении 16 антисмысловой цепи.

В других вариантах осуществления длина смысловой цепи составляет 21 нуклеотид, длина антисмысловой цепи составляет 23 нуклеотида, и липофильный фрагмент конъюгирован в положении 21, положении 20, положении 15, положении 1, положении 7, положении 6 или положении 2 смысловой цепи или в положении 16 антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления липофильный фрагмент является алифатическим, алициклическим или полиалициклическим соединением.

В некоторых вариантах осуществления липофильный фрагмент выбран из группы, состоящей из липидов, холестерина, ретиноевой кислоты, холевой кислоты, адамантануксусной кислоты, 1-пиренмасляной кислоты, дигидротестостерона, 1,3-бис-О(гексадецил)глицерина, геранилоксигексанола, гексадецилглицерина, борнеола, ментола, 1,3-пропандиола, гептадецильной группы, пальмитиновой кислоты, миристиновой

кислоты, ОЗ-(олеоил)литохолевой кислоты, ОЗ-(олеоил)холеновой кислоты, диметокситритила или феноксазина.

В некоторых вариантах осуществления липофильный фрагмент содержит насыщенную или ненасыщенную С4-С30 углеводородную цепь и необязательную функциональную группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксила, амина, карбоновой кислоты, сульфоната, фосфата, тиола, азиды и алкина.

В некоторых вариантах осуществления липофильный фрагмент содержит насыщенную или ненасыщенную С6-С18 углеводородную цепь.

В некоторых вариантах осуществления липофильный фрагмент содержит насыщенную или ненасыщенную С16 углеводородную цепь. В некоторых вариантах осуществления насыщенная или ненасыщенная С16 углеводородная цепь конъюгирована в положении 6, считая от 5'-конца цепи.

В некоторых вариантах осуществления липофильный фрагмент конъюгирован посредством носителя, который заменяет один или больше нуклеотидов во внутреннем положении(ях) или двухцепочечной области. В некоторых вариантах осуществления носитель представляет собой циклическую группу, выбранную из группы, состоящей из пирролидинила, пиразолинила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, [1,3]диоксоланила, оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, хиноксалинила, пиридазинонила, тетрагидрофуранила и декалинила; или представляет собой ациклический фрагмент на основе серинольного или диэтаноламинового скелета.

В некоторых вариантах осуществления липофильный фрагмент конъюгирован с дцРНК средством через линкер, содержащий эфирную, тиоэфирную, карбамидную, карбонатную, аминую, амидную, малеимид-тиоэфирную, дисульфидную, фосфодиефирную, сульфонамидную связь, продукт клик-реакции или карбамат.

В некоторых вариантах осуществления липофильный фрагмент конъюгирован с азотистым основанием, остатком сахара или межнуклеозидной связью.

В некоторых вариантах осуществления дцРНК средство включает по меньшей мере один модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления не больше пяти нуклеотидов смысловой цепи и не больше пяти нуклеотидов антисмысловой цепи являются немодифицированными нуклеотидами. В других вариантах осуществления все нуклеотиды смысловой цепи и все нуклеотиды антисмысловой цепи включают модификацию.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы дезоксинуклеотида, 3'-концевого дезокситиминового (dT) нуклеотида, 2'-О-метилмодифицированного нуклеотида, 2'-фтормодифицированного нуклеотида, 2'-дезоксимодифицированного нуклеотида, замкнутого нуклеотида, разомкнутого нуклеотида, конформационно ограниченного нуклеотида, ограниченного этил-нуклеотида, абазического нуклеотида, 2'-аминомодифицированного нуклеотида, 2'-О-аллил-модифицированного нуклеотида, 2'-С-

алкил-модифицированного нуклеотида, 2'-гидрокси-модифицированного нуклеотида, 2'-метоксиэтилмодифицированного нуклеотида, 2'-О-алкилмодифицированного нуклеотида, морфолинонуклеотида, фосфорамидата, содержащего неприродное основание нуклеотида, тетрагидропиран-модифицированного нуклеотида, 1,5-ангидрогексит-модифицированного нуклеотида, циклогексенил-модифицированного нуклеотида, нуклеотида, включающего 5'-фосфоротиоатную группу, нуклеотида, включающего 5'-метилфосфонатную группу, нуклеотида, включающего 5'-фосфат или миметик 5'-фосфата, нуклеотида, включающего винилфосфонат, нуклеотида, включающего аденозингликоль-нуклеиновую кислоту (GNA), нуклеотида, включающего S-изомер тимидингликолевой нуклеиновой кислоты (GNA), нуклеотида, включающего 2-гидроксиметилтетрагидрофуран-5-фосфат, нуклеотида, включающего 2'-дезокситимидин-3'фосфат, нуклеотида, включающего 2'-дезоксигуанозин-3'-фосфат, и концевое нуклеотида, связанного с производным холестерина и бисдециламидной группой додекановой кислоты; и их комбинации.

В других вариантах осуществления модифицированный нуклеотид выбран из группы, состоящей из 2'-деокси-2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-деокси-модифицированного нуклеотида, 3'-концевых дезокситиминовых нуклеотидов (dT), замкнутого нуклеотида, абазического нуклеотида, 2'-аминомодифицированного нуклеотида, 2'-алкилмодифицированного нуклеотида, морфолинонуклеотида, фосфорамидата и нуклеотида, включающего неприродное основание.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из дезоксинуклеотида, 2'-О-метилмодифицированного нуклеотида, 2'-фтормодифицированного нуклеотида, 2'-дезоксимодифицированного нуклеотида, гликоль-модифицированного нуклеотида (GNA), и винилфосфонатного нуклеотида; и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна из модификаций нуклеотидов представляет собой термически дестабилизирующую модификацию нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления термически дестабилизирующая модификация нуклеотида выбрана из группы, состоящей из абазической модификации; некомплементарности с противостоящим нуклеотидом в двойной спирали; и дестабилизирующей модификации сахара, 2'-дезоксимодификации, ациклического нуклеотида, разомкнутых нуклеиновых кислот (UNA) и глицерин-нуклеиновой кислоты (GNA)

В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит короткую последовательность 3'-концевых дезокситиминовых нуклеотидов (dT).

В некоторых вариантах осуществления модификации нуклеотидов представляют собой 2'-О-метил, GNA и 2'фтор модификации.

В некоторых вариантах осуществления дцРНК средство дополнительно включает по меньшей мере одну фосфоротиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления дцРНК средство включает 6-8 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей. В одном варианте осуществления фосфоротиоатная или метилфосфонатная

межнуклеотидная связь находится на 3'-конце одной цепи. Необязательно цепь представляет собой антисмысловую цепь. В другом варианте осуществления цепь представляет собой смысловую цепь. В близком варианте осуществления фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 5'-конце одной цепи. Необязательно цепь представляет собой антисмысловую цепь. В другом варианте осуществления цепь представляет собой смысловую цепь. В другом варианте осуществления фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится и на 5'-, и на 3'-конце одной цепи. Необязательно цепь представляет собой антисмысловую цепь. В другом варианте осуществления цепь представляет собой смысловую цепь.

В некоторых вариантах осуществления каждая цепь имеет длину не больше 30 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна цепь содержит 3'-выступающий конец по меньшей мере из 1 нуклеотида или 3'-выступающий конец по меньшей мере из 2 нуклеотидов.

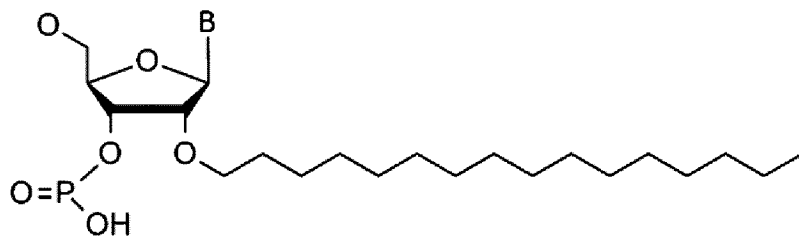
Двухцепочечная области может иметь длину 15-30 пар нуклеотидов; 17-23 пары нуклеотидов; 17-25 пар нуклеотидов; 23-27 пар нуклеотидов; 19-21 пар нуклеотидов или 21-23 пары нуклеотидов.

Каждая цепь может включать 19-30 нуклеотидов; 19-23 нуклеотида или 21-23 нуклеотида.

В некоторых вариантах осуществления дцРНК средство дополнительно включает направляющий лиганд, который обеспечивает направленную доставку в ткань печени. В некоторых вариантах осуществления направляющий лиганд представляет собой конъюгат GalNAc.

В некоторых вариантах осуществления двухцепочечное РНКи средство дополнительно включает направляющий лиганд, который направленно взаимодействует с рецептором, опосредующим доставку в ткань ЦНС, например, гидрофильный лиганд.

В некоторых вариантах осуществления направляющий лиганд является C16 лигандом. В одном варианте осуществления лиганд представляет собой:



где В представляет собой нуклеотидное основание или аналог нуклеотидного основания, где В необязательно является аденином, гуанином, цитозином, тиминном или урацилом.

В некоторых вариантах осуществления липофильный фрагмент или направляющий лиганд конъюгирован через биорасщепляемый линкер, выбранный из группы, состоящей



из ДНК, РНК, дисульфида, амида, функционализированных моносахаридов или олигосахаридов галактозамина, глюкозамина, глюкозы, галактозы, маннозы и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления 3'-конец смысловой цепи защищен посредством концевой кэпа, который представляет собой циклическую группу, содержащую амин, где указанная циклическая группа выбрана из группы, состоящей из пирролидинила, пирозолинила, пирозолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, [1,3]диоксоланила, оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, хиноксалинила, пиридазинонила, тетрагидрофуранила и декалинила.

В некоторых вариантах осуществления дцРНК средство дополнительно включает концевую хиральную модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора указанной связи в  $S_p$ -конфигурации, концевую хиральную модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора указанной связи в  $R_p$ -конфигурации, и концевую хиральную модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора указанной связи в  $R_p$ -конфигурации или в  $S_p$ -конфигурации.

В некоторых вариантах осуществления дцРНК средство дополнительно включает концевую хиральную модификацию, присутствующую на первой и второй межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора указанной связи в  $S_p$ -конфигурации, концевую хиральную модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора указанной связи в  $R_p$ -конфигурации, и концевую хиральную модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора указанной связи в  $R_p$  или  $S_p$ -конфигурации.

В некоторых вариантах осуществления дцРНК средство дополнительно включает концевую хиральную модификацию, присутствующую на первой, второй и третьей межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора указанной связи в  $S_p$ -конфигурации, концевую хиральную модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора указанной связи в  $R_p$ -конфигурации, и концевую хиральную модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора указанной связи в  $R_p$  или  $S_p$ -конфигурации.

В некоторых вариантах осуществления дцРНК средство дополнительно включает концевую хиральную модификацию, присутствующую на первой и второй межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора указанной связи в  $S_p$ -конфигурации, концевую хиральную модификацию, присутствующую на третьей межнуклеотидной связи на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора указанной связи в  $R_p$ -конфигурации, концевую хиральную

модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора указанной связи в R<sub>p</sub>-конфигурации, и концевую хиральную модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора указанной связи в R<sub>p</sub> или S<sub>p</sub>-конфигурации.

В некоторых вариантах осуществления дцРНК средство дополнительно включает концевую хиральную модификацию, присутствующую на первой и второй межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора указанной связи в S<sub>p</sub>-конфигурации, концевую хиральную модификацию, присутствующую на первой и второй межнуклеотидных связях на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора указанной связи в R<sub>p</sub>-конфигурации, и концевую хиральную модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора указанной в R<sub>p</sub> или S<sub>p</sub>-конфигурации.

В некоторых вариантах осуществления дцРНК средство дополнительно включает фосфат или миметик фосфата на 5'-конце антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления миметик фосфата представляет собой 5'-винилфосфонат (VP).

В некоторых вариантах осуществления пара оснований в 1 положении 5'-конца антисмысловой цепи двойной спирали представляет собой пару оснований AU.

В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь содержит в общей сложности 21 нуклеотид, и антисмысловая цепь содержит в общей сложности 23 нуклеотида.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к двухцепочечному РНКи средству для ингибирования экспрессии гена хантингтина (НТТ), где двухцепочечное РНКи средство, направленное против НТТ, включает смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область, где смысловая цепь включает по меньшей мере 15, например 15, 16, 17, 18, 19 или 20, последовательных нуклеотидов, отличающихся не больше чем на 3 нуклеотида (т.е. отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов) от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO: 1-5, и антисмысловая цепь включает по меньшей мере 15, например 15, 16, 17, 18, 19 или 20, последовательных нуклеотидов, отличающихся не больше чем на 3 нуклеотида (т.е. отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов) от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO: 6-10; где замена любого тимина на урацил в последовательностях, представленных в SEQ ID NO: 1-10 (при сравнении выровненных последовательностей), не считается различием, которое способствует отличию не больше чем на 3 нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 1-10, где практически все нуклеотиды смысловой цепи включают модификацию, которая представляет собой 2'-О-метил-модификацию, GNA или 2'-фтор-модификацию, где смысловая цепь включает две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи на 5'-конце, где практически все нуклеотиды антисмысловой цепи включают модификацию, выбранную из группы, состоящей из 2'-О-метил-модификации и 2'-фтор-

модификации, где антисмысловая цепь включает две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи на 5'-конце и две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи на 3'-конце, причем смысловая цепь конъюгирована с одним или больше липофильными, например C16, лигандами.

Другой аспект настоящего изобретения относится к двухцепочечному РНКи средству для ингибирования экспрессии гена хантингина (НТТ), где двухцепочечное РНКи средство, направленное на НТТ, включает смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующую двухцепочечную область, где смысловая цепь включает по меньшей мере 15, например 15, 16, 17, 18, 19 или 20, последовательных нуклеотидов, отличающихся не больше чем на 3 нуклеотида (т.е. отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов) от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO: 1-5, и антисмысловая цепь включает по меньшей мере 15 последовательных нуклеотидов, отличающихся не больше чем на 3 нуклеотида (т.е. отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов) от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO: 6-10, где замена любого тимина на урацил в последовательностях, представленных в SEQ ID NO: 1-10 (при сравнении выровненных последовательностей), не считается различием, которое способствует отличию не больше чем на 3 нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:1-10; где смысловая цепь включает по меньшей мере один 3'-концевой нуклеотид дезокситимин (dT), а антисмысловая цепь включает по меньшей мере один 3'-концевой нуклеотид дезокситимин (dT).

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к средству на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (РНКи) для ингибирования экспрессии гена хантингина (НТТ), где РНКи средство имеет смысловую цепь и антисмысловую цепь, и где антисмысловая цепь включает область комплементарности, которая включает по меньшей мере 15 последовательных нуклеотидов, отличающихся не больше чем на 3 нуклеотида (т.е. отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов), например, по меньшей мере 15 нуклеотидов (т.е. отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов), по меньшей мере 19 нуклеотидов (т.е. отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов), от любой из последовательностей нуклеиновых оснований антисмысловой цепи в Таблицах 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 27-30, 32 и 33. В одном варианте осуществления РНКи средство включает одну или больше из следующих модификаций: 2'-О-метилмодифицированный нуклеотид, 2'-фтормодифицированный нуклеотид, 2'-С-алкилмодифицированный нуклеотид, нуклеотид, включающий гликольнуклеиновую кислоту (GNA), фосфоротиоат (PS) и винилфосфонат (VP). Необязательно РНКи средство включает по меньшей мере одну из следующих модификаций: 2'-О-метилмодифицированный нуклеотид, 2'-фтормодифицированный нуклеотид, 2'-С-алкилмодифицированный нуклеотид, нуклеотид, включающий гликольнуклеиновую кислоту (GNA), фосфоротиоат и винилфосфонат (VP).

В другом варианте осуществления РНКи средство включает четыре или больше PS модификаций, необязательно от шести до десяти PS модификаций, необязательно восемь

PS модификаций.

В дополнительном варианте осуществления каждая из смысловой цепи и антисмысловой цепи РНКи средства включает 5'-конец и 3'-конец, и РНКи средство включает восемь PS модификаций, расположенных на каждой из предпоследней и последней межнуклеотидных связей от соответствующих 3'- и 5'-концов каждой смысловой и антисмысловой цепей РНКи средства.

В другом варианте осуществления каждая из смысловой цепи и антисмысловой цепи РНКи средства включает 5'-конец и 3'-конец, и РНКи средство включает только один нуклеотид, включающий GNA. Необязательно нуклеотид, включающий GNA, расположен на антисмысловой цепи на седьмом нуклеотидном остатке от 5'-конца антисмысловой цепи.

В дополнительном варианте осуществления каждая из смысловой цепи и антисмысловой цепи РНКи средства включает 5'-конец и 3'-конец, и РНКи средство включает от одного до четырех 2'-С-алкилмодифицированных нуклеотидов. Необязательно 2'-С-алкилмодифицированный нуклеотид представляет собой 2'-С16-модифицированный нуклеотид. Необязательно РНКи средство включает один 2'-С-алкил, например, С16-модифицированный нуклеотид. Необязательно один 2'-С-алкил, например, С16-модифицированный нуклеотид, расположен на смысловой цепи в положении шестого нуклеинового основания от 5'-конца смысловой цепи.

В другом варианте осуществления каждая из смысловой цепи и антисмысловой цепи РНКи средства включает 5'-конец и 3'-конец, а РНКи средство включает два или более 2'-фтормодифицированных нуклеотида. Необязательно каждая из смысловых и антисмысловых цепей РНКи средства включает два или более 2'-фтор-модифицированных нуклеотида. Необязательно 2'-фтормодифицированные нуклеотиды расположены на смысловой цепи в положениях нуклеиновых оснований 7, 9, 10 и 11 от 5'-конца смысловой цепи, и на антисмысловой цепи в положениях нуклеиновых оснований 2, 14 и 16 от 5'-конца смысловой цепи антисмысловой цепи.

В дополнительном варианте осуществления каждая из смысловой цепи и антисмысловой цепи РНКи средства включает 5'-конец и 3'-конец, и РНКи средство включает одну или больше модификаций VP. Необязательно РНКи средство включает одну модификацию VP на 5'-конце антисмысловой цепи.

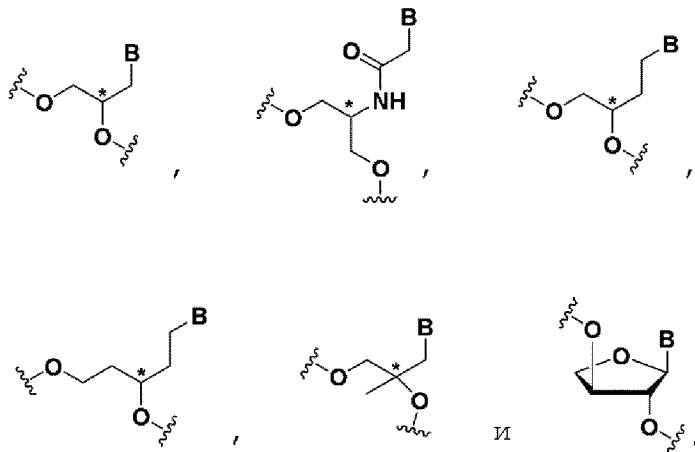
В еще одном варианте осуществления каждая из смысловой цепи и антисмысловой цепи РНКи средства включает 5'-конец и 3'-конец, и РНКи средство включает два или более 2'-О-метил-модифицированных нуклеотида. Необязательно РНКи средство включает 2'-О-метилмодифицированные нуклеотиды во всех положениях нуклеиновых оснований, не модифицированных 2'-фтор, 2'-С-алкил или гликольнуклеиновой кислотой (GNA). Необязательно два или больше 2'-О-метилмодифицированных нуклеотида расположены на смысловой цепи в положениях 1, 2, 3, 4, 5, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и 21 от 5'-конца смысловой цепи и на антисмысловой цепи в положениях 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 23 от 5'-конца антисмысловой цепи.

В одном варианте осуществления все нуклеотиды смысловой цепи и все нуклеотиды

антисмысловой цепи являются модифицированными нуклеотидами.

В другом варианте осуществления каждая цепь содержит 19-30 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь РНКи средства включает по меньшей мере одну термически дестабилизирующую модификацию двойной спирали в пределах первых 9 нуклеотидных положений 5'-области или ее предшественника. Необязательно термически дестабилизирующая модификация двойной спирали представляет собой одно или больше из следующего:



где В представляет собой нуклеиновое основание.

Настоящее изобретение также относится к клеткам, содержащим любое из дцРНК средств согласно изобретению, и фармацевтическим композициям для ингибирования экспрессии гена, кодирующего НТТ, включающим любое из дцРНК средств согласно изобретению.

В одном варианте осуществления двухцепочечное РНКи средство находится в незабуференном растворе. Необязательно незабуференный раствор представляет собой физиологический раствор или воду. В другом варианте осуществления двухцепочечное РНКи средство находится в буферном растворе. Необязательно буферный раствор включает ацетат, цитрат, проламин, карбонат или фосфат или их любую комбинацию. В другом варианте осуществления буферный раствор представляет собой фосфатно-солевой буферный раствор (PBS). В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая включает двухцепочечное РНКи средство согласно настоящему изобретению и липидный состав. В одном варианте липидный состав включает липидную наночастицу (ЛНЧ).

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ ингибирования экспрессии гена НТТ в клетке, включающий: (а) контакт клетки с двухцепочечным РНКи средством согласно настоящему изобретению или фармацевтической композицией согласно настоящему изобретению; и (b) поддержание клетки, полученной в этапе (а), в течение времени, достаточного для деградации мРНК-транскрипта гена НТТ, осуществляя, таким образом, ингибирование экспрессии гена НТТ в клетке.

В одном варианте осуществления клетка находится в организме субъекта.

Необязательно субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления субъектом является макак-резус, яванский макак, мышь или крыса. В некоторых вариантах осуществления экспрессия НТТ ингибируется РНКи средством по меньшей мере приблизительно на 50%.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта-человека диагностировано НТТ-ассоциированное заболевание, например, болезнь Хантингтона.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения субъекта с диагнозом НТТ-ассоциированного заболевания, например болезни Хантингтона, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества двухцепочечного РНКи средства согласно изобретению или фармацевтической композиции согласно изобретению, осуществляя, таким образом, лечение субъекта.

В одном варианте осуществления лечение включает улучшение по меньшей мере одного признака или симптома заболевания. В другом варианте осуществления лечение включает предотвращение прогрессирования заболевания.

В некоторых вариантах осуществления дцРНК средство вводят субъекту в дозе от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления дцРНК средство вводят субъекту интратекально. В одном варианте осуществления способ снижает экспрессию гена НТТ в тканях головного мозга (например, полосатого тела) или позвоночника. Необязательно тканью головного мозга или позвоночника является полосатое тело, кора головного мозга, мозжечок, шейный отдел позвоночника, поясничный отдел позвоночника или грудной отдел позвоночника.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает измерение уровня НТТ в образце, полученном у субъекта.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ ингибирования экспрессии хантингтина (НТТ) у субъекта, включающий: введение субъекту терапевтически эффективного количества двухцепочечного РНКи средства согласно изобретению или фармацевтической композиции согласно изобретению, осуществляя, таким образом, ингибирование экспрессии НТТ у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту дополнительного средства, подходящего для лечения или предупреждения НТТ-ассоциированного нарушения.

#### КРАТКИЕ ОПИСАНИЯ ФИГУР

**ФИГ. 1** представляет собой график, на котором показаны уровни мРНК человеческого НТТ дикого типа в печени мышей, экспрессирующих часть человеческого НТТ дикого типа (посредством AAV). Этим мышам подкожно вводили однократную дозу 3 мг/кг указанных дцРНК дуплексов, направленных на экзон 1 транскрипта НТТ человека, в День 14 после введения дозы AAV. Показанные уровни человеческого НТТ нормализованы по отношению к контролям, получавшим AAV, через 14 дней после введения дозы миРНК.

**ФИГ. 2** представляет собой график, на котором показаны уровни мРНК человеческого НТТ дикого типа в печени мышей, экспрессирующих часть человеческого НТТ дикого типа (посредством AAV). Этим мышам подкожно вводили однократную дозу 3 мг/кг указанных дцРНК дуплексов, направленных на экзон 1 транскрипта НТТ человека, в День 14 после введения дозы AAV. Показанные уровни НТТ человека нормализовали по контролям, получавшим AAV, через 14 дней после введения дозы мРНК.

**ФИГ. 3А** представляет собой график, на котором показаны уровни мРНК полноразмерного мутантного человеческого НТТ в печени мышей YAC128, которым подкожно вводили однократную дозу 10 мг/кг указанных дцРНК дуплексов, направленных на экзон 1 транскрипта человеческого НТТ, в День 7 после введения дозы. Показанные уровни человеческого НТТ нормализовали по уровням при введении PBS.

**ФИГ. 3В** представляет собой Вестерн-блоттинг, на котором показаны уровни мутантного человеческого белка НТТ и мышинового белка НТТ дикого типа в печени мышей YAC128, которым подкожно вводили однократную дозу 10 мг/кг указанных дцРНК дуплексов, направленных на экзон 1 транскрипта человеческого НТТ, в День 7 после введения дозы.

**ФИГ. 3С** представляет собой гистограмму, на которой показаны уровни мутантного человеческого белка НТТ в печени мышей YAC128, которым подкожно вводили однократную дозу 10 мг/кг указанных дцРНК дуплексов, направленных на экзон 1 транскрипта человеческого НТТ, в День 7 после введения дозы. Показанные уровни мутантного человеческого НТТ нормализовали к уровням при введении PBS.

**ФИГ. 4А** представляет собой график, на котором показаны уровни мРНК полноразмерного мутантного НТТ в печени мышей YAC128, которым подкожно вводили однократную дозу 10 мг/кг указанных дцРНК дуплексов, направленных на экзон 1 транскрипта НТТ, в День 7 после введения дозы. Показанные уровни полноразмерного мутантного человеческого НТТ нормализовали по уровням при введении PBS.

**ФИГ. 4В** представляет собой гистограмму, на которой показана количественное определение уровней мутантного белка НТТ в печени мышей YAC128, которым подкожно вводили однократную дозу 10 мг/кг указанных дцРНК дуплексов, направленных на экзон 1 транскрипта НТТ, в День 7 после введения дозы. Показанные уровни мутантного человеческого НТТ нормализовали по уровням при введении PBS.

**ФИГ. 5** представляет собой график, на котором показаны уровни мРНК полноразмерного мутантного человеческого НТТ в печени мышей YAC128, которым подкожно вводили однократную дозу 10 мг/кг указанных дцРНК дуплексов, направленных на экзон 1 транскрипта НТТ, в День 7 после введения дозы. Показанные уровни человеческого НТТ нормализовали по уровням при введении PBS.

**ФИГ. 6** представляет собой график, на котором показаны уровни мРНК полноразмерного мутантного человеческого НТТ у мышей YAC128, которым подкожно вводили однократную дозу 10 мг/кг указанных дцРНК дуплексов, в День 7 после введения дозы, и соответствующие уровни полноразмерного мутантного человеческого белка НТТ в

печени. Показанные уровни мутантных человеческих мРНК и белка НТТ нормализовали по уровням при введении PBS.

**ФИГ. 7** представляет собой график, на котором показаны уровни мРНК мутантного полноразмерного человеческого НТТ у мышей YAC128, которым подкожно вводили однократную дозу 10 мг/кг указанных дцРНК дуплексов, в День 7 после введения дозы. Показанные уровни мутантного человеческого НТТ нормализовали по уровням при введении PBS.

**ФИГ. 8А** и **8В** представляют собой графики, на которых показаны уровни полноразмерной мРНК человеческого НТТ в фибробластах человека, трансфицированных 10 нМ или 50 нМ указанных дцРНК дуплексов, направленных на различные экзоны или конкретно экзон 1 человеческого НТТ. Фибробласты были получены из Института Кориелла, от взрослого здорового контрольного пациента ("Контроль", GM02153), пациента с БХ, развившейся в зрелом возрасте ("Взрослый", GM04478), и пациента с БХ, развившейся в несовершеннолетнем возрасте ("Ювенильный", GM09197). Показанные уровни НТТ нормализовали по контролям с имитацией трансфекции.

**ФИГ. 9А** и **9В** представляют собой графики, на которых показаны уровни полноразмерной мРНК человеческого НТТ в фибробластах человека, трансфицированных 10 нМ или 50 нМ указанных дцРНК дуплексов, направленных на различные экзоны или конкретно экзон 1 человеческого НТТ. Фибробласты были получены из Института Кориелла, от взрослого здорового контрольного пациента ("Контроль", GM02153), пациента с БХ, развившейся в зрелом возрасте ("Взрослый", GM04478), и пациента с БХ, развившейся в несовершеннолетнем возрасте ("Ювенильный", GM09197). Показанные уровни НТТ нормализовали по контролям с имитацией трансфекции.

**ФИГ. 10А-10D** представляют собой графики, на которых показаны уровни полноразмерной мРНК человеческого НТТ в фибробластах человека, трансфицированных 10 нМ или 50 нМ указанных дцРНК дуплексов, направленных на различные экзоны или конкретно экзон 1 человеческого НТТ. Фибробласты были получены из Института Кориелла, от взрослого здорового контрольного пациента ("Контроль", GM02153), пациента с БХ, развившейся в зрелом возрасте ("Взрослый", GM04478), и пациента с БХ, развившейся в несовершеннолетнем возрасте ("Ювенильный", GM09197). Показанные уровни НТТ нормализовали по контролям с имитацией трансфекции.

**ФИГ. 11А-11D** представляют собой графики, на которых показаны уровни полноразмерной мРНК НТТ в фибробластах человека, трансфицированных 10 нМ или 50 нМ указанных дцРНК дуплексов, направленных на различные экзоны или конкретно экзон 1 человеческого НТТ. Фибробласты были получены из Института Кориелла, от взрослого здорового контрольного пациента ("Контроль", GM02153), пациента с БХ, развившейся в зрелом возрасте ("Взрослый", GM04478), и пациента с БХ, развившейся в несовершеннолетнем возрасте ("Ювенильный", GM09197). Показанные уровни НТТ нормализовали по контролям с имитацией трансфекции.

**ФИГ. 12** представляет собой график, на котором показаны уровни мРНК



полноразмерного мутантного человеческого НТТ в печени мышей YAC 128 или мышей дикого типа, экспрессирующих часть человеческого НТТ дикого типа ("AAV"), которым подкожно вводили однократную дозу указанных дцРНК дуплексов, направленных на полноразмерный транскрипт НТТ, в указанные дни после введения дозы. Показанные уровни НТТ нормализовали по уровням при введении PBS.

**ФИГ. 13A-D** представляют собой графики, на которых показаны уровни полноразмерной мРНК человеческого НТТ в печени мышей, экспрессирующих часть человеческого НТТ дикого типа посредством AAV. Этим мышам подкожно вводили однократную дозу 3 мг/кг указанных дцРНК дуплексов, направленных на полноразмерный транскрипт НТТ, через 14 дней после введения дозы. Уровни НТТ показаны относительно контролей, обработанных AAV, через 14 дней после введения дозы мРНК.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены РНКи композиции, которые вызывают опосредованное РНК-индуцированным комплексом сайленсинга (RISC) расщепление РНК-транскриптов гена хантингтина (НТТ). Ген НТТ может находиться внутри клетки, например, клетки субъекта, такого как человек. Применение таких иРНК создает возможность направленной деградации мРНК соответствующего гена (гена НТТ) у млекопитающих.

Молекулы иРНК согласно изобретению были разработаны для направленного воздействия на ген НТТ, включая части гена, которые являются консервативными в ортологах НТТ млекопитающих других видов. Молекулы иРНК согласно изобретению также были разработаны для направленного воздействия на конкретную часть гена НТТ, экзон 1, например, обеспечивая, таким образом, направленное воздействие на полноразмерный транскрипт дикого типа, полноразмерный мутантный транскрипт, а также на усеченный мутантный транскрипт. Без ограничения теорией, считается, что комбинация или подкомбинация вышеуказанных свойств и конкретных сайтов-мишеней, например, экзона 1, или специфических модификаций в этих иРНК придают молекулам иРНК согласно изобретению повышенную эффективность, стабильность, активность, устойчивость при хранении и безопасность.

Таким образом, в настоящем изобретении также предложены способы применения композиций РНКи согласно изобретению для ингибирования экспрессии гена НТТ или для лечения субъекта, имеющего нарушение, при котором было бы эффективным ингибирование или снижение экспрессии гена НТТ, например, НТТ-ассоциированное заболевание, например, болезнь Хантингтона (БХ).

РНКи средства согласно изобретению включают цепь РНК (антисмысловую цепь), содержащую область длиной приблизительно 30 нуклеотидов или меньше, например, длиной 15-30, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 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, при этом такая область по существу комплементарна по меньшей мере части мРНК транскрипта гена НТТ. В некоторых вариантах осуществления РНКи средства согласно изобретению включают цепь РНК (антисмысловую цепь), содержащую область длиной приблизительно 21-23 нуклеотида, при этом указанная область по существу комплементарна, по меньшей мере, части мРНК транскрипта гена НТТ.

В некоторых вариантах осуществления РНКи средства согласно изобретению включают цепь РНК (антисмысловую цепь), которая может включать более протяженные цепи, например, до 66 нуклеотидов, например, длиной 36-66, 26-36, 25-36, 31-60, 22-43, 27-53 нуклеотида, содержащие участок по меньшей мере из 19 последовательных нуклеотидов, который по существу комплементарен по меньшей мере части мРНК транскрипта гена НТТ. Такие РНКи средства с более протяженными антисмысловыми цепями предпочтительно включают вторую цепь РНК (смысловую цепь) длиной 20-60 нуклеотидов, где смысловая и антисмысловая цепи образуют дуплекс из 18-30 последовательных нуклеотидов.

Применение таких РНКи средств делает возможной направленную деградацию мРНК гена НТТ у млекопитающих. Таким образом, способы и композиции, включающие указанные РНКи средства, могут применяться для лечения субъекта, у которого может быть эффективным снижение уровней или активности белка НТТ, такого как субъект, страдающий НТТ-ассоциированным заболеванием, таким как болезнь Хантингтона (БХ).

Следующее подробное описание раскрывает способы получения и применения композиций, содержащих РНКи средства, для ингибирования экспрессии гена НТТ, а также композиции и способы лечения субъектов, страдающих заболеваниями и нарушениями, при которых может быть эффективным ингибирование или снижение экспрессии генов.

## **I. Определения**

Для того чтобы настоящее изобретение можно было легче понять, сначала даются определения некоторых терминов. Кроме того, следует отметить, что при каждом указании значения или диапазона значений параметра, предполагается, что значения и диапазоны, промежуточные по отношению к указанным значениям, также должны являться частью настоящего описания.

Артикли "a" и "an" используются в настоящем документе для обозначения одного или больше чем одного (т.е. по меньшей мере одного) грамматического объекта артикля. Например, "элемент" означает один элемент или больше чем один элемент, например, множество элементов.

Термин "включающий" используется в настоящем документе для обозначения и используется попеременно с фразой "включающий, без ограничения". Термин "или" используется в настоящем документе для обозначения и попеременно с термином "и/или", если из контекста явно не следует иное.

Термин "приблизительно" используется в настоящем документе для обозначения типичных диапазонов допусков в данной области техники. Например, "приблизительно" можно понимать как приблизительно 2 стандартных отклонения от среднего значения. В

некоторых вариантах осуществления приблизительно означает  $\pm 10\%$ . В некоторых вариантах осуществления приблизительно означает  $\pm 5\%$ . Если приблизительно присутствует перед рядом чисел или диапазоном, то подразумевается, что "приблизительно" может относиться к каждому из чисел в ряду или диапазоне.

Термин "по меньшей мере" перед числом или серией чисел понимается как включающий число, соседствующее с термином "по меньшей мере", и все последующие числа или целые числа, которые могут быть логически включены, как явно следует из контекста. Например, количество нуклеотидов в молекуле нуклеиновой кислоты должно быть целым числом. Например, "по меньшей мере 18 нуклеотидов из 21-нуклеотидной молекулы нуклеиновой кислоты" означает, что 18, 19, 20 или 21 нуклеотид обладают указанным свойством. Если "по меньшей мере" присутствует перед рядом чисел или диапазоном, то подразумевается, что "по меньшей мере" может относиться к каждому из чисел в ряду или диапазоне.

При использовании в настоящем документе термины "не более чем" или "меньше чем" следует понимать как значение, примыкающее к фразе, а также логически меньшие значения или целые числа, как логично следует из контекста, до нуля. Например, дуплекс с выступающим концом "не больше 2 нуклеотидов" имеет выступающий конец одной цепи длиной 2, 1 или 0 нуклеотидов. Если перед рядом чисел или диапазоном присутствует "не больше чем", подразумевается, что "не больше чем" может относиться к каждому из чисел в ряду или диапазоне.

Используемые в настоящем документе методы обнаружения могут включать определение того, что количество присутствующего аналита ниже уровня количественного обнаружения метода.

В случае противоречия между указанным сайтом-мишенью и нуклеотидной последовательностью смысловой или антисмысловой цепи указанная последовательность имеет преимущество.

В случае противоречия между химической структурой и химическим названием химическая структура имеет преимущество.

Термин "НТТ" или "хантингтин", также известный как "хантингтин", "белок болезни Хантингтона", "IT15", "БХ", "белок БХ" или "LOMARS", относится к хорошо известному гену, который кодирует белок, НТТ, который широко экспрессируется, необходим для нормального развития, и гену заболевания, связанному с болезнью Хантингтона, нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся потерей нейронов полосатого тела, вызванной удлинением, нестабильным тринуклеотидным повтором (CAG) в гене хантингтина, который транслируется в виде полиглутаминового повтора в белковом продукте.

Примеры нуклеотидных и аминокислотных последовательностей НТТ можно найти, например, в GenBank под номером доступа NM\_002111.8 (НТТ *Homo sapiens*, SEQ ID NO: 1, обратный комплемент, SEQ ID NO: 6); под номером доступа в GenBank NM\_010414.3 (НТТ *Mus musculus*, SEQ ID NO: 2; обратный комплемент, SEQ ID NO: 7); под номером

доступа в GenBank: NM\_024357.3 (НТТ *Rattus norvegicus*, SEQ ID NO: 3, обратный комплемент, SEQ ID NO: 8); под номером доступа в GenBank: XM\_015449989.1 (НТТ *Macaca fascicularis*, SEQ ID NO: 4, обратный комплемент, SEQ ID NO: 9); и под номером доступа в GenBank: XM\_028848247.1 (НТТ *Macaca mulatta*, SEQ ID NO: 5, обратный комплемент, SEQ ID NO: 10).

Дополнительные примеры последовательностей НТТ можно найти в общедоступных базах данных, например, в GenBank, OMIM и UniProt.

Дополнительную информацию по НТТ можно найти, например, на сайте [www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3064](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3064).

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

Термин НТТ при использовании в настоящем документе также относится к вариациям гена НТТ, включающим варианты, представленные в базе данных SNP. Были идентифицированы многочисленные вариации последовательностей в гене НТТ, которые можно найти, например, в NCBI dbSNP и UniProt (см., например, [www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?LinkName=gene\\_snp&from\\_uid=3064](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?LinkName=gene_snp&from_uid=3064), полное содержание которых включено в настоящее описание посредством отсылки на дату подачи настоящей заявки).

При использовании в настоящем документе термин "последовательность-мишень" относится к непрерывной части нуклеотидной последовательности молекулы мРНК, образующейся во время транскрипции гена НТТ, включая мРНК, которая является продуктом РНК-процессинга первичного продукта транскрипции. В одном варианте осуществления часть-мишень последовательности будет иметь достаточную длину, чтобы она могла служить в качестве субстрата для РНКи-направленного расщепления в этой части нуклеотидной последовательности молекулы мРНК, которая образуется во время транскрипции гена НТТ, или рядом с ней.

Последовательность-мишень имеет длину приблизительно 15-30 нуклеотидов. Например, последовательность-мишень может иметь длину от приблизительно 15-30 нуклеотидов, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 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 некоторых вариантах осуществления последовательность-мишень имеет длину 19-23 нуклеотида, необязательно 21-23 нуклеотида. Диапазоны и длины, промежуточные с указанными выше диапазонами и длинами, также рассматриваются как составляющие часть описания.

При использовании в настоящем документе термин "цепь, включающая последовательность" относится к олигонуклеотиду, включающему цепь нуклеотидов, которая описана последовательностью, представленную с использованием стандартной

номенклатуры нуклеотидов.

"G", "C", "A", "T" и "U" обычно обозначают нуклеотид, который в качестве основания содержит гуанин, цитозин, аденин, тимидин и урацил соответственно, в контексте модифицированного или немодифицированного нуклеотида. Впрочем, следует понимать, что термин "рибонуклеотид" или "нуклеотид" также может относиться к модифицированному нуклеотиду, как более подробно описано ниже, или к суррогатному замещающему остатку (см., например, Таблицу 1). Специалисту в данной области хорошо известно, что гуанин, цитозин, аденин, тимидин и урацил могут быть заменены другими остатками без существенного изменения свойств спаривания оснований олигонуклеотида, включающего нуклеотид, несущий такой замещающий остаток. Например, без ограничения, нуклеотид, включающий в качестве основания инозин, может образовывать пару оснований с нуклеотидами, содержащими аденин, цитозин или урацил. Следовательно, нуклеотиды, содержащие урацил, гуанин или аденин, могут быть заменены в нуклеотидных последовательностях дцРНК, представленных в настоящем описании, нуклеотидом, содержащим, например, инозин. В другом примере аденин и цитозин в любом положении олигонуклеотида могут быть заменены гуанином и урацилом соответственно, с образованием неоднозначной пары оснований G-U с мРНК-мишенью. Последовательности, содержащие такие замещающие остатки, подходят для композиций и способов, представленных в настоящем описании.

Термины "иРНК", "РНКи средство", "иРНК средство", "средство РНК-интерференции" при попеременном использовании в настоящем документе, относятся к средству, которое содержит РНК, как этот термин определен в настоящем документе, и которое опосредует направленное расщепление РНК-транскрипта при посредстве РНК-индуцированного комплекса сайленсинга (RISC). РНК-интерференция (РНКи) представляет собой процесс, который направляет сиквенс-специфическую деграцию мРНК. РНКи модулирует, например ингибирует, экспрессию НТТ в клетке, например, в клетке субъекта, такого как субъект-млекопитающее.

В одном варианте осуществления РНКи средство согласно изобретению включает одноцепочечную РНКи, которая взаимодействует с последовательностью РНК-мишени, например, последовательностью мРНК-мишени НТТ, направляя расщепление РНК-мишени. Без ограничения какой-либо теорией, считается, что длинная двухцепочечная РНК, вводимая в клетки, расщепляется на короткие двухцепочечные интерферирующие РНК (миРНК), включающие смысловую цепь и антисмысловую цепь, эндонуклеазой III типа, известной как Dicer (Sharp et al. (2001) *Genes Dev.* 15:485). Dicer - фермент, подобный рибонуклеазе-III, процессирует эти дцРНК с образованием малых интерферирующих РНК длиной 19-23 пар оснований с характерными 3'-оверхенгами из двух оснований (Bernstein, et al., (2001) *Nature* 409:363). Затем эти миРНК включаются в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC), где одна или больше геликаз раскручивают дуплекс миРНК, позволяя комплементарной антисмысловой цепи направлять распознавание мишени (Nykanen, et al., (2001) *Cell* 107:309). При связывании с соответствующей мРНК-мишенью

одна или больше эндонуклеаз в RISC расщепляют мишень, индуцируя сайленсинг (Elbashir, et al., (2001) *Genes Dev.* 15:188). Таким образом, в одном аспекте изобретение относится к одноцепочечной РНК (оцРНК) (антисмысловой цепи миРНК дуплекса), которая образуется в клетке и способствует формированию комплекса RISC, вызывающему сайленсинг гена-мишени, т.е. гена НТТ. Таким образом, термин "миРНК" также используется в настоящем документе для обозначения РНКи, как описано выше.

В другом варианте осуществления РНКи средство может быть одноцепочечной РНК, которую вводят в клетку или организм для ингибирования мРНК-мишени. Одноцепочечные РНКи средства связываются с эндонуклеазой RISC - Argonaute 2, которая затем расщепляет мРНК-мишень. Одноцепочечные миРНК обычно состоят из 15-30 нуклеотидов и химически модифицированы. Дизайн и тестирование одноцепочечных РНК описаны в патенте США 8,101,348 и в публикации Lima et al., (2012) *Cell* 150:883-894, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством отсылки. Любая из последовательностей антисмысловых нуклеотидов, описанных в настоящем документе, может использоваться в виде одноцепочечной миРНК, как описано в настоящем документе, или в виде химически модифицированной способами, описанными в публикации Lima et al., (2012) *Cell* 150:883-894.

В другом варианте осуществления "РНКи средство" для применения в композициях и способах настоящего изобретения представляет собой двухцепочечную РНК и указано в настоящем документе как "двухцепочечное РНКи средство", "молекула двухцепочечной РНК (дцРНК)", "дцРНК средство" или "дцРНК". Термин "дцРНК" относится к комплексу молекул рибонуклеиновых кислот, имеющих структуру двойной спирали, состоящую из двух антипараллельных и по существу комплементарных цепей нуклеиновой кислоты, имеющих "смысловую" и "антисмысловую" ориентацию по отношению к РНК-мишени, т.е. гену НТТ. В некоторых вариантах осуществления изобретения двухцепочечная РНК (дцРНК) инициирует деградацию РНК-мишени, например мРНК, посредством механизма посттранскрипционного сайленсинга гена, называемого в настоящем документе как РНК-интерференция или РНКи.

Как правило, молекула дцРНК может включать рибонуклеотиды, однако, как подробно описано в настоящем документе, каждая или обе цепи могут также включать один или больше нерибонуклеотидов, например, дезоксирибонуклеотид, модифицированный нуклеотид. Кроме того, при использовании в настоящем описании, "РНКи средство" может включать рибонуклеотиды с химическими модификациями; РНКи средство может включать существенные модификации множества нуклеотидов. При использовании в настоящем документе термин "модифицированный нуклеотид" относится к нуклеотиду, имеющему, независимо, модифицированный остаток сахара, модифицированную межнуклеотидную связь или модифицированное нуклеиновое основание. Таким образом, термин "модифицированный нуклеотид" включает замены, добавления или удаления, например, функциональной группы или атома в межнуклеозидных связях, остатках сахара или нуклеиновых основаниях. Модификации, подходящие для применения в средствах

согласно изобретению, включают все типы модификаций, раскрытых в настоящем документе или известных в уровне техники. Любые подобные модификации, при использовании в молекуле типа миРНК, охвачены термином "РНКи средство" в рамках настоящего описания и формулы изобретения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения включение дезоксирибонуклеотида, если таковой присутствует в РНКи средстве, может рассматриваться как составляющее модифицированный нуклеотид.

Дуплексная область может иметь любую длину, которая обеспечивает специфичную деградацию требуемой РНК-мишени по пути RISC, и может иметь длину приблизительно 15-36 пар оснований, например, длину приблизительно 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 приблизительно 15-30, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 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 пары оснований. В некоторых вариантах осуществления длина дуплексной области составляет 19-21 пару оснований, например, 21 пару оснований. Диапазоны и длины, промежуточные по отношению к указанным выше диапазонам и длинам, также рассматриваются как составляющие часть настоящего описания.

Две цепи, образующие двухспиральную структуру, могут быть разными частями одной более крупной молекулы РНК или отдельными молекулами РНК. Если две цепи являются частью одной более крупной молекулы и, следовательно, связаны непрерывной цепью нуклеотидов между 3'-концом одной цепи и 5'-концом соответствующей другой цепи, образуя двухспиральную структуру, соединительная цепь РНК называется "петлей шпильки". Петля шпильки может включать по меньшей мере один неспаренный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления петля шпильки может включать по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 20, по меньшей мере 23 или больше неспаренных нуклеотидов или нуклеотидов, не направленных на сайт-мишень дцРНК. В некоторых вариантах осуществления петля шпильки может включать 10 или меньше нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления петля шпильки может включать 8 или меньше неспаренных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления петля шпильки может включать 4-10 неспаренных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления петля шпильки может включать 4-8 нуклеотидов.

Когда две по существу комплементарные цепи дцРНК состоят из отдельных молекул РНК, эти молекулы не должны обязательно, но могут быть ковалентно связаны. В некоторых вариантах осуществления, когда две цепи ковалентно соединены способом, отличным от непрерывной цепи нуклеотидов между 3'-концом одной цепи и 5'-концом соответствующей другой цепи, с образованием дуплексной структуры, соединительная структура называется "линкер" (хотя следует отметить, что некоторые другие структуры,

определенные в других частях настоящего документа, также могут называться "линкером"). Цепи РНК могут содержать одинаковое или разное количество нуклеотидов. Максимальное количество пар оснований является количеством нуклеотидов в самой короткой цепи дцРНК за вычетом любых выступающих концов или оверхенгов, присутствующих в дуплексе. В дополнение к дуплексной структуре, РНКи может включать оверхенги длиной один или больше нуклеотидов. В одном варианте осуществления РНКи средства, по меньшей мере одна цепь содержит 3'-оверхенг по меньшей мере из 1 нуклеотида. В другом варианте осуществления по меньшей мере одна цепь включает 3'-оверхенг по меньшей мере из 2 нуклеотидов, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 нуклеотидов. В других вариантах осуществления по меньшей мере одна цепь РНКи средства включает 5'-оверхенг по меньшей мере из 1 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна цепь включает 5'-оверхенг по меньшей мере из 2 нуклеотидов, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 нуклеотидов. В других вариантах осуществления 3'- и 5'-концы одной цепи РНКи средства включают оверхенг по меньшей мере из 1 нуклеотида.

В одном варианте осуществления РНКи средство согласно изобретению представляет собой дцРНК, каждая цепь которой независимо включает 19-23 нуклеотида, которая взаимодействует с последовательностью РНК-мишени, например, последовательностью РНК-мишени НТТ, направляя расщепление РНК-мишени.

При использовании в настоящем документе термин "нуклеотидный оверхенг" относится по меньшей мере к одному неспаренному нуклеотиду, выступающему из дуплексной структуры РНКи средства, например, дцРНК. Например, когда 3'-конец одной цепи дцРНК выходит за пределы 5'-конца другой цепи или наоборот, возникает нуклеотидный оверхенг. ДцРНК может включать выступ по меньшей мере из одного нуклеотида; в альтернативе оверхенг может включать по меньшей мере два нуклеотида, по меньшей мере три нуклеотида, по меньшей мере четыре нуклеотида, по меньшей мере пять нуклеотидов или больше. Выступающий нуклеотид может включать или состоять из аналога нуклеотида/нуклеозида, включая дезоксинуклеотид/нуклеозид. Оверхенг(и) может быть на смысловой цепи, антисмысловой цепи или их любой комбинации. Кроме того, нуклеотид(ы) оверхенга могут находиться на 5'-конце, 3'-конце или на обоих концах антисмысловой или смысловой цепи дцРНК.

В одном варианте осуществления антисмысловая цепь дцРНК содержит 1-10 нуклеотидов, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов, выступающих на 3'-конце или 5'-конце. В одном варианте смысловая цепь дцРНК содержит 1-10 нуклеотидов, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов, выступающих на 3'-конце или 5'-конце. В другом варианте осуществления один или больше нуклеотидов в оверхенге заменены нуклеозидтиофосфатом.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь дцРНК содержит 1-10 нуклеотидов, например, 0-3, 1-3, 2-4, 2-5, 4-10, 5-10, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов, выступающие на 3'-конце или 5'-конце. В одном варианте смысловая цепь дцРНК содержит 1-10 нуклеотидов, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов,



выступающих на 3'-конце или 5'-конце. В другом варианте осуществления один или больше нуклеотидов в оверхенге заменены нуклеозидтиофосфатом.

В некоторых вариантах осуществления оверхенг смысловой цепи или антисмысловой цепи может включать удлиненные участки длиной более 10 нуклеотидов, например, длиной 1-30 нуклеотидов, 2-30 нуклеотидов, 10-30 нуклеотидов или 10-15 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления удлиненный оверхенг находится на смысловой цепи дуплекса. В некоторых вариантах осуществления удлиненный оверхенг присутствует на 3'-конце смысловой цепи дуплекса. В некоторых вариантах осуществления удлиненный оверхенг присутствует на 5'-конце смысловой цепи дуплекса. В некоторых вариантах осуществления удлиненный оверхенг находится на антисмысловой цепи дуплекса. В некоторых вариантах осуществления удлиненный оверхенг присутствует на 3'-конце антисмысловой цепи дуплекса. В некоторых вариантах осуществления удлиненный оверхенг присутствует на 5'-конце антисмысловой цепи дуплекса. В некоторых вариантах осуществления один или больше нуклеотидов в оверхенге заменены нуклеозидтиофосфатом. В некоторых вариантах осуществления оверхенг включает самокомплементарную часть, в результате чего оверхенг способен образовывать шпильчатую структуру, стабильную в физиологических условиях.

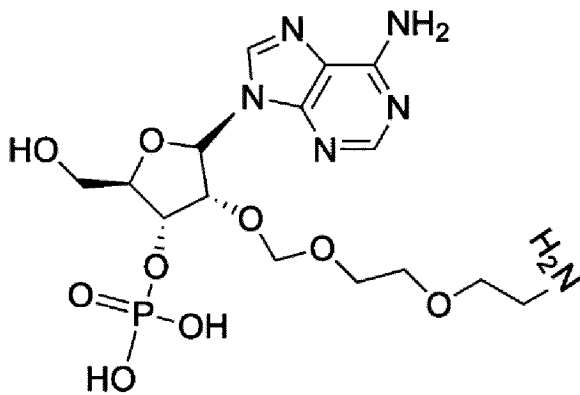
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один конец по меньшей мере одной цепи выходит за пределы дуплексной направляющей области, включая структуры, в которых одна из цепей включает термодинамически стабилизирующую структуру четырехнуклеотидной петли или тетрапетли (см., например, патенты США 8,513,207 и 8,927,705, а также WO 2010033225, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством отсылки). Такие структуры могут включать одноцепочечные удлинения (с одной или обеих сторон молекулы), а также двухцепочечные удлинения.

В некоторых вариантах осуществления 3'-конец смысловой цепи и 5'-конец антисмысловой цепи соединены полинуклеотидной последовательностью, содержащей рибонуклеотиды и/или дезоксирибонуклеотиды, где полинуклеотидная последовательность необязательно включает последовательность тетрапетли. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь имеет длину 25-35 нуклеотидов.

Тетрапетля может содержать рибонуклеотиды, дезоксирибонуклеотиды, модифицированные нуклеотиды и их комбинации. Обычно тетрапетля содержит от 4 до 5 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления петля содержит последовательность, представленную как GAAA. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один нуклеотид петли (GAAA) включает модификацию нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид включает 2'-модификацию. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация представляет собой модификацию, выбранную из группы, состоящей из 2'-аминоэтила, 2'-фтора, 2'-О-метила, 2'-О-метоксиэтила, 2'-аминодизетоксиметанола, 2'-адема и 2'-дезоксид-2'-фтор-d-арабинонуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления модифицированы все нуклеотиды петли. В некоторых

вариантах осуществления G в последовательности GAAA включает 2'-ОН. В некоторых вариантах осуществления каждый из нуклеотидов в последовательности GAAA включает 2'-О-метил модификацию. В некоторых вариантах осуществления каждый из А в последовательности GAAA включает 2'-ОН, а G в последовательности GAAA включает 2'-О-метил модификацию. В предпочтительных вариантах осуществления, в некоторых вариантах осуществления, каждый из А в последовательности GAAA включает 2'-О-метоксиэтил (МОЕ) модификацию, а G в последовательности GAAA включает 2'-О-метил модификацию; или каждый из А в последовательности GAAA включает 2'-адем модификацию, а G в последовательности GAAA включает 2'-О-метил модификацию. См., например, публикацию РСТ WO 2020/206350, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством отсылки.

Иллюстративный 2'-адем-модифицированный нуклеотид показан ниже:



Термины "тупой" или "тупой конец" при использовании в настоящем документе в отношении дцРНК, означают, что на данном концевом участке дцРНК нет неспаренных нуклеотидов или аналогов нуклеотидов, т.е. нет нуклеотидного оверхенга. Один или оба конца дцРНК могут быть тупыми. Когда оба конца дцРНК тупые, говорят, что дцРНК имеет тупые концы. Для ясности, дцРНК с "тупыми концами" - это дцРНК, которая является тупой на обоих концах, т.е. не имеет нуклеотидного оверхенга на обоих концах молекулы. Чаще всего такая молекула будет двухцепочечной по всей своей длине.

Термин "антисмысловая цепь" или "направляющая цепь" относится к цепи РНКи средства, например, дцРНК, которая включает область, которая по существу комплементарна последовательности-мишени, например, мРНК НТТ.

При использовании в настоящем документе термин "область комплементарности" относится к области антисмысловой цепи, которая по существу комплементарна последовательности, например последовательности-мишени, например, нуклеотидной последовательности НТТ, как определено в настоящем документе. Если область комплементарности не полностью комплементарна последовательности-мишени, некомплементарные пары нуклеотидов могут присутствовать во внутренних или концевых областях молекулы. Как правило, наиболее допустимые некомплементарные нуклеотиды находятся в концевых областях, например, в пределах 5, 4, 3 или 2 нуклеотидов от 5'- или

3'-конца РНКи средства. В некоторых вариантах осуществления двухцепочечное РНК средство согласно изобретению включает некоплементарный нуклеотид в антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь двухцепочечного РНК средства согласно изобретению включает не более 4 некоплементарных нуклеотидов с мРНК-мишенью, например, антисмысловая цепь включает 4, 3, 2, 1 или 0 некоплементарных нуклеотидов с мРНК-мишенью. В некоторых вариантах осуществления антисмысловое двухцепочечное РНК средство согласно изобретению включает не больше 4 некоплементарных нуклеотидов со смысловой цепью, например, антисмысловая цепь включает 4, 3, 2, 1 или 0 некоплементарных нуклеотидов со смысловой цепью. В некоторых вариантах осуществления двухцепочечное РНК средство согласно изобретению включает некоплементарный нуклеотид в смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь двухцепочечного РНК средства согласно изобретению включает не больше 4 некоплементарных нуклеотидов с антисмысловой цепью, например, смысловая цепь включает 4, 3, 2, 1 или 0 некоплементарных нуклеотидов с антисмысловой цепью. В некоторых вариантах осуществления некоплементарный нуклеотид находится, например, в пределах 5, 4, 3 нуклеотидов от 3'-конца иРНК. В другом варианте осуществления некоплементарный нуклеотид присутствует, например, в 3'-концевом нуклеотиде иРНК средства. В некоторых вариантах осуществления некоплементарный нуклеотид(ы) не присутствует в затравочной области.

Таким образом, РНКи средство, описанное в настоящем документе, может содержать один или больше нуклеотидов, образующих некоплементарные пары с последовательностью-мишенью. В одном варианте осуществления РНКи средство, описанное в настоящем документе, содержит не больше 3 некоплементарных нуклеотидов (т.е. 3, 2, 1 или 0 некоплементарных нуклеотидов). В одном варианте осуществления РНКи средство, описанное в настоящем документе, содержит не больше 2 некоплементарных нуклеотидов. В одном варианте осуществления РНКи средство, описанное в настоящем документе, содержит не больше 1 некоплементарного нуклеотида. В одном варианте осуществления РНКи средство, описанное в настоящем документе, содержит 0 некоплементарных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, если антисмысловая цепь РНКи средства содержит нуклеотиды, образующие некоплементарные пары с последовательностью-мишенью, такой некоплементарный нуклеотид может быть необязательно ограничен последними 5 нуклеотидами либо от 5'-, либо от 3'-конца области комплементарности. Например, в таких вариантах осуществления, в случае РНКи средства длиной 23 нуклеотида, цепь, которая комплементарна области гена НТТ, обычно не содержит какой-либо некоплементарный нуклеотид в пределах 13 центральных нуклеотидов. Способы, описанные в настоящем документе, или способы, известные в уровне техники, можно применять для определения, обеспечивает ли РНКи средство, содержащее нуклеотид, образующий некоплементарную пару с последовательностью-мишенью, эффективное ингибирование экспрессии гена НТТ.

Рассмотрение эффективности РНКи средств с некоплементарными нуклеотидами при ингибировании экспрессии гена НТТ является важным, особенно если известно, что конкретная область комплементарности в гене НТТ имеет полиморфную вариацию последовательности в пределах популяции.

Термин "смысловая цепь" или "сопровождающая цепь" при использовании в настоящем документе относится к цепи РНКи средства, которая включает область, которая по существу комплементарна области антисмысловой цепи, в соответствии с определением данного термина в настоящем документе.

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

При использовании в настоящем документе и если не указано иное, термин "комплементарный", в случае его использования для описания первой нуклеотидной последовательности по отношению ко второй нуклеотидной последовательности, относится к способности олигонуклеотида или полинуклеотида, включающего первую нуклеотидную последовательность, гибридизоваться и образовывать дуплексную структуру при некоторых условиях с олигонуклеотидом или полинуклеотидом, включающим вторую нуклеотидную последовательность, как будет понятно специалисту в данной области.

Комплементарные последовательности в РНКи средстве, например, в дцРНК, как описано в настоящем документе, включают спаривание оснований олигонуклеотида или полинуклеотида, включающего первую нуклеотидную последовательность, с олигонуклеотидом или полинуклеотидом, включающим вторую нуклеотидную последовательность, по всей длине одной или обеих нуклеотидных последовательностей. Такие последовательности могут называться в настоящем документе "полностью комплементарными" по отношению друг к другу. Впрочем, если первая последовательность указана в настоящем документе как "по существу комплементарная" по отношению ко второй последовательности, две последовательности могут быть полностью комплементарными, или они могут образовывать одну или больше, но обычно не больше 5, 4, 3 или 2, некоплементарных пар оснований при гибридизации дуплекса до 30 пар оснований, сохраняя при этом способность к гибридизации в условиях, наиболее подходящих для их конечного применения, например, ингибирования экспрессии генов по пути RISC. Впрочем, если два олигонуклеотида предназначены для образования при гибридизации одного или больше одноцепочечных выступающих концов, то такие

выступающих концы не должны считаться некомплементарными нуклеотидами в отношении определения комплементарности. Например, дцРНК, включающая один олигонуклеотид длиной 21 нуклеотид и другой олигонуклеотид длиной 23 нуклеотида, где более длинный олигонуклеотид включает последовательность из 21 нуклеотида, полностью комплементарную более короткому олигонуклеотиду, все же может называться "полностью комплементарной" в целях, описанных в настоящем документе.

"Комплементарные" последовательности при использовании в настоящем документе также могут включать, или могут быть полностью образованы из не уотсон-криковских пар оснований или пар оснований, образованных из неприродных и модифицированных нуклеотидов, в той мере, в какой выполняются указанные выше требования в отношении их способности гибридизации. Такие не уотсон-криковские пары оснований включают, без ограничения, спаривание неоднозначных или хугстиновских G:U оснований.

Термины "комплементарный", "полностью комплементарный" и "по существу комплементарный" в настоящем документе могут использоваться в отношении совпадения оснований между смысловой цепью и антисмысловой цепью дцРНК или между антисмысловой цепью РНКи средства и последовательностью-мишенью, как будет понятно из контекста их применения.

При использовании 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 НТТ). Например, полинуклеотид комплементарен, по меньшей мере, части мРНК НТТ, если последовательность по существу комплементарна непрерывной части мРНК, кодирующей НТТ.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антисмысловые полинуклеотиды, раскрытые в настоящем документе, полностью комплементарны последовательности-мишени НТТ. В других вариантах осуществления антисмысловые полинуклеотиды, раскрытые в настоящем документе, по существу комплементарны последовательности-мишени НТТ компонента комплемента и содержат непрерывную нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 80% комплементарна по всей своей протяженности эквивалентному участку нуклеотидной последовательности любой из SEQ ID NO:1-5 или фрагменту любой из SEQ ID NO:1-5, например, комплементарна приблизительно на 85%, приблизительно на 90%, приблизительно на 91%, приблизительно на 92%, приблизительно на 93%, приблизительно на 94%, приблизительно на 95%, приблизительно на 96%, приблизительно на 97%, приблизительно на 98% или приблизительно на 99%.

В других вариантах осуществления антисмысловые полинуклеотиды, раскрытые в настоящем документе, по существу комплементарны последовательности-мишени НТТ и включают непрерывную нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере

приблизительно на 80% комплементарна по всей своей протяженности любой из нуклеотидных последовательностей смысловой цепи в любой из Таблиц 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 27-30, 32 и 33, или фрагмент любой из нуклеотидных последовательностей смысловой цепи в любой из Таблиц 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 27-30, 32 и 33, например, комплементарны приблизительно на 85%, приблизительно на 90%, приблизительно на 91%, приблизительно на 92%, приблизительно на 93%, приблизительно на 94%, приблизительно на 95%, приблизительно на 96%, приблизительно на 97%, приблизительно на 98%, приблизительно на 99% или на 100%.

В одном варианте осуществления РНКи средство согласно изобретению включает смысловую цепь, которая по существу комплементарна антисмысловому полинуклеотиду, который, в свою очередь, является таким же, как последовательность-мишень НТТ, и где полинуклеотид смысловой цепи включает непрерывную нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80% комплементарна по всей своей протяженности эквивалентному участку нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:6-10 или фрагменту любой из SEQ ID NO:6-10, например, комплементарна приблизительно на 85%, приблизительно на 90%, приблизительно на 91%, приблизительно на 92%, приблизительно на 93%, приблизительно на 94%, приблизительно на 95%, приблизительно на 96%, приблизительно на 97%, приблизительно на 98%, приблизительно на 99% или на 100%.

В некоторых вариантах осуществления иРНК согласно изобретению включает смысловую цепь, которая по существу комплементарна антисмысловому полинуклеотиду, который, в свою очередь, комплементарен последовательности-мишени НТТ, и где полинуклеотид смысловой цепи включает непрерывную нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80% комплементарна по всей своей протяженности любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи в любой из Таблиц 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 27-30, 32 и 33, или фрагмент любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи в любой из Таблиц 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 27-30, 32 и 33, например, комплементарна приблизительно на 85%, приблизительно на 90%, приблизительно на 91%, приблизительно на 92%, приблизительно на 93%, приблизительно на 94%, приблизительно на 95%, приблизительно на 96%, приблизительно на 97%, приблизительно на 98%, приблизительно на 99% или на 100%.

В одном варианте осуществления по меньшей мере частичное подавление экспрессии гена НТТ оценивают по уменьшению количества мРНК НТТ, которая может быть выделена или обнаружена в первой клетке или группе клеток, в которых транскрибируется ген НТТ, и которые были обработаны таким образом, что экспрессия гена НТТ была ингибирована, по сравнению со второй клеткой или группой клеток, по существу идентичных первой клетке или группе клеток, но которые не были подвергнуты такой обработке (контрольные клетки). Степень ингибирования может быть выражена следующим образом:

Фраза "контакт клетки с РНКи средством", таким как дцРНК, используемая в настоящем документе, включает осуществление контакта с клеткой любым возможным способом. Контакт клетки с РНКи средством включает контакт клетки *in vitro* с РНКи средством или контакт клетки *in vivo* с РНКи средством. Контакт может осуществляться непосредственно или опосредованно. Так, например, РНКи средство может быть приведено в физический контакт с клеткой лицом, выполняющим метод, или, в альтернативе, РНКи средство может быть помещен в ситуацию, которая обеспечит или вызовет его последующий контакт с клеткой.

Контакт с клеткой *in vitro* может быть осуществлен, например, путем инкубирования клетки с РНКи средством. Контакт с клеткой *in vivo* может быть осуществлен, например, путем инъекции РНКи средства в ткань или рядом с тканью, в которой расположена клетка, или путем инъекции РНКи средства в другую область, например, в центральную нервную систему (ЦНС), необязательно путем интратекальной, интравитреальной или другой инъекции, или в кровоток, или в подкожное пространство, чтобы средство затем достигало ткань, в которой расположена клетка, подлежащая контакту. Например, РНКи средство может содержать или может быть связано с лигандом, например, липофильным фрагментом или фрагментами, как описано ниже и дополнительно описано, например, в РСТ/US2019/031170, который включен в настоящий документ посредством отсылки, который направляет или иным образом стабилизирует РНКи средство в интересующем участке, например, в ЦНС. Также возможны комбинации способов контакта *in vitro* и *in vivo*. Например, клетка также может быть приведена в контакт *in vitro* с РНКи средством и затем трансплантирована субъекту.

В одном варианте осуществления контакт клетки с РНКи средством включает "введение" или "доставку РНКи средства в клетку" путем облегчения или осуществления захвата или абсорбции клеткой. Абсорбция или захват РНКи средства может проходить посредством спонтанных диффузионных или активных клеточных процессов или с помощью вспомогательных средств или устройств. Введение РНКи средства в клетку может осуществляться *in vitro* или *in vivo*. Например, при введении *in vivo* РНКи средство можно вводить путем инъекции в участок ткани или вводить системно. Введение *in vitro* в клетку включает способы, известные в уровне техники, такие как электропорация и липофекция. Дополнительные методы описаны ниже или известны в уровне техники.

Термин "липофильный" или "липофильный фрагмент" в широком смысле относится к любому соединению или химическому фрагменту, обладающему сродством к липидам. Один из путей характеристики липофильности липофильного фрагмента является коэффициент распределения между октанолом-водой,  $\log K_{ow}$ , где  $K_{ow}$  представляет собой отношение концентрации химического вещества в октанольной фазе к его концентрации в водной фазе двухфазной системы в равновесии. Коэффициент распределения в октанол-воде представляет собой лабораторно измеряемое свойство вещества. Однако его также

можно предсказывать, используя коэффициенты, относящиеся к структурным компонентам химического вещества, которые вычисляются при использовании неэмпирических или эмпирических методов (см., например, публикацию Tetko et al., J. Chem. Inf. Comput. Sci. 41:1407-21 (2001), которая полностью включена в настоящий документ посредством отсылки). Он обеспечивает термодинамическую величину тенденции вещества предпочитать неводную или масляную среду, а не воду (т.е. его гидрофильный/липофильный баланс). В принципе, химическое вещество является липофильным по своей природе, если его  $\log K_{ow}$  выше 0. Как правило, липофильная молекула имеет  $\log K_{ow}$  больше 1, больше 1,5, больше 2, больше 3, больше 4, больше 5 или больше 10. Например, теоретическое значение  $\log K_{ow}$  для 6-аминогексанола составляет приблизительно 0,7. При использовании такого же метода теоретическое значение  $\log K_{ow}$  холестерил-N-(гексан-6-ол)карбамата составляет 10,7.

Липофильность молекулы может изменяться в зависимости от функциональной группы, которую она несет. Например, добавление гидроксильной группы или аминогруппы на конец липофильной молекулы может увеличить или уменьшить значение коэффициента распределения (например,  $\log K_{ow}$ ) липофильной молекулы.

В альтернативе гидрофобность двухцепочечного РНКи средства, конъюгированного с одним или больше липофильными фрагментами, можно измерять по его характеристикам связывания с белком. Например, в некоторых вариантах осуществления можно определить, что несвязанная фракция в анализе связывания с белками плазмы двухцепочечного РНКи средства положительно коррелирует с относительной гидрофобностью двухцепочечного РНКи средства, которая затем может положительно коррелировать с сайленсирующей активностью двухцепочечного РНКи средства.

В одном варианте осуществления определенный анализ связывания с белками плазмы представляет собой анализ сдвига электрофоретической подвижности (EMSA) с использованием белка сывороточного альбумина человека. Примерный протокол этого анализа связывания подробно проиллюстрирован, например, в PCT/US2019/031170. Гидрофобность двухцепочечного РНКи средства, измеренная по фракции несвязанной миРНК в анализе связывания, превышает 0,15, превышает 0,2, превышает 0,25, превышает 0,3, превышает 0,35, превышает 0,4, превышает 0,45 или превышает 0,5 для опосредованной доставки миРНК *in vivo*.

Таким образом, конъюгирование липофильных фрагментов с внутренним положением(ями) двухцепочечного РНКи средства обеспечивает оптимальную гидрофобность для опосредованной доставки миРНК *in vivo*.

Термин "липидная наночастица" или "ЛНЧ" представляет собой везикулу, включающую липидный слой, инкапсулирующий фармацевтически активную молекулу, такую как молекула нуклеиновой кислоты, например, РНКи средство или плаزمид, с которой транскрибируется РНКи средство. ЛНЧ 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 отсылки.



При использовании в настоящем документе термин "субъект" представляет собой животное, такое как млекопитающее, включая примата (например, человека, не относящегося к человеку примата, например, обезьяну и шимпанзе) или непримата (например, крысу или мышь). В предпочтительном варианте осуществления субъектом является человек, такой как человек, который подвергается лечению или оценке на предмет заболевания, нарушения или состояния, при котором может быть эффективным снижение экспрессии НТТ; человек, подверженный риску развития заболевания, нарушения или состояния, при котором может быть эффективным снижение экспрессии НТТ; человек, имеющий заболевание, нарушение или состояние, при котором может быть эффективным снижение экспрессии НТТ; или человек, проходящий лечение заболевания, нарушения или состояния, при котором может быть эффективным снижение экспрессии НТТ, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления субъектом является женщина. В других вариантах осуществления субъектом является мужчина. В одном варианте осуществления субъектом является взрослый субъект. В одном варианте осуществления субъектом является субъект педиатрического профиля. В другом варианте осуществления субъектом является несовершеннолетний субъект, то есть субъект, не достигший возраста 20 лет.

При использовании в настоящем документе термин "лечение" относится к полезному или требуемому результату, включающему, без ограничения, облегчение или улучшение одного или больше признаков или симптомов, связанных с экспрессией гена НТТ или продукцией белка НТТ, например, НТТ-ассоциированных заболеваний, например, болезни Хантингтона. "Лечение" также может означать увеличение выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью в отсутствие лечения.

Термин "более низкий" в контексте уровня НТТ у субъекта или маркера или симптома заболевания относится к статистически значимому снижению такого уровня. Снижение может составлять, например, по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах осуществления снижение маркера заболевания, например уровня экспрессии белка или гена, составляет по меньшей мере 50%. "Более низкий" в контексте уровня НТТ у субъекта предпочтительно ниже уровня, принятого за диапазон нормальных значений для лица, не имеющего такого нарушения. В некоторых вариантах осуществления "более низкий" представляет собой уменьшение различия между уровнем маркера или симптома у субъекта, страдающего заболеванием, и уровнем, приемлемым в диапазоне нормальных значений для лица, например, уровнем снижения массы тела между лицом с ожирением и лицом с весом, находящимся в границах диапазона нормальных значений.

При использовании в настоящем документе термин "профилактика" или "предупреждение", в случае использования в отношении заболевания, нарушения или состояния, при котором может быть эффективным снижение экспрессии гена НТТ или продукции белка НТТ, относится к снижению вероятности развития у субъекта симптома,

связанного с таким заболеванием, нарушением или состоянием, например, симптома НТТ-ассоциированного заболевания. Отсутствие развития заболевания, нарушения или состояния или уменьшение развития симптома, связанного с таким заболеванием, нарушением или состоянием (например, по меньшей мере приблизительно на 10% по клинически принятой шкале для такого заболевания или нарушения), или проявление отсроченных симптомов (например, отсроченных на дни, недели, месяцы или годы) считается эффективной профилактикой.

При использовании в настоящем документе термин "НТТ-ассоциированное заболевание" или "НТТ-ассоциированное нарушение" следует понимать как любое заболевание или нарушение, при котором может быть эффективным снижение экспрессии и/или активности НТТ. Иллюстративные НТТ-ассоциированные заболевания включают болезнь Хантингтона.

"Болезнь Хантингтона", также известная как БХ, хорея Хантингтона, большая хорея, хроническая прогрессирующая хорея и наследственная хорея, представляет собой аутосомно-доминантное генетическое заболевание, характеризующееся хореоформными движениями и прогрессирующим ухудшением интеллекта, обычно начинающееся в среднем возрасте (от 35 до 50 лет). Болезнь в равной степени поражает представителей обоих полов. Хвостатое ядро атрофируется, популяция мелких клеток дегенерирует, а уровни нейротрансмиттеров, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и субстанции Р, снижаются. Эта дегенерация приводит к появлению характерных "желудочков в форме вагонетки", наблюдаемых на КТ.

Симптомы и признаки БХ развиваются незаметно. Наиболее явными симптомами БХ являются аномальные движения тела, называемые хореей, и нарушение координации, но заболевание также влияет на ряд умственных способностей и некоторые аспекты личности. Эти физические симптомы обычно становятся заметными после сорока лет, но могут возникнуть в любом возрасте. Если возраст манифестации меньше 20 лет, то заболевание известно как ювенильная БХ.

Деменция или психические расстройства, начиная от апатии и раздражительности и заканчивая ярко выраженным биполярным или шизофрениформным расстройством, могут предшествовать двигательному нарушению или могут развиваться во время его течения. Первым поведенческим проявлением может быть ангедония или асоциальное поведение. Моторные проявления включают прерывистые движения конечностей, ритмичную походку, моторную имперсистенцию (неспособность поддерживать двигательное действие, например, высовывание языка), лицеую гиперкинезию, атаксию и дистонию.

БХ вызвана удлинением тринуклеотидных повторов в гене Хантингтина (НТТ) и является одним из нескольких заболеваний, связанных с полиглутаминовыми повторами (или поли(Q) трактом). Это приводит к образованию удлиненной формы мутантного белка хантингтина (mHtt), который вызывает гибель клеток в определенных областях мозга.

"Терапевтически эффективное количество" при использовании в настоящем документе, включает количество РНКи средства, которое при введении субъекту,

имеющему НТТ-ассоциированное заболевание, является достаточным для эффективного лечения заболевания (например, за счет уменьшения, улучшения или сохранения существующего заболевания или одного или более симптомов заболевания). "Терапевтически эффективное количество" может изменяться в зависимости от РНКи средства, способа введения средства, заболевания и его тяжести, а также анамнеза, возраста, веса, семейного анамнеза, генетического состава, типов предшествующего или сопутствующего лечения, если таковые присутствуют, и других индивидуальных особенностей субъекта, подлежащего лечению.

"Профилактически эффективное количество" при использовании в настоящем документе включает количество РНКи средства, которое при введении субъекту, имеющему НТТ-ассоциированное нарушение, является достаточным для предотвращения или облегчения заболевания или одного или более симптомов заболевания. Облегчение заболевания включает замедление течения заболевания или уменьшение тяжести развивающегося впоследствии заболевания. "Профилактически эффективное количество" может изменяться в зависимости от РНКи средства, способа введения средства, степени риска заболевания и анамнеза, возраста, веса, семейного анамнеза, генетического состава, типов предшествующего или сопутствующего лечения, если таковые присутствуют, и других индивидуальных особенностей пациента, подлежащего лечению.

"Терапевтически эффективное количество" или "профилактически эффективное количество" также включает количество РНКи средства, которое оказывает некоторый желаемый местный или системный эффект при разумном соотношении пользы/рисков, применимом к любому лечению. РНКи средство, применяемое в способах согласно настоящему изобретению, могут вводить в количестве, достаточном для получения разумного соотношения пользы/рисков, применимого к такому лечению.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций или лекарственных форм, которые, в рамках обоснованной клинической оценки, подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соответствующих разумному соотношению пользы/рисков.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель" при использовании в настоящем документе означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, технологическую добавку (например, смазывающее вещество, тальк, стеарат магния, кальция или цинка, или стеариновую кислоту) 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 "приемлемым" в том смысле, что он должен быть совместимым с другими ингредиентами состава и не токсичным для субъекта, подвергаемого лечению. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей,

включают: (1) сахара, такие как лактозу, глюкозу и сахарозу; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу и ацетат целлюлозы; (4) порошок трагаканта; (5) солод; (6) желатин; (7) смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воск для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический раствор хлорида натрия; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) pH-буферные растворы; (21) сложные полиэфиры, поликарбонаты или полиангидриды; (22) наполнители, такие как полипептиды и аминокислоты; (23) компонент сыворотки, такой как сывороточный альбумин, ЛПВП и ЛПНП; и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Термин "образец" при использовании в настоящем документе включает набор подобных жидкостей, клеток или тканей, выделенных у субъекта, а также жидкостей, клеток или тканей, присутствующих у субъекта. Примеры биологических жидкостей включают кровь, сыворотку и серозные жидкости, плазму, спинномозговую жидкость, глазные жидкости, лимфу, мочу, слюну и т.п. Образцы тканей могут включать образцы тканей, органов или локализованных областей. Например, образцы могут быть получены из определенных органов, частей органов или жидкостей или клеток внутри этих органов. В некоторых вариантах осуществления образцы могут быть получены из головного мозга (например, всего головного мозга или некоторых сегментов головного мозга, например полосатого тела, или некоторых типов клеток головного мозга, таких как, например, нейроны и глиальные клетки (астроциты, олигодендроциты, микроглиальные клетки)). В некоторых вариантах осуществления "образец, полученный у субъекта" относится к крови, забранной у субъекта, или плазме или сыворотке крови, полученных из нее. В других вариантах осуществления "образец, полученный у субъекта" относится к ткани головного мозга (или ее субкомпонентам) или ткани сетчатки (или ее субкомпонентам), полученной у субъекта.

## **II. РНКи средства согласно изобретению**

В настоящем документе описаны РНКи средства, которые ингибируют экспрессию гена НТТ. В одном варианте осуществления РНКи средство включает молекулы двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии гена НТТ в клетке, такой как клетка субъекта, например млекопитающего, такого как человек, имеющий НТТ-ассоциированное заболевание, например, болезнь Хантингтона. ДцРНК включает антисмысловую цепь, содержащую область комплементарности, которая комплементарна по меньшей мере части мРНК, образующейся при экспрессии гена НТТ.

Область комплементарности имеет длину приблизительно 15-30 нуклеотидов или меньше. При контакте с клеткой, экспрессирующей ген НТТ, РНКи средство ингибирует экспрессию гена НТТ (например, человеческого гена, гена примата, гена не примата) по меньшей мере на 50%, как определено, например, при анализе с помощью ПЦР или метода на основе разветвленной ДНК (рДНК), или метода на основе белка, такого как иммунофлуоресцентный анализ с использованием, например, методик Вестерн-блоттинга или проточной цитометрии. В одном случае уровень нокдауна определяют в клетках Cos7 при использовании метода анализа Dual-Luciferase assay.

ДцРНК включает две цепи РНК, которые комплементарны 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, а обычно полностью комплементарна, последовательности-мишени. Последовательность-мишень может быть получена на основе последовательности мРНК, образующейся во время экспрессии гена НТТ. Другая цепь (смысловая цепь) включает область, комплементарную антисмысловой цепи, в результате чего две цепи гибридизуются и образуют дуплексную структуру при объединении в подходящих условиях. Как описано в других разделах настоящего документа, и как известно в уровне техники, комплементарные последовательности дцРНК также могут содержаться в виде самокомплементарных областей одной молекулы нуклеиновой кислоты, а не в виде отдельных олигонуклеотидов.

Как правило, дуплексная структура имеет длину 15-30 пар оснований, например, длину 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 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 пары оснований. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления дуплексная структура имеет длину 18-25 пар оснований, например, длину 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-25, 20-24, 20-23, 20-22, 20-21, 21-25, 21-24, 21-23, 21-22, 22-25, 22-24, 22-23, 23-25, 23-24 или 24-25 пар оснований, например, длину 19-21 пару оснований. Диапазоны и длины, промежуточные по отношению к указанным выше диапазонам и длинам, также рассматриваются как часть изобретения.

Аналогичным образом, область комплементарности с последовательностью-мишенью имеет длину 15-30 нуклеотидов, например, длину 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 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, например, длину 19-23 нуклеотида или 21-23 нуклеотида. Диапазоны и длины, промежуточные по отношению к указанным выше диапазонам и длинам, также рассматриваются как часть

изобретения.

В некоторых вариантах осуществления дуплексная структура имеет длину 19-30 пар оснований. Аналогичным образом, область комплементарности с последовательностью-мишенью имеет длину 19-30 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления дцРНК имеет длину 15-23 нуклеотидов, длину 19-23 нуклеотидов или длину 25-30 нуклеотидов. В целом дцРНК имеет достаточную длину, чтобы она могла служить субстратом для фермента Dicer. Например, из уровня техники известно, что дцРНК с длиной больше чем приблизительно 21-23 нуклеотида могут служить в качестве субстратов для Dicer. Для среднего специалиста также будет очевидным, что область РНК, служащая мишенью при расщеплении, чаще всего будет частью более крупной молекулы РНК, часто молекулы мРНК. В соответствующих случаях "часть" мРНК-мишени является непрерывной последовательностью мРНК-мишени достаточной длины, чтобы она могла быть субстратом для РНКи-направленного расщепления (т.е. расщепления по пути RISC).

Специалисту в данной области также будет известно, что дуплексная область является основной функциональной частью дцРНК, например, дуплексная область приблизительно из 15-36 пар оснований, например, из 15-36, 15-35, 15-34, 15-33, 15-32, 15-31, 15-30, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 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, например, 19-21 пары оснований. Таким образом, в одном варианте осуществления, в той степени, в какой он процессируется в виде функционального дуплекса, например, из 15-30 пар оснований, который направлен на требуемую РНК для расщепления, молекула РНК или комплекс молекул РНК, имеющих дуплексную область больше чем из 30 пар оснований, представляет собой дцРНК. Таким образом, для среднего специалиста в данной области будет очевидным, что в одном варианте осуществления миРНК представляет собой дцРНК. В другом варианте осуществления дцРНК является неприродной миРНК. В другом варианте осуществления РНКи средство, пригодное для направленного воздействия на экспрессию НТТ, не образуется в клетке-мишени при расщеплении более крупной дцРНК.

ДцРНК, как описано в настоящем документе, может дополнительно включать один или больше одноцепочечных нуклеотидных оверхенгов, например, 1, 2, 3 или 4 нуклеотида. Нуклеотидный оверхенг может включать или состоять из аналога нуклеотида/нуклеозида, включая дезоксинуклеотид/нуклеозид. Оверхенг(и) может быть на смысловой цепи, антисмысловой цепи или их любой комбинации. Кроме того, нуклеотид(ы) оверхенга может находиться на 5'-конце, 3'-конце или на обоих концах антисмысловой или смысловой цепи дцРНК.

ДцРНК может быть синтезирована с помощью стандартных методов, известных в уровне техники. Двухцепочечные РНКи соединения согласно изобретению могут быть

получены с использованием двухстадийной методики. Сначала отдельно получают индивидуальные цепи двухцепочечной молекулы РНК. Затем цепи-компоненты отжигаются. Индивидуальные цепи мРНК соединения могут быть получены с применением жидкофазного и/или твердофазного органического синтеза. Преимущество органического синтеза состоит в том, что олигонуклеотидные цепи, содержащие неприродные или модифицированные нуклеотиды, могут быть легко получены. Аналогичным образом, одноцепочечные олигонуклеотиды согласно изобретению могут быть получены с применением жидкофазного и/или твердофазного органического синтеза.

В одном аспекте дцРНК согласно изобретению включает по меньшей мере две нуклеотидные последовательности, смысловую последовательность и антисмысловую последовательность. Последовательность смысловой цепи для НТТ может быть выбрана из группы последовательностей, представленных в любой из Таблиц 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 24, 25., 27-30, 32 и 33, и соответствующая нуклеотидная последовательность антисмысловой цепи смысловой цепи может быть выбрана из группы последовательностей в любой из Таблиц 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 27-30, 32 и 33. В этом аспекте одна из двух последовательностей комплементарна другой из двух последовательностей, причем одна из последовательностей по существу комплементарна последовательности мРНК, образующейся при экспрессии гена НТТ. Таким образом, в этом аспекте дцРНК будет включать два олигонуклеотида, где один олигонуклеотид описан как смысловая цепь (сопровождающая цепь) в любой из Таблиц 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15., 17, 18, 20, 21, 24, 25, 27-30, 32 и 33, а второй олигонуклеотид описан как соответствующая антисмысловая цепь (направляющая цепь) смысловой цепи в любой из Таблиц 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 27-30, 32 и 33.

В одном варианте осуществления по существу комплементарные последовательности дцРНК содержатся в отдельных олигонуклеотидах. В другом варианте осуществления по существу комплементарные последовательности дцРНК содержатся в одном олигонуклеотиде.

Следует понимать, что хотя последовательности в Таблицах 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 27-30, 32 и 33 описаны как модифицированные или конъюгированные последовательности, РНК в РНКи средство согласно изобретению, например дцРНК согласно изобретению, может включать любую из последовательностей, представленных в любой из Таблиц 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 27-30, 32 и 33, которая является немодифицированной, неконъюгированной или модифицирована или конъюгирована иначе, чем описано в них. Например, хотя смысловые цепи средств согласно изобретению, показанные в Таблицах 3, 9, 12, 15, 17, 27, 29 и 32, конъюгированы с лигандом GalNAc, такие средства могут быть конъюгированы с молекулой, которая направляет доставку в ЦНС, например, лигандом C16, как описано в настоящем документе. Липофильный лиганд может быть включен в любое из положений, предусмотренных в настоящей заявке.

Специалисту в данной области техники хорошо известно, что дцРНК, имеющие

дуплексную структуру примерно из 20-23 пар оснований, например 21 пары оснований, объявлены особенно эффективными в индукции РНК-интерференции (Elbashir et al., (2001) EMBO J., 20:6877-6888). Однако другие исследователи обнаружили, что эффективными также могут быть более короткие или более длинные дуплексные структуры РНК (Chu and Rana (2007) RNA 14:1714-1719; Kim et al. (2005) Nat Biotech 23:222-226). В вариантах осуществления, описанных выше, в силу природы олигонуклеотидных последовательностей, представленных в настоящем документе, дцРНК, описанные в настоящем документе, могут включать по меньшей мере одну цепь длиной не меньше 21 нуклеотида. Можно разумно ожидать, что более короткие дуплексы, за исключением нескольких нуклеотидов на одном или обоих концах, могут быть такими же эффективными по сравнению с описанными выше дцРНК. Следовательно, дцРНК, имеющие последовательность по меньшей мере из 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше последовательных нуклеотидов, которые происходят из одной из последовательностей, представленных в настоящем документе, и различающиеся по своей способности ингибировать экспрессию гена НТТ не больше чем на 10, 15, 20, 25 или 30% ингибирования от дцРНК, содержащей полную последовательность, с использованием *in vitro* анализа с Cos7 и концентрацией 10 нМ РНК средства и ПЦР-анализа, как представлено в приведенных ниже примерах, считаются включенными в объем настоящего изобретения.

Кроме того, РНК, описанные в настоящем документе, идентифицируют сайт(ы) в транскрипте НТТ, который чувствителен к RISC-опосредованному расщеплению. Таким образом, в настоящем изобретении дополнительно представлены РНКи средства, направленные на такой сайт(ы). При использовании в настоящем документе, говорят, что РНКи средство направлено на конкретный сайт транскрипта РНК, если РНКи средство вызывает расщепление транскрипта в любом положении этого конкретного сайта. Такое РНКи средство обычно включает по меньшей мере приблизительно 15 последовательных нуклеотидов, предпочтительно по меньшей мере 19 нуклеотидов, из одной из последовательностей, представленных в настоящем документе, соединенных с дополнительными нуклеотидными последовательностями, взятыми из области, смежной с выбранной последовательностью в гене НТТ.

### **III. Модифицированные РНКи средства согласно изобретению**

В одном варианте осуществления РНК РНКи средства согласно изобретению, например дцРНК, является немодифицированной и не включает, например, химических модификаций или конъюгирования, известных в данной области и описанных в настоящем документе. В предпочтительных вариантах осуществления РНК РНКи средства согласно изобретению, например дцРНК, химически модифицирована для улучшения стабильности или других полезных характеристик. В некоторых вариантах осуществления изобретения по существу все нуклеотиды РНКи средства согласно изобретению модифицированы. В других вариантах осуществления настоящего изобретения все нуклеотиды РНКи средства согласно изобретению модифицированы. РНКи средства согласно изобретению, в которых "по существу все нуклеотиды модифицированы", модифицированы в значительной



степени, но не полностью, и могут включать не больше 5, 4, 3, 2 или немодифицированные нуклеотиды. В других вариантах осуществления настоящего изобретения РНКи средства согласно изобретению могут включать не больше 5, 4, 3, 2 или 1 модифицированного нуклеотида.

Нуклеиновые кислоты, представленные в описании, могут быть синтезированы или модифицированы способами, хорошо известными в данной области, такими как описанные в справочнике "Current protocols in Nuclear acid chemistry", Beaucage, S.L. et al. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA, который настоящим включен в настоящее описание посредством отсылки. Модификации включают, например, концевые модификации, например, модификации 5'-конца (фосфорилирование, конъюгирование, инвертированные связи) или модификации 3'-конца (конъюгирование, ДНК нуклеотиды, инвертированные связи и т.д.); модификации оснований, например, замену стабилизирующими основаниями, дестабилизирующими основаниями или основаниями, которые образуют пары с расширенным набором партнеров, удаление оснований (абазические нуклеотиды) или конъюгированные основания; модификации сахара (например, в 2'-положении или 4'-положении) или замену сахара; или модификации скелета, включая модификацию или замену фосфодиефирных связей. Конкретные примеры РНКи средств, применимые в вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, включают, без ограничения перечисленными, РНК, содержащие модифицированные скелеты или не содержащие природных межнуклеозидных связей. РНК с модифицированным скелетом включают, помимо прочего, такие РНК, которые не имеют атома фосфора в скелете. В рамках настоящего описания, и как иногда описывается в уровне техники, модифицированные РНК, которые не содержат атом фосфора в межнуклеозидном скелете, также могут считаться олигонуклеозидами. В некоторых вариантах осуществления модифицированное РНКи средство будет иметь атом фосфора в своем межнуклеозидном скелете.

Модифицированные скелеты РНК включают, например, фосфоротиоаты, хиральные фосфоротиоаты, фосфородитиоаты, фосфотриэфиры, аминокилфосфотриэфиры, метил- и другие алкилфосфонаты, включая 3'-алкиленфосфонаты и хиральные фосфонаты, фосфинаты, фосфорамидаты, включая 3'-аминофосфорамидат и аминокилфосфорамидаты, тионофосфорамидаты, тионоалкилфосфонаты, тионоалкилфосфотриэфиры и боранофосфаты, имеющие обычные 3'-5' связи, их аналоги с 2'-5' связями, а также соединения с обратной полярностью, в которых соседние пары нуклеозидных остатков связаны 3'-5'→5'-3' или 2'-5'→5'-2'. Также включены различные соли, смешанные соли и формы свободных кислот. В некоторых вариантах осуществления изобретения дцРНК средства согласно изобретению находятся в форме свободной кислоты. В других вариантах осуществления изобретения дцРНК средства согласно изобретению присутствуют в форме соли. В одном варианте осуществления дцРНК средства согласно изобретению присутствуют в форме натриевой соли. В некоторых вариантах осуществления, когда дцРНК средства согласно изобретению присутствуют в форме натриевой соли, ионы натрия присутствуют в средстве в качестве противоионов по

существу для всех фосфодиэфирных и/или фосфоротиотатных групп, присутствующих в средстве. Средства, в которых практически все фосфодиэфирные и/или фосфоротиотатные связи имеют противоион натрия, включают не больше 5, 4, 3, 2 или 1 фосфодиэфирной и/или фосфоротиотатной связи без противоиона натрия. В некоторых вариантах осуществления, когда дцРНК средства согласно изобретению присутствуют в форме натриевой соли, ионы натрия присутствуют в средстве в качестве противоионов для всех фосфодиэфирных и/или фосфоротиотатных групп, присутствующих в средстве.

Репрезентативные патенты США, в которых описано получение вышеуказанных фосфоросодержащих соединений, включают, без ограничения перечисленным, 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 отсылки.

Модифицированные скелеты РНК, которые не содержат атом фосфора, имеют скелеты, которые образованы короткоцепочечными алкильными или циклоалкильными межнуклеозидными связями, смешанными гетероатомами и алкильными или циклоалкильными межнуклеозидными связями, или одной или больше короткоцепочечными гетероатомными или гетероциклическими межнуклеозидными связями. К ним относятся такие, которые имеют морфолиновые связи (частично образованные из сахарной части нуклеозида); силоксановые скелеты; сульфидные, сульфоксидные и сульфоновые скелеты; формацетильные и тиоформацетильные скелеты; метиленаформацетильные и тиоформацетильные скелеты; алкенсодержащие скелеты; сульфаматные скелеты; метилениминовые и метиленигидразиновые скелеты; сульфонатные и сульфаниламидные скелеты; амидные скелеты; и другие, содержащие смешанные N, O, S и  $\text{CH}_2$  компоненты.

Репрезентативные патенты США, в которых описано получение вышеуказанных олигонуклеозидов, включают, без ограничения перечисленными, 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 отсылки.

В других вариантах осуществления предусмотрены подходящие миметики РНК для применения в РНКи средствах, в которых и сахар, и межнуклеозидная связь, то есть скелет, нуклеотидных звеньев заменены новыми группами. Исходные звенья сохраняют для гибридизации с соответствующим целевым соединением нуклеиновой кислоты. Одно такое

олигомерное соединение, миметик РНК, которое, как было показано, обладает превосходными свойствами гибридизации, называется пептидо-нуклеиновой кислотой (ПНК). В соединениях ПНК сахарный скелет РНК заменен амидсодержащим скелетом, в частности, аминоэтилглициновым скелетом. Нуклеиновые основания сохранены и связаны напрямую или не напрямую с атомами азота амидной части скелета. Репрезентативные патенты США, в которых описано получение соединений ПНК, включают, без ограничения, патенты США 5,539,082; 5,714,331 и 5,719,262, полное содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством отсылки. Дополнительные соединения ПНК, подходящие для применения в РНКи средствах согласно изобретению, описаны, например, в Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497-1500.

Некоторые варианты осуществления, представленные в описании, включают РНК с фосфоротиоатными скелетами и олигонуклеозиды с гетероатомными скелетами и, в частности,  $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-O-CH}_2-$  [известные как метиленовый (метилимино) или MMI скелет],  $-\text{CH}_2\text{-O-N(CH}_3\text{)-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-N(CH}_3\text{)-CH}_2-$  и  $-\text{N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2-$  [где нативная фосфодиэфирная цепь представлена как  $-\text{O-P-O-CH}_2-$ ] в указанном выше патенте США 5,489,677, и амидные скелеты в указанном выше патенте США 5,602,240. В некоторых вариантах осуществления РНК, представленные в настоящем документе, имеют структуры морфолинового скелета, как указано выше в US 5,034,506.

Модифицированные РНК также могут содержать один или больше замещенных остатков сахара. РНКи средства, например дцРНК, представленные в настоящем документе, могут включать одно из следующего 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 замещенным или незамещенным  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  алкилом или  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  алкенилом и алкинилом. Примеры подходящих модификаций включают  $\text{O}[(\text{CH}_2)_n\text{O}]_m\text{CH}_3$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{ONH}_2$  и  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{ON}[(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3]_2$ , где n и m равны от 1 до приблизительно 10. В других вариантах осуществления дцРНК включают одно из следующего в 2'-положении:  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  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<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, гетероциклоалкил, гетероциклоалкарил, аминоалкиламино, полиалкиламино, замещенный силлил, РНК-расщепляющую группу, репортерную группу, интеркалятор, группу для улучшения фармакокинетических свойств РНКи средства или группу для улучшения фармакодинамических свойств РНКи средства, а также другие заместители, обладающие аналогичными свойствами. В некоторых вариантах осуществления модификация включает 2'-метоксиэтокси ( $2'\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , также известную как 2'-O-(2-метоксиэтил) или 2'-МОЕ) (Martin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78:486-504), то есть алкокси-алкоксигруппу. Другой иллюстративной модификацией является 2'-диметиламинооксиэтокси, т.е. группа  $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{ON}(\text{CH}_3)_2$ , также известная как 2'-DMAOE, как описано в приведенных ниже примерах, и 2'-диметиламиноэтоксиэтокси (также известная в уровне техники как 2'-O-диметиламиноэтоксиэтил или 2'-DMAEEOE), т.е.  $2'\text{-O-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2)_2$ . Дополнительные иллюстративные модификации включают: 5'-

Me-2'-F нуклеотиды, 5'-Me-2'-OMe нуклеотиды, 5'-Me-2'-дезоксинуклеотиды (как R-, так и S-изомеры 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>), 2'-О-гексадецил и 2'-фтор (2'-F). Аналогичные модификации также могут быть сделаны в других положениях на РНК РНКи средства, в частности в 3'-положении сахара на 3'-концевом нуклеотиде или в 2'-5' связанных двухцепочечных РНК и в 5'-положении 5'-концевого нуклеотида. РНКи средства также могут содержать миметики сахара, такие как циклобутильные группы, вместо пентофуранозилового сахара. Репрезентативные патенты США, в которых рассказывается о получении таких структур модифицированного сахара, включают, без ограничения перечисленными, 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 принадлежат настоящему заявителю. Полное содержание каждого из вышеуказанных патентов включено в настоящий документ посредством отсылки.

РНКи средство согласно изобретению также может включать модификации или замены нуклеиновых оснований (часто называемых в данной области просто "основаниями"). При использовании в настоящем документе "немодифицированные" или "природные" нуклеиновые основания включают пуриновые основания аденин (A) и гуанин (G) и пиримидиновые основания тимин (T), цитозин (C) и урацил (U). Модифицированные нуклеиновые основания включают другие синтетические и природные нуклеиновые основания, такие как 5-метилцитозин (5-me-C), 5-гидроксиметилцитозин, ксантин, гипоксантин, 2-аминоаденин, 6-метил- и другие алкилпроизводные аденина и гуанина, 2-пропил- и другие алкилпроизводные аденина и гуанина, 2-тиоурацил, 2-тиотимин и 2-тиоцитозин, 5-галоген-урацил и цитозин, 5-пропинилурацил и цитозин, 6-азо-урацил, цитозин и тимин, 5-урацил (псевдоурацил), 4-тиоурацил, 8-галоген, 8-амино, 8-тиол, 8-тиоалкил, 8-гидрокси 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 нуклеиновые основания включают основания, раскрытые в патенте США 3,687,808, основания, раскрытые в *Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine*, Herdewijn, P. ed. Wiley-ВЧ, 2008; основания, раскрытые в *The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering*, страницы 858-859, Kroschwitz, J.L, ed. John Wiley & Sons, 1990, основания, раскрытые в Englisch et al., (1991) *Angewandte Chemie, International Edition*, 30:613, и раскрытые в Sanghvi, YS., Chapter 15, *dsRNA Research and Applications*, страницы 289-302, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993. Некоторые из этих нуклеиновых оснований особенно полезны для повышения аффинности связывания олигомерных соединений, представленных в изобретении. К ним относятся 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-метилцитозинном повышают стабильность дуплекса нуклеиновых кислот на 0,6-1,2°C (Sanghvi, Y.S., Crooke, S.T. и Lebleu, B., Eds., dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278) и являются примерами замен оснований, особенно в комбинации с 2'-О-метоксиэтильными модификациями остатков сахара.

Репрезентативные патенты США, в которых описано получение некоторых из указанных выше модифицированных нуклеиновых оснований, а также других модифицированных нуклеиновых оснований, включают, без ограничения перечисленными, указанные 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 отсылки.

РНКи средство согласно изобретению также может быть модифицировано для включения одной или больше замкнутых нуклеиновых кислот (ЗНК). Замкнутая нуклеиновая кислота представляет собой нуклеотид, содержащий модифицированный остаток рибозы, который включает дополнительный мостик, соединяющий 2'- и 4'-атомы углерода. Такая структура эффективно "запирает" рибозу в 3'-эндо структурной конформации. Было показано, что добавление замкнутых нуклеиновых кислот в миРНК повышает стабильность миРНК в сыворотке и снижает нецелевые эффекты (Elmen, J. et al., (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447; Mook OR et al., (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843, Grunweller A. et al., (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193).

РНКи средство согласно изобретению также может быть модифицировано для включения одного или больше остатков бициклического сахара. "Бициклический сахар" представляет собой фуранозильное кольцо, модифицированное мостиковым соединением двух атомов. "Бициклический нуклеозид" ("BNA") представляет собой нуклеозид, содержащий остаток сахара, включающий мостик, соединяющий два атома углерода сахарного кольца с образованием бициклической кольцевой системы. В некоторых вариантах осуществления мостик соединяет 4'-углерод и 2'-углерод кольца сахара. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления средство согласно изобретению может включать одну или больше замкнутых нуклеиновых кислот (ЗНК). Замкнутая нуклеиновая кислота представляет собой нуклеотид, содержащий модифицированный остаток рибозы, который содержит дополнительный мостик, соединяющий 2'- и 4'-атомы углерода. Другими словами, ЗНК представляет собой нуклеотид, содержащий фрагмент бициклического сахара, содержащий мостик 4'-CH<sub>2</sub>-O-2'. Такая структура эффективно "запирает" рибозу в 3'-эндо структурной конформации. Было показано, что добавление замкнутых нуклеиновых кислот в миРНК повышает стабильность миРНК в сыворотке и снижает нецелевые эффекты (Elmen, J. et al., (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447; Mook OR et al., (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843, Grunweller A. et al., (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193). Примеры бициклических нуклеозидов для применения в полинуклеотидах согласно

изобретению включают, без ограничения, нуклеозиды, содержащие мостик между 4'- и 2'-атомами рибозильного кольца. В некоторых вариантах осуществления антисмысловые полинуклеотидные средства согласно изобретению включают один или больше бициклических нуклеозидов, содержащих 4'→2' мостик. Примеры таких бициклических нуклеозидов с 4'→2' мостиком включают, без ограничения перечисленными, 4'-(CH<sub>2</sub>)-O-2' (ЗНК); 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 называемые "затрудненные этилом" или "сEt") и 4'-CH(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)-O-2' (а также его аналоги; см., например, патент США 7,399,845); 4'-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)-O-2' (а также его аналоги; см., например, патент США 8,278,283); 4'-CH<sub>2</sub>-N(OCH<sub>3</sub>)-2' (а также его аналоги; см., например, патент США 8,278,425); 4'-CH<sub>2</sub>-O-N(CH<sub>3</sub>)-2' (см., например, патентную публикацию 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' (а также его аналоги; см., например, патент США 8,278,426). Полное содержание каждого из вышеуказанных источников включено в настоящий документ посредством отсылки.

Дополнительные репрезентативные патенты США и патентные публикации США, в которых описано получение замкнутых нуклеотидов нуклеиновых кислот, включают, без ограничения перечисленными, следующее: 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 настоящим включено в настоящий документ посредством отсылки.

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

РНКи средство согласно изобретению также может быть модифицировано путем включения одного или больше затрудненных этилнуклеотидов. При использовании в настоящем документе термин "затрудненный этилнуклеотид" или "сEt" представляет собой замкнутую нуклеиновую кислоту, включающую остаток бициклического сахара, включающий мостик 4'-CH(CH<sub>3</sub>)-O-2'. В одном варианте осуществления затрудненный этилнуклеотид находится в S-конформации, именуемой в настоящем документе "S-сEt".

РНКи средство согласно изобретению также может включать один или больше "конформационно ограниченных нуклеотидов" ("CRN"). CRN представляют собой аналоги нуклеотидов с линкером, соединяющим атомы углерода C2' и C4' рибозы или атомы углерода C3 и -C5' рибозы. CRN запирает кольцо рибозы в стабильной конформации и увеличивает аффинность гибридизации с мРНК. Линкер имеет достаточную длину, чтобы кислород располагался в оптимальном положении для стабильности и аффинности, что приводит к уменьшению неплоского колебания кольца рибозы.

Репрезентативные публикации, в которых описано получение некоторых из указанных выше CRN, включают, без ограничения перечисленными, US 2013/0190383; и

WO 2013/036868, полное содержание каждой из которых настоящим включено в настоящий документ посредством отсылки.

В некоторых вариантах осуществления РНКи средство согласно изобретению включает один или более мономеров, которые представляют собой UNA нуклеотиды (разомкнутая нуклеиновая кислота). UNA представляет собой разомкнутую ациклическую нуклеиновую кислоту, в которой любая из связей сахара была удалена с образованием разомкнутого "сахарного" остатка. В одном примере UNA также включает мономер с удалением связей между C1'-C4' (т.е. ковалентной связи углерод-кислород-углерод между атомами углерода C1' и C4'). В другом примере была удалена связь C2'-C3' (т.е. ковалентная углерод-углеродная связь между атомами углерода C2' и C3') сахара (см. Nuc. Acids Symp. Series, 52, 133-134 (2008) и Fluiter et al., Mol. Biosyst., 2009, 10, 1039, включенные в настоящий документ посредством отсылки).

Репрезентативные публикации США, в которых описано получение UNA, включают, помимо прочего, US 8,314,227; и патентные публикации США 2013/0096289; 2013/0011922; и 2011/0313020, полное содержание которых настоящим включено в настоящий документ посредством отсылки.

Потенциально стабилизирующие концевые модификации 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 (эфир), N-(аминокапроил)-4-гидроксипролинол (Нур -С6-амино), 2-докозаноил-уридин-3"-фосфат, инвертированное основание dT(idT) и пр. Описание этой модификации можно найти в WO 2011/005861.

Другие модификации РНКи средства согласно изобретению включают 5'-фосфат или миметик 5'-фосфата, например, 5'-концевой фосфат или миметик фосфата на антисмысловой цепи РНКи средства. Подходящие миметики фосфата описаны, например, в патенте США 2012/0157511, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством отсылки.

#### *А. Модифицированные РНКи средства, включающие мотивы согласно изобретению*

В некоторых аспектах изобретения двухцепочечные РНКи средства согласно изобретению включают средства с химическими модификациями, как описано, например, в заявке WO 2013/075035, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством отсылки. Как показано в настоящем документе и в WO 2013/075035, превосходный результат может быть получен при введении одного или более мотивов трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов в смысловую цепь или антисмысловую цепь РНКи средства, в частности, в сайт расщепления или около него. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь и антисмысловая цепь РНКи средства могут быть полностью модифицированы. Введение этих мотивов прерывает порядок модификации, если таковой присутствует, смысловой или антисмысловой цепи. РНКи средство может быть необязательно конъюгировано с липофильным лигандом, например лигандом С16, например, на смысловой цепи. РНКи средство может быть необязательно

модифицировано путем модификации (S)-гликоль-нуклеиновой кислоты (GNA), например, на одном или более остатках антисмысловой цепи. Полученные РНКи средства обладают превосходной активностью при сайленсинге генов.

Таким образом, в изобретении предложены двухцепочечные РНКи средства, способные ингибировать экспрессию гена-мишени (т.е. гена НТТ) *in vivo*. РНКи средство включает смысловую цепь и антисмысловую цепь. Каждая цепь РНКи средства может иметь длину 15-30 нуклеотидов. Например, каждая цепь может иметь длину 16-30 нуклеотидов, длину 17-30 нуклеотидов, длину 25-30 нуклеотидов, длину 27-30 нуклеотидов, длину 17-23 нуклеотида, длину 17-21 нуклеотид, длину 17-19 нуклеотидов, длину 19-25 нуклеотидов, длину 19-23 нуклеотидов, длину 19-21 нуклеотид, длину 21-25 нуклеотидов или длину 21-23 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления каждая цепь имеет длину 19-23 нуклеотида.

Смысловая цепь и антисмысловая цепь обычно образуют дуплексную двухцепочечную РНК ("дцРНК"), также именуемую в настоящем документе как "РНКи средство". Дуплексная область РНКи средства может иметь длину 15-30 пар нуклеотидов. Например, дуплексная область может иметь длину 16-30 пар нуклеотидов, длину 17-30 пар нуклеотидов, длину 27-30 пар нуклеотидов, длину 17-23 пары нуклеотидов, длину 17-21 пара нуклеотидов, длину 17-19 пар нуклеотидов, длину 19-25 пар нуклеотидов, длину 19-23 пары нуклеотидов, длину 19-21 пара нуклеотидов, длину 21-25 пар нуклеотидов или длину 21-23 пары нуклеотидов. В другом примере дуплексная область выбрана из длины 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 и 27 нуклеотидов. В предпочтительных вариантах осуществления дуплексная область имеет длину 19-21 пара нуклеотидов.

В одном варианте осуществления РНКи средство может содержать одну или больше выступающих концевых областей или кэпирующих групп на 3'-конце, 5'-конце или на обоих концах одной или обеих цепей. Оверхенг может иметь длину 1-6 нуклеотидов, например, длину 2-6 нуклеотидов, длину 1-5 нуклеотидов, длину 2-5 нуклеотидов, длину 1-4 нуклеотида, длину 2-4 нуклеотида, длину 1-3 нуклеотида, длину 2-3 нуклеотида или длину 1-2 нуклеотида. В предпочтительных вариантах осуществления выступающая область нуклеотидного оверхенга имеет длину 2 нуклеотида. Оверхенги могут быть результатом того, что одна цепь длиннее другой, или результатом расположения двух цепей одинаковой длины со смещением друг относительно друга. Оверхенг может образовывать некомплементарный нуклеотид с мРНК-мишенью, или он может быть комплементарным последовательности гена-мишени, или может быть другой последовательностью. Первая и вторая цепи также могут быть соединены, например дополнительными основаниями, с образованием шпильки или другими линкерами, не содержащими оснований.

В одном варианте осуществления каждый из нуклеотидов в выступающей концевой области РНКи средства может независимо представлять собой модифицированный или немодифицированный нуклеотид, включающий, без ограничения, модифицированный 2'-сахар, такой как 2-F, 2'-O-метил, тимидин (Т) и любые их комбинации.

Например, ТТ может представлять собой выступающую концевую



последовательность на любом конце любой цепи. Оверхенг может образовывать некомплементарный нуклеотид с мРНК-мишенью, или он может быть комплементарным последовательности гена-мишени, или может быть другой последовательностью.

5'- или 3'-оверхенги на смысловой цепи, антисмысловой цепи или обеих цепях РНКи средства могут быть фосфорилированы. В некоторых вариантах осуществления выступающая область(и) содержит два нуклеотида, содержащих фосфоротиоат между двумя нуклеотидами, где два нуклеотида могут быть одинаковыми или разными. В одном варианте осуществления выступающий конец присутствует на 3'-конце смысловой цепи, антисмысловой цепи или обеих цепей. В одном варианте осуществления такой 3'-оверхенг присутствует в антисмысловой цепи. В одном варианте осуществления этот 3'-оверхенг присутствует в смысловой цепи.

РНКи средство может содержать только один оверхенг, что может усиливать интерференционную активность РНКи, не влияя на ее общую стабильность. Например, одноцепочечный выступающий конец может быть расположен на 3'-конце смысловой цепи или, в альтернативе, на 3'-конце антисмысловой цепи. РНКи также может иметь тупой конец, расположенный на 5'-конце антисмысловой цепи (или 3'-конце смысловой цепи), или наоборот. Как правило, антисмысловая цепь РНКи имеет выступающий нуклеотид на 3'-конце, при этом 5'-конец - тупой. Без ограничения теорией, асимметричный тупой конец на 5'-конце антисмысловой цепи и выступающий 3'-конец антисмысловой цепи способствуют включению направляющей цепи в процесс RISC.

В одном варианте осуществления РНКи средство представляет собой имеющий два тупых конца олигомер длиной 19 нуклеотидов, где смысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-F модификаций на трех последовательных нуклеотидах в положениях 7, 8, 9 от 5'-конца. Антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-O-метил-модификаций на трех последовательных нуклеотидах в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца.

В другом варианте осуществления РНКи средство представляет собой имеющий два тупых конца олигомер длиной 20 нуклеотидов, где смысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-F модификаций на трех последовательных нуклеотидах в положениях 8, 9, 10 от 5'-конца. Антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-O-метил-модификаций на трех последовательных нуклеотидах в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца.

В еще одном варианте осуществления РНКи средство представляет собой имеющий два тупых конца олигомер длиной 21 нуклеотид, где смысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-F модификаций на трех последовательных нуклеотидах в положениях 9, 10, 11 от 5'-конца. Антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-O-метил-модификаций на трех последовательных нуклеотидах в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца.

В одном варианте осуществления РНКи средство содержит смысловую цепь из 21 нуклеотида и антисмысловую цепь из 23 нуклеотидов, где смысловая цепь содержит по

меньшей мере один мотив из трех 2'-F модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 9, 10, 11 от 5'-конца; антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-О-метил-модификаций на трех последовательных нуклеотидах в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца, при этом один конец РНКи средства - тупой, а другой конец содержит 2 выступающих нуклеотида. Предпочтительно выступающий конец из 2 нуклеотидов находится на 3'-конце антисмысловой цепи. Когда 2 выступающих нуклеотида находятся на 3'-конце антисмысловой цепи, между тремя концевыми нуклеотидами могут присутствовать две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи, где два из трех нуклеотидов являются выступающими нуклеотидами, а третий нуклеотид представляет собой спаренный нуклеотид, идущий после выступающего нуклеотида. В одном варианте осуществления РНКи средство дополнительно содержит 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 каждый нуклеотид в смысловой цепи и антисмысловой цепи РНКи средства, включая нуклеотиды, которые являются частью мотивов, представляют собой модифицированные нуклеотиды. В одном варианте осуществления каждый остаток независимо модифицирован 2'-О-метилом или 3'-фтором, например, в чередующемся мотиве. Необязательно РНКи средство дополнительно включает лиганд (например, липофильный лиганд, необязательно C16 лиганд).

В одном варианте осуществления РНКи средство включает смысловую и антисмысловую цепи, где смысловая цепь имеет длину 25-30 нуклеотидных остатков, где, начиная с 5'-концевого нуклеотида (положение 1), положения с 1 по 23 первой цепи включают по меньшей мере 8 рибонуклеотидов; антисмысловая цепь имеет длину 36-66 нуклеотидных остатков и, начиная с 3'-концевого нуклеотида, включает 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 до 6 последовательных 3'-концевых нуклеотидов не спарены со смысловой цепью, образуя в результате 3'-концевой выступающий конец из 1-6 нуклеотидов; где 5'-конец антисмысловой цепи содержит от 10 до 30 последовательных нуклеотидов, которые не спарены со смысловой цепью, образуя в результате 10-30 нуклеотидный одноцепочечный 5'-оверхенг; где по меньшей мере 5'-концевые и 3'-концевые нуклеотиды смысловой цепи спарены с нуклеотидами антисмысловой цепи, когда смысловая и антисмысловая цепи выровнены с максимальной комплементарностью, образуя, таким образом, по существу дуплексную область между смысловой и антисмысловой цепями; и антисмысловая цепь обладает достаточной комплементарностью РНК-мишени на протяжении по меньшей мере 19 рибонуклеотидов антисмысловой цепи, чтобы экспрессия гена-мишени снижалась при введении двухцепочечной нуклеиновой кислоты в клетку млекопитающего; и где смысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-F модификаций на трех последовательных нуклеотидах, причем 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'-О-метил-модификаций на трех последовательных нуклеотидах в сайте расщепления или рядом с ним.

В одном варианте осуществления РНКи средство включает смысловую и антисмысловую цепи, где РНКи средство включает первую цепь длиной по меньшей мере 25 и не больше 29 нуклеотидов и вторую цепь длиной не больше 30 нуклеотидов по меньшей мере с одним мотивом из трех 2'-О-метил-модификаций на трех последовательных 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 3'-конце на 1-4 нуклеотида длиннее первой цепи, где область дуплексной области, которая имеет длину по меньшей мере 25 нуклеотидов, и вторая цепь являются достаточно комплементарными мРНК-мишени на протяжении по меньшей мере 19 нуклеотидов второй цепи для снижения экспрессии гена-мишени при введении РНКи средства в клетку млекопитающего, и где расщепление Dicer РНКи средства предпочтительно дает миРНК, включающую 3'-конец второй цепи, снижая, таким образом, экспрессию гена-мишени у млекопитающего. Необязательно РНКи средство дополнительно включает лиганд.

В одном варианте осуществления смысловая цепь РНКи средства содержит по меньшей мере один мотив из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов, где один из мотивов находится в сайте расщепления в смысловой цепи.

В одном варианте осуществления антисмысловая цепь РНКи средства может также содержать по меньшей мере один мотив из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов, где один из мотивов находится в сайте расщепления или рядом с ним в антисмысловой цепи.

В случае РНКи средства, имеющего дуплексную область длиной 17-23 нуклеотида, сайт расщепления антисмысловой цепи обычно находится в положениях 10, 11 и 12 от 5'-конца. Таким образом, мотивы трех одинаковых модификаций могут присутствовать в положениях 9, 10, 11; положениях 10, 11, 12; положениях 11, 12, 13; положениях 12, 13, 14 или положениях 13, 14, 15 антисмысловой цепи, при отсчете начиная с 1-го нуклеотида от 5'-конца антисмысловой цепи или отсчете начиная с 1-го спаренного нуклеотида в дуплексной области от 5'-конца антисмысловой цепи. Сайт расщепления в антисмысловой цепи также может изменяться в зависимости от длины дуплексной области РНКи от 5'-конца.

Смысловая цепь РНКи средства может содержать по меньшей мере один мотив из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов в сайте расщепления цепи; и антисмысловая цепь может содержать по меньшей мере один мотив из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов в 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 один перекрывающийся участок

нуклеотидов, то есть по меньшей мере один из трех нуклеотидов мотива в смысловой цепи образует пару оснований по меньшей мере с одним из трех нуклеотидов мотива в антисмысловой цепи. В альтернативе могут перекрываться по меньшей мере два нуклеотида или могут перекрываться все три нуклеотида.

В одном варианте осуществления смысловая цепь РНКи средства может содержать больше одного мотива из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов. Первый мотив может присутствовать в сайте расщепления цепи или рядом с ним, а другие мотивы могут быть фланговой модификацией. Термин "фланговая модификация" в настоящем документе относится к мотиву, находящемуся в другой части цепи, который отделен от мотива в сайте или рядом с сайтом расщепления той же цепи. Фланговая модификация либо граничит с первым мотивом, либо отделена от него по меньшей мере одним или более нуклеотидами. Когда мотивы непосредственно примыкают друг к другу, то тогда химия мотивов отличается, а когда мотивы разделены одним или более нуклеотидами, химия может быть такой же или другой. Могут присутствовать две или больше фланговых модификаций. Например, если присутствуют две фланговых модификации, каждая фланговая модификация может присутствовать на одном конце по отношению к первому мотиву, который находится в сайте или рядом с сайтом расщепления, или с любой стороны от основного мотива.

Как и смысловая цепь, антисмысловая цепь РНКи средства может содержать больше одного мотива из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов, при этом по меньшей мере один из мотивов находится в сайте или рядом с сайтом расщепления цепи. Такая антисмысловая цепь также может содержать одну или больше выровненных фланговых модификаций, аналогично фланговым модификациям, которые могут присутствовать на смысловой цепи.

В одном варианте осуществления фланговая модификация смысловой цепи или антисмысловой цепи РНКи средства обычно не включает первые один или два концевых нуклеотида на 3'-конце, 5'-конце или на обоих концах цепи.

В другом варианте фланговая модификация на смысловой цепи или антисмысловой цепи РНКи средства обычно не включает первые один или два спаренных нуклеотида в дуплексной области на 3'-конце, 5'-конце или обоих концах цепи.

Когда смысловая цепь и антисмысловая цепь РНКи средства содержат по меньшей мере одну фланговую модификацию, фланговые модификации могут находиться на одном и том же конце дуплексной области и могут иметь один, два или три перекрывающихся нуклеотида.

Когда смысловая цепь и антисмысловая цепь РНКи средства содержат по меньшей мере две фланговых модификации, смысловая цепь и антисмысловая цепь могут быть выровнены таким образом, что две модификации, по одной на каждой цепи, попадают на один конец дуплексной области, имеющей один, два или три перекрывающихся нуклеотида; две модификации, по одной на каждой цепи, попадают на другой конец дуплексной области, имеющей один, два или три перекрывающихся нуклеотида; две

модификации, по одной на цепи, попадают на каждую сторону основного мотива, имеющего один, два или три перекрывающихся нуклеотида в дуплексной области.

В одном варианте осуществления РНКи средство содержит нуклеотид(ы), некомплементарный мишени, в пределах дуплекса, или их комбинации. Некомплементарный нуклеотид может присутствовать в области оверхенга или в дуплексной области. Пара оснований может быть ранжирована по своей склонности вызывать диссоциацию или плавление (например, по свободной энергии ассоциации или диссоциации конкретной пары; наиболее простой подход состоит в проверке пар на индивидуальной основе, хотя также может использоваться анализ следующего соседа или аналогичный анализ). С точки зрения стимуляции диссоциации: A:U предпочтительнее G:C; G:U предпочтительнее G:C; и I:C предпочтительнее G:C (I=инозин). Некомплементарные нуклеотиды, например, неканонические или отличные от канонических пары (как описано в другой части настоящего документа), предпочтительнее канонических (A:T, A:U, G:C) пар; и пары, которые включают универсальное основание, предпочтительнее канонических пар.

В одном варианте осуществления РНКи средство содержит по меньшей мере одну из первых 1, 2, 3, 4 или 5 пар оснований в дуплексных областях от 5'-конца антисмысловой цепи, независимо выбранных из группы: A:U, G:U, I:C, и некомплементарные пары, например, неканонические или отличные от канонических пары, или пары, которые включают универсальное основание, что способствует диссоциации антисмысловой цепи на 5'-конце дуплекса.

В одном варианте осуществления нуклеотид в положении 1 в дуплексной области от 5'-конца антисмысловой цепи выбран из группы, состоящей из A, dA, dU, U и dT. В альтернативе по меньшей мере одна из первых 1, 2 или 3 пар оснований в дуплексной области от 5'-конца антисмысловой цепи представляет собой пару оснований AU. Например, первая пара оснований в дуплексной области от 5'-конца антисмысловой цепи представляет собой пару оснований AU.

В другом варианте осуществления нуклеотид на 3'-конце смысловой цепи представляет собой дезокситимин (dT). В другом варианте осуществления нуклеотид на 3'-конце антисмысловой цепи представляет собой дезокситимин (dT). В одном варианте осуществления присутствует короткая последовательность дезокситиминовых нуклеотидов, например, два нуклеотида dT на 3'-конце смысловой или антисмысловой цепи.

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



в которой:

каждое  $i$  и  $j$  независимо равно 0 или 1;

каждое  $p$  и  $q$  независимо равно 0-6;

каждый  $N_a$  независимо представляет собой олигонуклеотидную

последовательность, включающую 0-25 модифицированных нуклеотидов, причем каждая последовательность включает по меньшей мере два по-разному модифицированных нуклеотида;

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

каждый  $n_p$  и  $n_q$  независимо представляет собой нуклеотид в выступающем конце;

где  $N_b$  и  $Y$  не имеют одну и ту же модификацию; и

каждый XXX, YYY и ZZZ независимо представляет собой один мотив из трех идентичных модификаций на трех последовательных нуклеотидах. Предпочтительно YYY представляет собой 2'-F модифицированные нуклеотиды.

В одном варианте осуществления  $N_a$  или  $N_b$  включают модификации переменного профиля.

В одном варианте осуществления мотив YYY присутствует в сайте или рядом с сайтом расщепления смысловой цепи. Например, когда РНКи средство имеет дуплексную область длиной 17-23 нуклеотидов, мотив YYY может присутствовать в сайте или рядом с сайтом расщепления (например: может присутствовать в положениях 6, 7, 8, 7, 8, 9, 8, 9, 10, 9, 10, 11, 10, 11, 12 или 11, 12, 13) смысловой цепи, при отсчете начиная с 1-го нуклеотида от 5'-конца; или, необязательно, при отсчете начиная с 1-го спаренного нуклеотида в дуплексной области от 5'-конца.

В одном варианте осуществления  $i$  равно 1,  $a_j$  равно 0, или  $i$  равно 0,  $a_j$  равно 1, или  $i$  и  $j$  равны 1. Смысловая цепь может быть, таким образом, представлена следующими формулами:

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

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

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

Если смысловая цепь представлена формулой (Ib),  $N_b$  представляет собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов.

Каждый  $N_a$  независимо может представлять собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда смысловая цепь представлен в виде формулы (Ic),  $N_b$  представляет собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый  $N_a$  может независимо представлять собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда смысловая цепь представлен в виде формулы (Id), каждый  $N_b$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Предпочтительно  $N_b$  равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Каждый  $N_a$  может независимо представлять собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

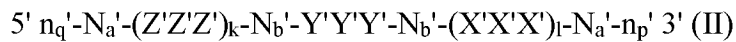
Каждый из X, Y и Z может быть одним и тем же или отличаться друг от друга.

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



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

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



в которой:

каждое  $k$  и  $l$  независимо равно 0 или 1;

каждое  $p'$  и  $q'$  независимо равно 0-6;

каждый  $N_a'$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 0-25 модифицированных нуклеотидов, причем каждая последовательность включает по меньшей мере два по-разному модифицированных нуклеотида;

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

каждый  $n_p'$  и  $n_q'$  независимо представляет собой нуклеотид в выступающем конце;

где  $N_b'$  и  $Y'$  не имеют одну и ту же модификацию;

и

каждый  $X'X'X'$ ,  $Y'Y'Y'$  и  $Z'Z'Z'$  независимо представляет собой один мотив из трех идентичных модификаций на трех последовательных нуклеотидах.

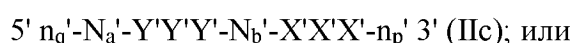
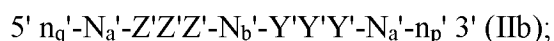
В одном варианте осуществления  $N_a'$  или  $N_b'$  включают модификации переменного профиля.

Мотив  $Y'Y'Y'$  присутствует в сайте или рядом с сайтом расщепления антисмысловой цепи. Например, когда РНКи средство имеет дуплексную область длиной 17-23 нуклеотида, мотив  $Y'Y'Y'$  может присутствовать в положениях 9, 10, 11; 10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14; или 13, 14, 15 антисмысловой цепи, при отсчете начиная с 1-го нуклеотида от 5'-конца; или, необязательно, при отсчете начиная с 1-го спаренного нуклеотида в дуплексной области, от 5'-конца. Предпочтительно мотив  $Y'Y'Y'$  присутствует в положениях 11, 12, 13.

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

В одном варианте осуществления  $k$  равно 1, а  $l$  равно 0, или  $k$  равно 0, а  $l$  равно 1, или  $k$  и  $l$  равны 1.

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



$5' n_q'-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-N_a'-n_p' 3'$  (IIId).

Если антисмысловая цепь представлена формулой (IIb),  $N_b'$  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, включающую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда антисмысловая цепь представлена в виде формулы (IIc),  $N_b'$  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, включающую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда антисмысловая цепь представлена в виде формулы (IIId), 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, включающую 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, а  $l$  равно 0, и антисмысловая цепь может быть представлена формулой:

$5' n_p'-N_a'-Y'Y'Y'-N_a'-n_q' 3'$  (Ia).

Если антисмысловая цепь представлена в виде формулы (IIa), каждый  $N_a'$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Каждый из  $X'$ ,  $Y'$  и  $Z'$  может быть одним и тем же или может отличаться друг от друга.

Каждый нуклеотид смысловой цепи и антисмысловой цепи может быть независимо модифицирован ЗНК, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтилом, 2'-О-метилом, 2'-О-аллилом, 2'-С-аллилом, 2'-гидроксилом 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 2'-О-метил-модификацию или 2'-фтор-модификацию.

В одном варианте осуществления смысловая цепь РНКи средства может содержать мотив  $YYY$ , присутствующий в положениях 9, 10 и 11 цепи, когда дуплексная область имеет длину 21 нт, при отсчете начиная с 1-го нуклеотида от 5'-конца, или, необязательно, при отсчете начиная с 1-го спаренного нуклеотида в дуплексной области от 5'-конца; и  $Y$  представляет собой 2'-F модификацию. Смысловая цепь может дополнительно содержать мотив  $XXX$  или мотивы  $ZZZ$  в качестве фланговых модификаций на противоположном конце дуплексной области; при этом каждый  $XXX$  и  $ZZZ$  независимо представляет собой 2'-ОМе модификацию или 2'-F модификацию.

В одном варианте осуществления антисмысловая цепь может содержать мотив



Y'Y'Y', присутствующий в положениях 11, 12, 13 цепи, при отсчете начиная с 1-го нуклеотида от 5'-конца, или, необязательно, при отсчете начиная с 1-го спаренного нуклеотида в дуплексной области от 5'-конца; и Y' представляет собой 2'-О-метилмодификацию. Антисмысловая цепь может дополнительно содержать мотив X'X'X' или мотивы Z'Z'Z' в качестве фланговых модификаций на противоположном конце дуплексной области; и каждый X'X'X' и Z'Z'Z' независимо представляет собой 2'-О-Метил модификацию или 2'-F модификацию.

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

Таким образом, РНКи средства для применения в способах согласно изобретению могут включать смысловую цепь и антисмысловую цепь, где каждая цепь содержит 14-30 нуклеотидов, и где РНКи дуплекс представлен следующей формулой (III):

смысловая:  $5' n_p-N_a-(XXX)_i-N_b-YYY-N_b-(ZZZ)_j-N_a-n_q 3'$

антисмысловая:  $3' n_{p'}-N_{a'}-(X'X'X')_k-N_{b'}-Y'Y'Y'-N_{b'}-(Z'Z'Z')_l-N_{a'}-n_{q'} 5'$

(III)

в которой:

каждое  $i, j, k$  и  $l$  независимо равно 0 или 1;

каждое  $p, p', q,$  и  $q'$  независимо равно 0-6;

каждый  $N_a$  и  $N_{a'}$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 0-25 модифицированных нуклеотидов, причем каждая последовательность включает по меньшей мере два по-разному модифицированных нуклеотида;

каждый  $N_b$  и  $N_{b'}$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 0-10 модифицированных нуклеотидов;

где

каждый  $n_p, n_p, n_{q'}$  и  $n_q$ , каждый из которых может присутствовать или может не присутствовать, независимо представляет собой нуклеотид в выступающем конце; и

каждый XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех идентичных модификаций на трех последовательных нуклеотидах.

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

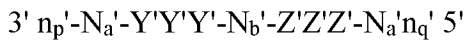
Иллюстративные комбинации смысловой цепи и антисмысловой цепи, образующих РНКи дуплекс, включают формулы, представленные ниже:

$5' n_p-N_a-YYY-n_a-n_q 3'$

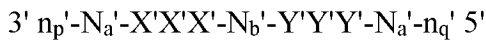
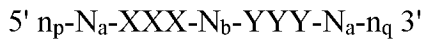
$3' n_{p'}-N_{a'}-Y'Y'Y'-N_{a'}-n_{q'} 5'$

(IIIa)

$5' n_p-N_a-YYY-N_b-Z Z Z-n_a-n_q 3'$



(Шб)



(Шс)



(Шд)

Если РНКи средство представлено формулой (Ша), каждый  $N_a$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда РНКи средство представлено формулой (Шб), каждый  $N_b$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 1-10, 1-7, 1-5 или 1-4 модифицированных нуклеотида. Каждый  $N_a$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда РНКи средство представлено в виде формулы (Шс), 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  $N_a$  независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда РНКи средство представлен в виде формулы (Шд), 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, включающую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов. Каждый  $N_a$ ,  $N_a'$ ,  $N_b$  и  $N_b'$  независимо включает модификации переменного профиля.

В одном варианте осуществления, когда РНКи средство представлено формулой (Шд), модификации  $N_a$  являются 2'-О-метил или 2'-фтор модификациями. В другом варианте осуществления, когда РНКи средство представлено формулой (Шд), модификации  $N_a$  являются 2'-О-метил или 2'-фтор модификациями, и  $n_p' > 0$ , и по меньшей мере один  $n_p'$  связан с соседним нуклеотидом фосфоротиоатной связью. В еще одном варианте осуществления, когда РНКи средство представлено формулой (Шд), модификации  $N_a$  являются 2'-О-метил или 2'-фтор модификациями,  $n_p' > 0$ , и по меньшей мере один  $n_p'$  связан с соседним нуклеотидом фосфоротиоатной связью, и смысловая цепь конъюгирована с одним или больше C16 (или родственными) фрагментами, присоединенными через бивалентный или тривалентный разветвленный линкер (описанный ниже). В другом варианте осуществления, когда РНКи средство представлено формулой (Шд), модификации  $N_a$  являются 2'-О-метил или 2'-фтор модификациями,  $n_p' > 0$ , и по меньшей мере один  $n_p'$  связан с соседним нуклеотидом фосфоротиоатной связью,

смысловая цепь включает по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь, и смысловая цепь конъюгирована с одним или больше липофильными, например С16 (или родственными), фрагментами, необязательно присоединенными через бивалентный или тривалентный разветвленный линкер.

В одном варианте осуществления, когда РНКи средство представлено формулой (Ша), модификации  $N_a$  являются 2'-О-метил или 2'-фтор модификациями,  $n_p' > 0$ , и по меньшей мере один  $n_p'$  связан с соседним нуклеотидом фосфоротиоатной связью, смысловая цепь включает по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь, и смысловая цепь конъюгирована с одним или больше липофильными, например, С16 (или родственными), фрагментами, присоединенными через бивалентный или тривалентный разветвленный линкер.

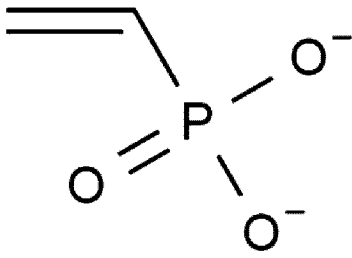
В одном варианте осуществления РНКи средство представляет собой мультимер, содержащий по меньшей мере два дуплекса, представленные формулой (Ш), (Ша), (Шб), (Шс) и (Шд), где дуплексы соединены линкером. Линкер может быть расщепляемым или нерасщепляемым. Необязательно мультимер дополнительно включает лиганд. Каждый из дуплексов может быть направлен против одного и того же гена или двух разных генов; или каждый из дуплексов может быть направлен против одного и того же гена в двух разных сайтах-мишенях.

В одном варианте осуществления РНКи средство представляет собой мультимер, содержащий три, четыре, пять, шесть или больше дуплексов, представленных формулой (Ш), (Ша), (Шб), (Шс) и (Шд), где дуплексы соединены линкером. Линкер может быть расщепляемым или нерасщепляемым. Необязательно мультимер дополнительно включает лиганд. Каждый из дуплексов может быть направлен против одного и того же гена или двух разных генов; или каждый из дуплексов может быть направлен против одного и того же гена в двух разных сайтах-мишенях.

В одном варианте осуществления два РНКи средства, представленные формулой (Ш), (Ша), (Шб), (Шс) и (Шд), соединены друг с другом на 5'-конце и одном или обоих 3'-концах и, необязательно, конъюгированы с лигандом. Каждое из средств может быть направлено против одного и того же гена или двух разных генов; или каждое из средств может быть направлено против одного и того же гена в двух разных сайтах-мишенях.

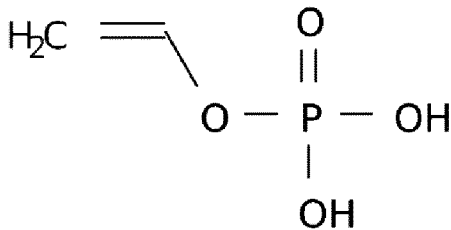
В различных публикациях описаны мультимерные РНКи средства, которые могут применяться в способах согласно изобретению. Такие публикации включают WO2007/091269, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 и WO2011/031520; и US 7858769, все содержание каждой из которых настоящим включены в настоящий документ посредством отсылки.

В некоторых вариантах осуществления композиции и способы согласно изобретению включают винилфосфонатную (VP) модификацию РНКи средства, как описано в настоящем документе. В иллюстративных вариантах осуществления винилфосфонат согласно изобретению имеет следующую структуру:



Винилфосфонат согласно настоящему изобретению может быть присоединен к антисмысловой или смысловой цепи дцРНК согласно изобретению. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления винилфосфонат согласно настоящему изобретению присоединен к антисмысловой цепи дцРНК, необязательно на 5'-конце антисмысловой цепи дцРНК.

Винилфосфатные модификации также рассматриваются для композиций и способов настоящего изобретения. Примером структура винилфосфата является:



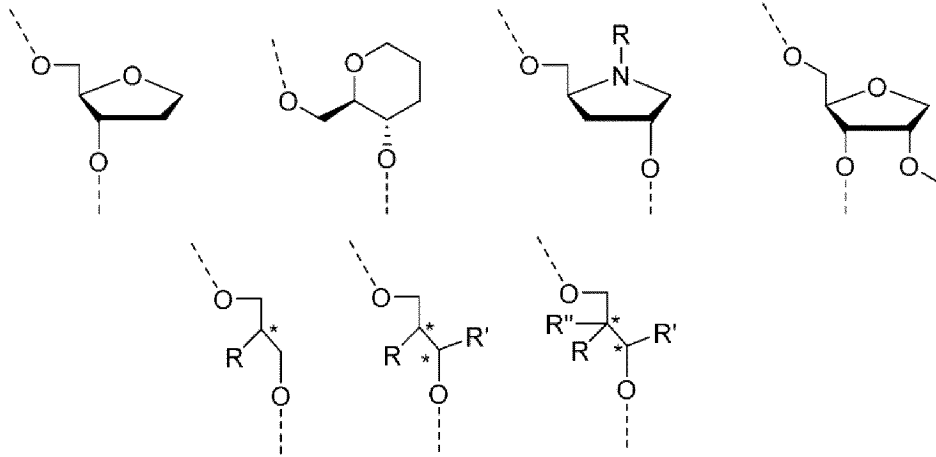
#### *i. Термически дестабилизирующие модификации*

В некоторых вариантах осуществления молекула дцРНК может быть оптимизирована для РНК-интерференции путем включения термически дестабилизирующих модификаций в затравочную область антисмысловой цепи (т.е. в положения 2-9 на 5'-конце антисмысловой цепи) для снижения или ингибирования сайленсинга нецелевых генов. Было обнаружено, что дцРНК с антисмысловой цепью, включающей по меньшей мере одну термически дестабилизирующую модификацию дуплекса в пределах первых 9 положений нуклеотидов, считая от 5'-конца антисмысловой цепи, обладают сниженной активностью сайленсинга нецелевых генов. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь включает по меньшей мере одну (например, одну, две, три, четыре, пять или больше) термически дестабилизирующую модификацию дуплекса в пределах первых 9 положений нуклеотидов 5'-области антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления одна или больше термически дестабилизирующих модификаций дуплекса расположены в положениях 2-9 или, предпочтительно, в положениях 4-8 от 5'-конца антисмысловой цепи. В некоторых дополнительных вариантах осуществления термически дестабилизирующая модификация(и) дуплекса расположена в положении 6, 7 или 8 от 5'-конца антисмысловой цепи. В некоторых других дополнительных вариантах осуществления термически дестабилизирующая модификация дуплекса расположена в положении 7 от 5'-конца антисмысловой цепи. Термин "термически дестабилизирующая модификация(и)" включает модификацию(и), которая приводит к дцРНК с более низкой общей температурой плавления ( $T_p$ ) (предпочтительно  $T_p$  на один, два, три или четыре градуса ниже), чем  $T_p$

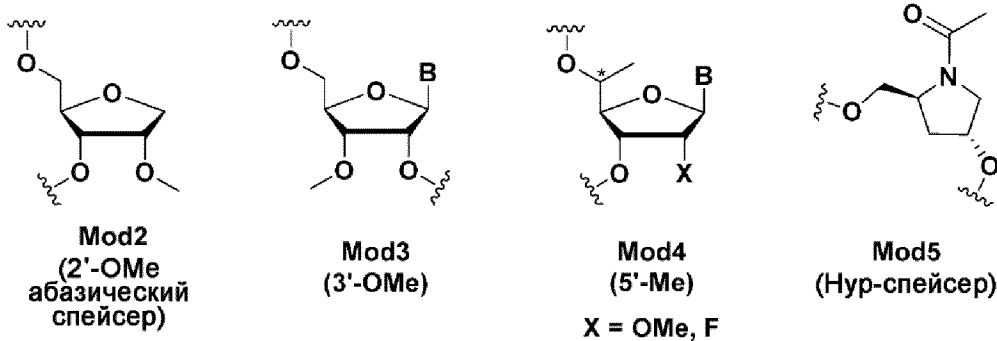
дцРНК без такой модификации(й). В некоторых вариантах осуществления термически дестабилизирующая модификация дуплекса расположена в положении 2, 3, 4, 5 или 9 от 5'-конца антисмысловой цепи.

Термически дестабилизирующие модификации могут включать, без ограничения ими, абазическую модификацию; нарушение комплементарности с противоположным нуклеотидом в противоположной цепи; и модификацию сахара, такую как 2'-дезоксидификация, или ациклический нуклеотид, например, разомкнутые нуклеиновые кислоты (UNA) или гликоль-нуклеиновая кислота (GNA).

Примеры абазических модификаций включают, без ограничения, следующее:

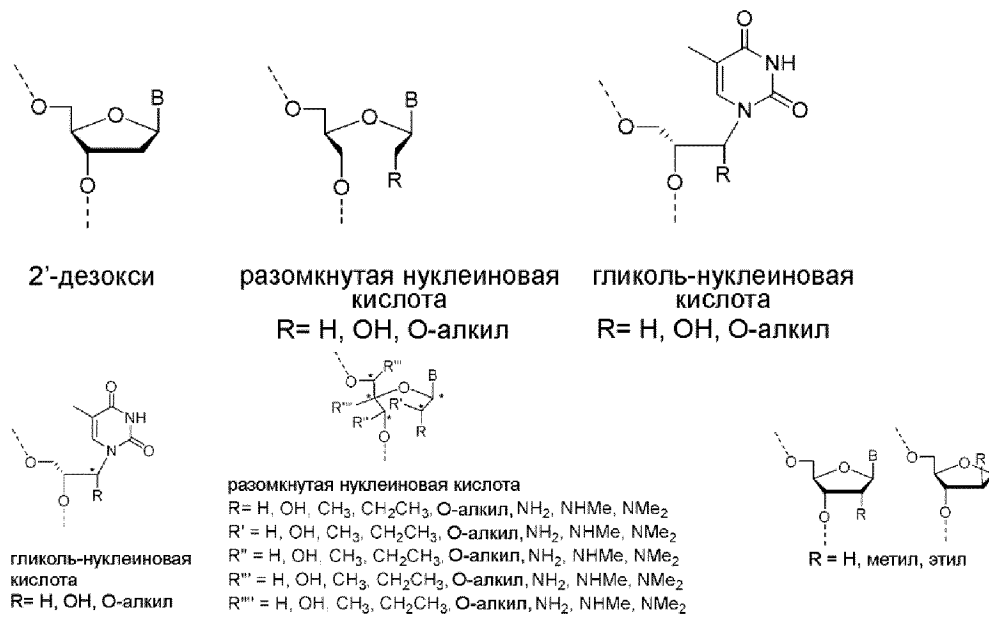


Где R=H, Me, Et или OMe; R'=H, Me, Et или OMe; R''=H, Me, Et или OMe



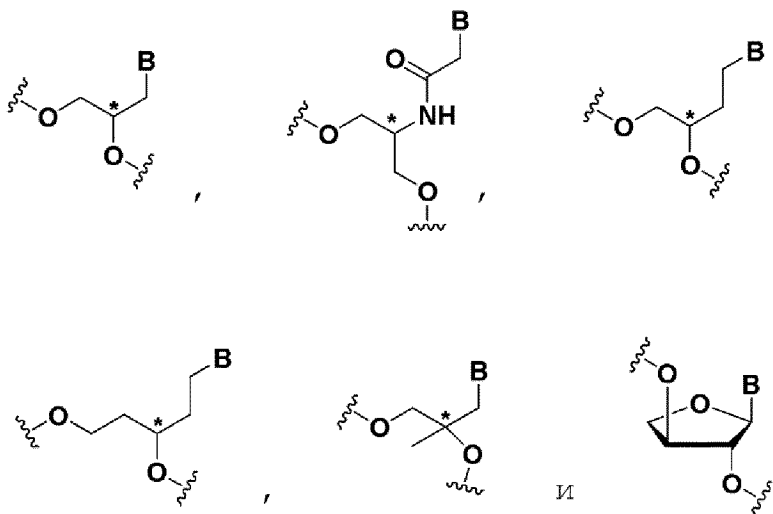
где В является модифицированным или немодифицированным нуклеиновым основанием.

Примеры модификаций сахара включают, без ограничения, следующие:



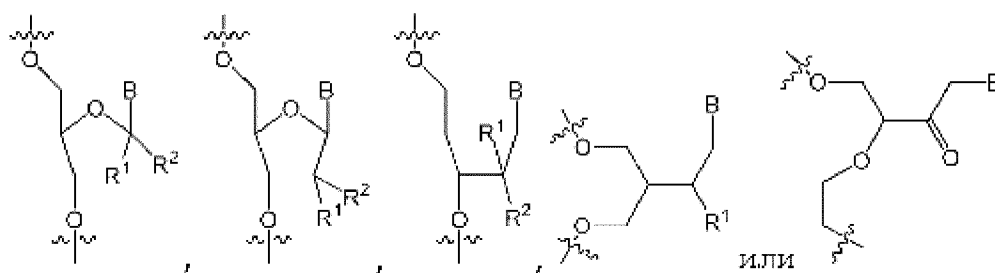
где В является модифицированным или немодифицированным нуклеиновым основанием.

В некоторых вариантах осуществления термически дестабилизирующая модификация дуплекса выбрана из группы, состоящей из:



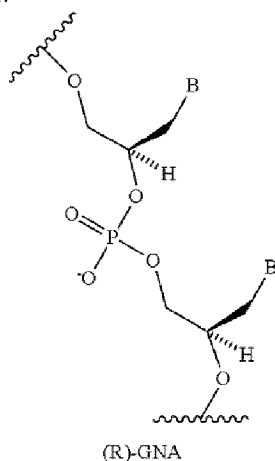
где В является модифицированным или немодифицированным нуклеиновым основанием, и звездочка на каждой структуре обозначает R, S или рацемический.

Термин "ациклический нуклеотид" относится к любому нуклеотиду, имеющему ациклический сахар рибозы, например, где любые из связей между атомами углерода рибозы (например, C1'-C2', C2'-C3', C3'-C4', C4'-O4' или C1'-O4') отсутствуют, или по меньшей мере один из атомов углерода или кислорода рибозы (например, C1', C2', C3', C4' или O4') независимо или в комбинации отсутствует в нуклеотиде. В некоторых вариантах осуществления ациклический нуклеотид представляет собой:



, где В является модифицированным или немодифицированным нуклеиновым основанием,  $R^1$  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). Термин "UNA" относится к разомкнутой ациклической нуклеиновой кислоте, в которое любая из связей сахара была удалена с образованием разомкнутого "сахарного" остатка. В одном примере UNA также охватывает мономеры с удаленными связями между  $C1'-C4'$  (т.е. ковалентная углерод-кислород-углеродная связь между  $C1'$  и  $C4'$  атомами углерода). В другом примере удалена связь  $C2'-C3'$  (т.е. ковалентная углерод-углеродная связь между  $C2'$  и  $C3'$  атомами углерода) сахара (см. публикации Mikhailov et al., *Tetrahedron Letters*, 26 (17): 2059 (1985); и Fluiter et al., *Mol. Biosyst.*, 10: 1039 (2009), которые настоящим включены посредством отсылок во всей своей полноте). Ациклическое производное обеспечивает повышенную гибкость скелета, не влияя на уотсон-криковское спаривание оснований. Ациклический нуклеотид может быть связан через 2'-5' или 3'-5' связь.

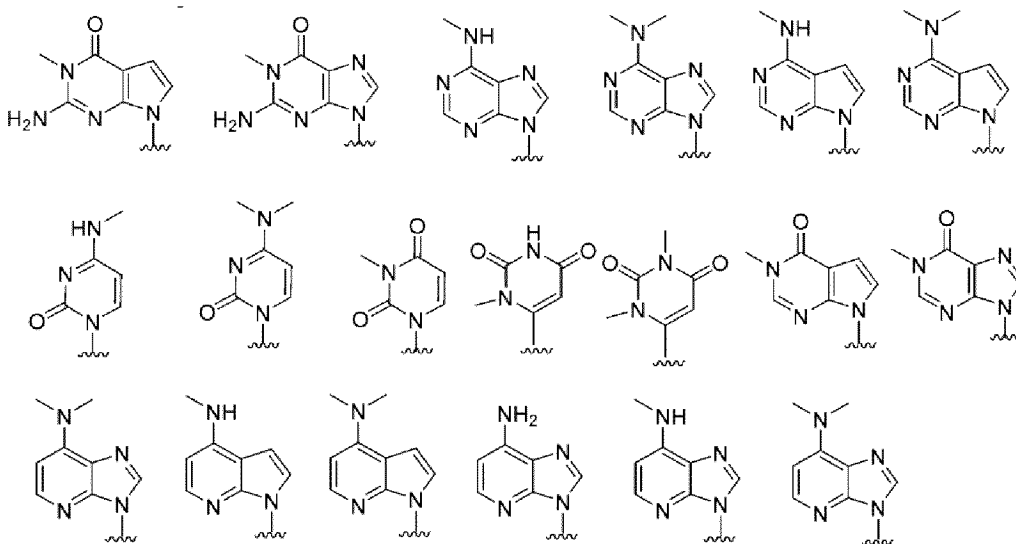
Термин 'GNA' относится к гликоль-нуклеиновой кислоте, которая является полимером, подобным ДНК или РНК, но отличается по составу своего "скелета" тем, что она состоит из повторяющихся глицириновых звеньев, связанных фосфодиэфирными связями:



Термически дестабилизирующей модификацией дуплекса могут быть нарушения комплементарности (т.е. некомплементарные пары оснований) между термически дестабилизирующим нуклеотидом и противоположным нуклеотидом на противоположной цепи в дцРНК дуплексе. Примеры некомплементарных пар оснований включают: G:G, G:A, G:U, G:T, A:A, A:C, C:C, C:U, C:T, U:U, T:T, U:T или их комбинацию. Другие

некомплементарные пары оснований, известные в уровне техники, также предусмотрены в настоящем изобретении. Некомплементарные пары могут присутствовать между нуклеотидами, которые являются природными нуклеотидами или модифицированными нуклеотидами, т.е. спаривание оснований с нарушением комплементарности может присутствовать между нуклеиновыми основаниями соответствующих нуклеотидов независимо от модификаций на сахаре рибозы нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления молекула дцРНК содержит по меньшей мере одно нуклеиновое основание с ошибочным спариванием, которое является 2'-дезоксинуклеиновым основанием; например, 2'-дезоксинуклеиновое основание присутствует на смысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления термически дестабилизирующая модификация дуплекса в затравочной области антисмысловой цепи включает нуклеотиды с нарушенным W-C H-связыванием с комплементарным основанием на мРНК-мишени, такие как:

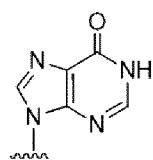


Дополнительные примеры абазического нуклеотида, модификаций ациклических нуклеотидов (включая UNA и GNA) и модификаций с нарушением комплементарности подробно описаны в заявке WO 2011/133876, которая полностью включена в настоящий документ посредством отсылки.

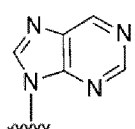
Термически дестабилизирующие модификации также могут включать универсальное основание с пониженной или отсутствующей способностью образовывать водородные связи с противоположными основаниями и фосфатные модификации.

В некоторых вариантах осуществления термически дестабилизирующая модификация дуплекса включает нуклеотиды с неканоническими основаниями, такие как, помимо прочего, модификации нуклеиновых оснований с нарушенной или полностью устраненной способностью образовывать водородные связи с основаниями в противоположной цепи. Такие модификации нуклеиновых оснований были оценены на предмет дестабилизации центральной области дцРНК дуплекса, как описано в WO 2010/0011895, которая полностью включена в настоящий документ посредством отсылки. Примерами модификаций нуклеиновых оснований являются:

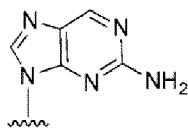




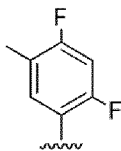
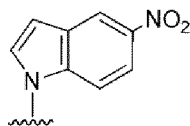
инозин



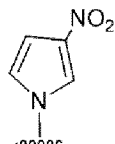
небуларин



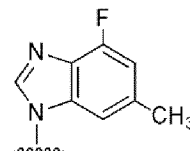
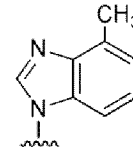
2-аминопурин

2,4-  
дифтортолуол

5-нитроиндол

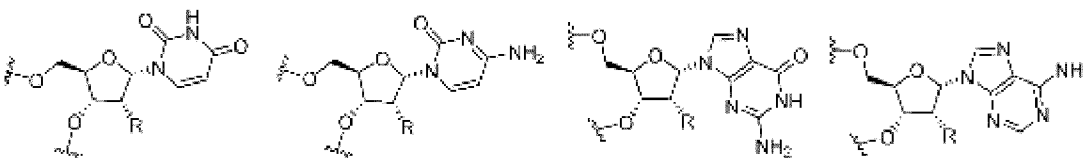


3-нитропиррол

4-Фтор-6-  
метилбензимидазол

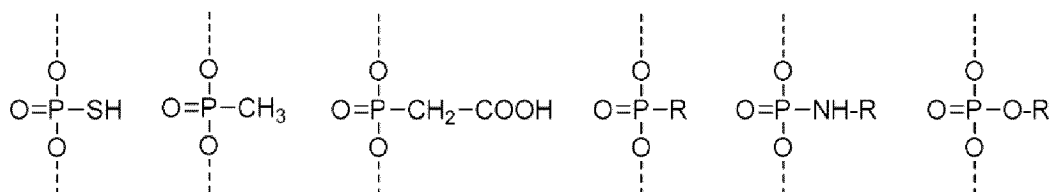
4-Метилбензимидазол

В некоторых вариантах осуществления термически дестабилизирующая модификация дуплекса в затравочной области антисмысловой цепи включает один или больше  $\alpha$ -нуклеотидов, комплементарных основанию на мРНК-мишени, таких как:



где R представляет собой H, OH, OCH<sub>3</sub>, F, NH<sub>2</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub> или O-алкил.

Примерами фосфатных модификаций, которые, как известно, снижают термическую стабильность дцРНК дуплексов по сравнению с обычными фосфодиэфирными связями, являются:



R = алкил

Алкил в группе R может быть C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом. Конкретные алкилы в группе R включают, без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, пентил и гексил.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, с учетом того, что функциональная роль нуклеиновых оснований определяет специфичность РНКи средства согласно изобретению, тогда как модификации нуклеиновых оснований могут быть выполнены различными способами, как описано в настоящем документе, например, для введения дестабилизирующих модификаций в РНКи средство согласно изобретению, например, с целью усиления воздействия на мишень по сравнению с нецелевым воздействием, диапазон модификаций, которые доступны и, как правило, присутствуют в РНКи средствах согласно изобретению, обычно намного больше в случае модификаций не нуклеиновых оснований, например, модификаций сахарных групп или фосфатных скелетов полирибонуклеотидов. Такие модификации более подробно описаны в других разделах настоящего описания и прямо предусмотрены для РНКи средств согласно изобретению,

которые содержат либо нативные нуклеиновые основания, либо модифицированные нуклеиновые основания, как описано выше или в другой части настоящего документа.

В дополнение к антисмысловой цепи, включающей термически дестабилизирующую модификацию, дцРНК также может включать одну или больше стабилизирующих модификаций. Например, дцРНК может включать по меньшей мере две (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или больше) стабилизирующих модификаций. Без ограничений все стабилизирующие модификации могут присутствовать в одной цепи. В некоторых вариантах осуществления как смысловая, так и антисмысловая цепи включают по меньшей мере две стабилизирующие модификации. Стабилизирующая модификация может присутствовать на любом нуклеотиде смысловой цепи или антисмысловой цепи. Например, стабилизирующая модификация может присутствовать на каждом нуклеотиде смысловой или антисмысловой цепи; каждая стабилизирующая модификация может присутствовать в чередующемся порядке на смысловой цепи или антисмысловой цепи; или смысловая цепь или антисмысловая цепь включают обе стабилизирующие модификации в чередующемся порядке. Чередующийся порядок стабилизирующих модификаций смысловой цепи может быть таким же или отличаться от чередующегося порядка в антисмысловой цепи, при этом порядок чередования стабилизирующих модификаций в смысловой цепи может быть смещен относительно порядка чередования стабилизирующих модификаций в антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь содержит по меньшей мере две (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или больше) стабилизирующих модификаций. Без ограничений стабилизирующая модификация в антисмысловой цепи может присутствовать в любых положениях. В некоторых вариантах осуществления антисмысловые модификации включают стабилизирующие модификации в положениях 2, 6, 8, 9, 14 и 16 от 5'-конца. В некоторых других вариантах осуществления антисмысловой фрагмент содержит стабилизирующие модификации в положениях 2, 6, 14 и 16 от 5'-конца. В некоторых других вариантах осуществления антисмысловая цепь включает стабилизирующие модификации в положениях 2, 14 и 16 от 5'-конца.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь включает по меньшей мере одну стабилизирующую модификацию, примыкающую к дестабилизирующей модификации. Например, стабилизирующая модификация может быть нуклеотидом на 5'-конце или 3'-конце дестабилизирующей модификации, т.е. в положении -1 или +1 от положения дестабилизирующей модификации. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь включает стабилизирующую модификацию на каждом из 5'-конца и 3'-конца дестабилизирующей модификации, т.е. в положении -1 и +1 от положения дестабилизирующей модификации.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь включает по меньшей мере две стабилизирующие модификации на 3'-конце дестабилизирующей модификации, т.е. в положениях +1 и +2 от положения дестабилизирующей модификации.

В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь включает по меньшей мере две (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или больше) стабилизирующих модификаций. Без ограничений стабилизирующая модификация смысловой цепи может присутствовать в любых положениях. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь включает стабилизирующие модификации в положениях 7, 10 и 11 от 5'-конца. В некоторых других вариантах осуществления смысловая цепь включает стабилизирующие модификации в положениях 7, 9, 10 и 11 от 5'-конца. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь включает стабилизирующие модификации в положениях, противоположных или комплементарных положениям 11, 12 и 15 антисмысловой цепи, считая от 5'-конца антисмысловой цепи. В некоторых других вариантах осуществления смысловая цепь включает стабилизирующие модификации в положениях, противоположных или комплементарных положениям 11, 12, 13 и 15 антисмысловой цепи, считая от 5'-конца антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь включает блок из двух, трех или четырех стабилизирующих модификаций.

В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь не включает стабилизирующую модификацию в положении, противоположном или комплементарном термически дестабилизирующей модификации дуплекса в антисмысловой цепи.

Примеры термостабилизирующих модификаций включают, без ограничения этим, 2'-фтор-модификации. Другие термостабилизирующие модификации включают, без ограничения, LNA.

В некоторых вариантах осуществления дцРНК согласно изобретению включает по меньшей мере четыре (например, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или больше) 2'-фтор-нуклеотида. Без ограничений все 2'-фтор-нуклеотиды могут присутствовать в одной цепи. В некоторых вариантах осуществления как смысловая, так и антисмысловая цепи включают по меньшей мере два 2'-фтор-нуклеотида. 2'-фтор-модификация может присутствовать на любом нуклеотиде смысловой или антисмысловой цепи. Например, 2'-фтор-модификация может присутствовать на каждом нуклеотиде смысловой или антисмысловой цепи; каждая 2'-фтор-модификация может чередоваться на смысловой или антисмысловой цепи; или смысловая цепь или антисмысловая цепь включают обе 2'-фтор-модификации в чередующемся порядке. Порядок чередования 2'-фтор-модификаций на смысловой цепи может быть таким же или отличаться от антисмысловой цепи, при этом порядок чередования 2'-фтор-модификаций на смысловой цепи может быть смещен относительно порядка чередования 2'-фтор-модификаций на антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь включает по меньшей мере два (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или больше) 2'-фтор-нуклеотида. Без ограничений 2'-фтор-модификация в антисмысловой цепи может присутствовать в любых положениях. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь включает 2'-фтор-нуклеотиды в положениях 2, 6, 8, 9, 14 и 16 от 5'-

конца. В некоторых других вариантах осуществления антисмысловая цепь включает 2'-фтор-нуклеотиды в положениях 2, 6, 14 и 16 от 5'-конца. В некоторых других вариантах осуществления антисмысловая цепь включает 2'-фтор-нуклеотиды в положениях 2, 14 и 16 от 5'-конца.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь включает по меньшей мере один 2'-фтор-нуклеотид, примыкающий к дестабилизирующей модификации. Например, 2'-фтор-нуклеотид может быть нуклеотидом на 5'-конце или 3'-конце дестабилизирующей модификации, т.е. в положении -1 или +1 от положения дестабилизирующей модификации. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь включает 2'-фтор-нуклеотид на каждом из 5'-конца и 3'-конца дестабилизирующей модификации, т.е. в положениях -1 и +1 от положения дестабилизирующей модификации.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь включает по меньшей мере два 2'-фтор-нуклеотида на 3'-конце дестабилизирующей модификации, т.е. в положениях +1 и +2 от положения дестабилизирующей модификации.

В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь включает по меньшей мере два (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или больше) 2'-фтор-нуклеотида. Без ограничений 2'-фтор-модификация в смысловой цепи может присутствовать в любых положениях. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь включает 2'-фтор-нуклеотиды в положениях 7, 10 и 11 от 5'-конца. В некоторых других вариантах осуществления смысловая цепь включает 2'-фтор-нуклеотиды в положениях 7, 9, 10 и 11 от 5'-конца. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь включает 2'-фтор-нуклеотиды в положениях, противоположных или комплементарных положениям 11, 12 и 15 антисмысловой цепи, считая от 5'-конца антисмысловой цепи. В некоторых других вариантах осуществления смысловая цепь включает 2'-фтор-нуклеотиды в положениях, противоположных или комплементарных положениям 11, 12, 13 и 15 антисмысловой цепи, считая от 5'-конца антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь включает блок из двух, трех или четырех 2'-фтор-нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь не включает 2'-фтор-нуклеотид в положении, противоположном или комплементарном термически дестабилизирующей модификации дуплекса в антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления молекула дцРНК согласно изобретению включает смысловую цепь из 21 нуклеотида (нт) и антисмысловую цепь из 23 нуклеотидов (нт), где антисмысловая цепь включает по меньшей мере один термически дестабилизирующий нуклеотид, где по меньшей мере один термически дестабилизирующий нуклеотид присутствует в затравочной области антисмысловой цепи (т.е. в положениях 2-9 на 5'-конце антисмысловой цепи), где один конец дцРНК является тупым, тогда как другой конец включает 2 нт оверхенг, и где дцРНК необязательно дополнительно обладает по меньшей мере одной (например, одной, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью или всеми семью) из следующих характеристик: (i)

антисмысловая цепь включает 2, 3, 4, 5 или 6 2'-фтор-модификаций; (ii) антисмысловая цепь включает 1, 2, 3, 4 или 5 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей; (iii) смысловая цепь конъюгирована с лигандом; (iv) смысловая цепь включает 2, 3, 4 или 5 2'-фтор-модификаций; (v) смысловая цепь включает 1, 2, 3, 4 или 5 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей; (vi) дцРНК включает по меньшей мере четыре 2'-фтор-модификации; и (vii) дцРНК включает тупой конец на 5'-конце антисмысловой цепи. Предпочтительно 2 нт оверхенг находится на 3'-конце антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления молекула дцРНК согласно изобретению включает смысловую и антисмысловую цепи, где: смысловая цепь имеет длину 25-30 нуклеотидных остатков, где, начиная с 5'-концевого нуклеотида (положение 1), положения 1-23 указанной смысловой цепи включают по меньшей мере 8 рибонуклеотидов; антисмысловая цепь имеет длину 36-66 нуклеотидных остатков и, начиная с 3'-концевого нуклеотида, не меньше 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 до 6 последовательных 3'-концевых нуклеотидов не спарены со смысловой цепью, образуя в результате 3'-концевой одноцепочечный оверхенг из 1-6 нуклеотидов; где 5'-конец антисмысловой цепи включает 10-30 последовательных нуклеотидов, которые не спарены со смысловой цепью, образуя в результате одноцепочечный 5'-оверхенг из 10-30 нуклеотидов; где по меньшей мере 5'-концевые и 3'-концевые нуклеотиды смысловой цепи спарены с нуклеотидами антисмысловой цепи, когда смысловая и антисмысловая цепи выровнены с максимальной комплементарностью, образуя в результате по существу дуплексную область между смысловой и антисмысловой цепями; и антисмысловая цепь в достаточной степени комплементарна РНК-мишени на протяжении по меньшей мере 19 рибонуклеотидов антисмысловой цепи для снижения экспрессии гена-мишени при введении указанной двухцепочечной нуклеиновой кислоты в клетку млекопитающего; и где антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один термически дестабилизирующий нуклеотид, где по меньшей мере один термически дестабилизирующий нуклеотид присутствует в затравочной области антисмысловой цепи (т.е. в положениях 2-9 5'-конца антисмысловой цепи). Например, термически дестабилизирующий нуклеотид присутствует между положениями, противоположными или комплементарными положениям 14-17 5'-конца смысловой цепи, и где дцРНК необязательно дополнительно обладает по меньшей мере одной (например, одной, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью или всеми семью) из следующих характеристик: (i) антисмысловая цепь включает 2, 3, 4, 5 или 6 2'-фтор-модификаций; (ii) антисмысловая цепь включает 1, 2, 3, 4 или 5 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей; (iii) смысловая цепь конъюгирована с лигандом; (iv) смысловая цепь включает 2, 3, 4 или 5 2'-фтор-модификаций; (v) смысловая цепь включает 1, 2, 3, 4 или 5 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей; и (vi) дцРНК включает по меньшей мере четыре 2'-фтор-модификации; и (vii) дцРНК включает дуплексную область длиной 12-30 пар нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления молекула дцРНК согласно изобретению включает смысловую и антисмысловую цепи, где указанная молекула дцРНК включает смысловую цепь длиной по меньшей мере 25 и не больше 29 нуклеотидов и антисмысловую цепь длиной не больше 30 нуклеотидов, при этом смысловая цепь включает модифицированный нуклеотид, который подвержен ферментативному расщеплению, в положении 11 от 5'-конца, где 3'-конец указанной смысловой цепи и 5'-конец указанной антисмысловой цепи образуют тупой конец, и указанная антисмысловая цепь на 1-4 нуклеотида длиннее на своем 3'-конце, чем смысловая цепь, где дуплексная область имеет длину по меньшей мере 25 нуклеотидов, и указанная антисмысловая цепь в достаточной степени комплементарна мРНК-мишени по меньшей мере на протяжении 19 нт указанной антисмысловой цепи для снижения экспрессии гена-мишени при введении указанной молекулы дцРНК в клетку млекопитающего, и где расщепление *dicer* указанной дцРНК предпочтительно приводит к образованию миРНК, включающей указанный 3'-конец указанной антисмысловой цепи, снижая, таким образом, экспрессию гена-мишени у млекопитающего, где антисмысловая цепь включает по меньшей мере один термически дестабилизирующий нуклеотид, где по меньшей мере один термически дестабилизирующий нуклеотид присутствует в затравочной области антисмысловой цепи (т.е. в положении 2-9 на 5'-конце антисмысловой цепи), и где дцРНК необязательно дополнительно обладает по меньшей мере одной (например, одной, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью или всеми семью) из следующих характеристик: (i) антисмысловая цепь включает 2, 3, 4, 5 или 6 2'-фтор-модификаций; (ii) антисмысловая цепь включает 1, 2, 3, 4 или 5 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей; (iii) смысловая цепь конъюгирована с лигандом; (iv) смысловая цепь включает 2, 3, 4 или 5 2'-фтор-модификаций; (v) смысловая цепь включает 1, 2, 3, 4 или 5 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей; и (vi) дцРНК включает по меньшей мере четыре 2'-фтор-модификации; и (vii) дцРНК имеет дуплексную область длиной 12-29 пар нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеотид в смысловой и антисмысловой цепях молекулы дцРНК может быть модифицирован. Каждый нуклеотид может быть модифицирован одной и той же или другой модификацией, которая может включать одно или больше изменений одного или обоих несвязывающих атомов кислорода фосфата или одного или больше связывающих атомов кислорода фосфата; изменение компонента рибозного сахара, например, 2'-гидроксила рибозного сахара; полную замену фосфатной группы "дефосфо" линкерами; модификацию или замену природного основания; и замену или модификацию рибозо-фосфатного скелета.

Поскольку нуклеиновые кислоты представляют собой полимеры, состоящие из субъединиц, многие из модификаций присутствуют в положении, которое повторяется в нуклеиновой кислоте, например, модификация основания или фосфатной группы, или несвязывающего атома О фосфатной группы. В некоторых случаях модификация будет присутствовать во всех рассматриваемых положениях в нуклеиновой кислоте, но во многих случаях она не присутствует. Например, модификация может присутствовать только в 3'-

или 5'-концевом положении, может присутствовать только в концевой области, например, в положении на концевом нуклеотиде или в последних 2, 3, 4, 5 или 10 нуклеотидах цепи. Модификация может присутствовать в двухцепочечной области, одноцепочечной области или в обеих этих областях. Модификация может присутствовать только в двухцепочечной области РНК или может присутствовать только в одноцепочечной области РНК. Например, фосфоротиоатная модификация в положении несвязывающего О может присутствовать только на одном или обоих концах, может присутствовать только в концевой области, например, в положении на концевом нуклеотиде или в последних 2, 3, 4, 5, или 10 нуклеотидах в цепи, или может присутствовать в двухцепочечных и одноцепочечных областях, в частности на концах. 5'-конец или концы могут быть фосфорилированы.

Можно, например, повысить стабильность, включить конкретные основания в оверхенги или включить модифицированные нуклеотиды или аналоги нуклеотидов в одноцепочечные оверхенги, например, в 5'- и/или 3'-оверхенг. Например, может быть желательным включить в оверхенги пуриновые нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления все или некоторые из оснований в 3'- или 5'-оверхенге могут быть модифицированы, например, модификацией, описанной в настоящем документе. Модификации могут включать, например, использование модификаций в 2'-положении сахара рибозы с модификациями, известными в данной области, например, использование дезоксирибонуклеотидов, 2'-дезоксидезокси-2'-фтор (2'-F) или 2'-О-метил-модифицированных нуклеотидов вместо рибосахара нуклеинового основания, и модификаций в фосфатной группе, например, фосфоротиоатных модификаций. Оверхенги не должны обязательно гомологичными с целевой последовательности.

В некоторых вариантах осуществления каждый остаток смысловой цепи и антисмысловой цепи независимо модифицирован LNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтилом, 2'-О-метилом, 2'-О-аллилом, 2'-С-аллилом, 2'-С-аллилом, 2'-дезоксидезокси или 2'-фтором. Цепи могут содержать больше одной модификации. В некоторых вариантах осуществления каждый остаток смысловой цепи и антисмысловой цепи независимо модифицирован 2'-О-метилом или 2'-фтором. Следует понимать, что такие модификации являются дополнительными по меньшей мере к одной термически дестабилизирующей модификации дуплекса, присутствующей в антисмысловой цепи.

На смысловой и антисмысловой цепях, как правило, присутствуют по меньшей мере две разные модификации. Эти две модификации могут быть 2'-дезоксидезокси, 2'-О-метил или 2'-фтор модификациями, ациклическими нуклеотидами или другими. В некоторых вариантах осуществления каждая из смысловой и антисмысловой цепей содержит два по-разному модифицированных нуклеотида, выбранных из 2'-О-метила или 2'-дезоксидезокси. В некоторых вариантах осуществления каждый остаток смысловой цепи и антисмысловой цепи независимо модифицирован 2'-О-метилнуклеотидом, 2'-дезоксинуклеотидом, 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-нуклеотидом, 2'-О-N-метилацетиламино (2'-O-NMA) нуклеотидом, 2'-О-диметиламиноэтоксиэтил (2'-O-DMAEOE) нуклеотидом, 2'-О-аминопропил (2'-O-AP) нуклеотидом или 2'-ара-Ф нуклеотидом. Опять же, следует понимать, что эти модификации

являются дополнительными по меньшей мере к одной термически дестабилизирующей модификации дуплекса, присутствующей в антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления молекула дцРНК согласно изобретению содержит модификации в чередующемся порядке, в частности, в областях В1, В2, В3, В1', В2', В3', В4'. Термин "чередующийся мотив" или "чередующийся порядок" при использовании в настоящем документе относится к мотиву, имеющему одну или несколько модификаций, причем каждая модификация присутствует на чередующихся нуклеотидах одной цепи. Чередующийся нуклеотид может относиться к одному на каждые два нуклеотида или по одному на каждые три нуклеотида, или к аналогичному порядку. Например, если каждый из А, В и С представляет собой один тип модификации нуклеотида, чередующийся мотив может быть "АВАВАВАВАВАВ...", "ААВВААВВААВВ...", "ААВААВААВААВ...", "АААВВВВВВВВВ..." или "АВСАВСАВСАВС..." и т.д. Тип модификаций, содержащихся в чередующемся мотиве, может быть одинаковым или разным. Например, если каждый из А, В, С, D представляет собой один тип модификации нуклеотида, чередующийся порядок, т.е. модификации каждого второго нуклеотида, может быть одинаковым, но каждая из смысловых или антисмысловых цепей может быть выбрана из нескольких возможностей модификаций в чередующемся порядке, таких как "АВАВАВ...", "АСАСАС...", "ВДВДВД..." или "СДСДСД..." и т.д.

В некоторых вариантах осуществления молекула дцРНК согласно изобретению включает порядок модификации чередующегося мотива на смысловой цепи по сравнению с порядком модификации чередующегося мотива на антисмысловой цепи. Смещение может быть таким, что модифицированная группа нуклеотидов смысловой цепи соответствует модифицированной по-разному группе нуклеотидов антисмысловой цепи и наоборот. Например, когда смысловая цепь спарена с антисмысловой цепью в дцРНК дуплексе, чередующийся мотив в смысловой цепи может начинаться с "АВАВАВ" с 5'-3' цепи, а чередующийся мотив в антисмысловой цепи может начинаться с "ВАВАВА" с 3'-5' цепи в дуплексной области. В качестве еще одного примера, чередующийся мотив в смысловой цепи может начинаться с "ААВВААВВ" с 5'-3' цепи, а чередующийся мотив в антисмысловой цепи может начинаться с "ВВААВВАА" с 3'-5' цепи в дуплексной области, при этом происходит полное или частичное смещение порядков модификации между смысловой цепью и антисмысловой цепью.

Молекула дцРНК согласно изобретению может дополнительно включать по меньшей мере одну фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь. Модификация фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи может присутствовать на любом нуклеотиде смысловой цепи и/или антисмысловой цепи, в любом положении цепи. Например, модификация межнуклеотидной связи может присутствовать на каждом нуклеотиде смысловой или антисмысловой цепи; каждая модификация межнуклеотидной связи может присутствовать в чередующемся порядке на смысловой цепи или антисмысловой цепи; или смысловая цепь или антисмысловая цепь включает обе



модификации межнуклеотидной связи в чередующемся порядке. Порядок чередования модификации межнуклеотидной связи на смысловой цепи может быть таким же или может отличаться от антисмысловой цепи, и порядок чередования модификации межнуклеотидной связи в смысловой цепи может быть смещен относительно порядка чередования модификации межнуклеотидной связи на антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления молекула дцРНК включает модификацию фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи в области оверхенга. Например, область оверхенга включает два нуклеотида, имеющих фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь между двумя нуклеотидами. Модификации межнуклеотидной связи также могут быть сделаны для соединения нуклеотидов в оверхенге с концевыми парами нуклеотидов в дуплексной области. Например, по меньшей мере 2, 3, 4 или все нуклеотиды в оверхенге могут быть связаны фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связью, и, необязательно, могут присутствовать дополнительные фосфоротиоатные или метилфосфонатные межнуклеотидные связи, связывающие нуклеотид в оверхенге со спаренным нуклеотидом, который находится рядом с нуклеотидом в оверхенге. Например, по меньшей мере две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи могут присутствовать между тремя концевыми нуклеотидами, два из которых находятся в оверхенге, а третий является спаренным нуклеотидом рядом с нуклеотидом в оверхенге. Предпочтительно эти три концевых нуклеотида могут присутствовать на 3'-конце антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь молекулы дцРНК включает 1-10 блоков из двух-десяти фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей расположена в любом положении олигонуклеотидной последовательности, и указанная смысловая цепь спарена с антисмысловой цепью, включающей любую комбинацию фосфоротиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или с антисмысловой цепью, включающей фосфоротиоатную или метилфосфонатную, или фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь молекулы дцРНК включает два блока из двух фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей расположена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая цепь спарена со смысловой цепью, включающей любую комбинацию фосфоротиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или антисмысловой цепью, включающей фосфоротиоатную или метилфосфонатную, или фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь молекулы дцРНК включает два блока из трех фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных

связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей расположена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая цепь спарена со смысловой цепью, включающей любую комбинацию фосфоротиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или антисмысловой цепью, включающей фосфоротиоатную или метилфосфонатную, или фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь молекулы дцРНК включает два блока из четырех фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей расположена в любом положении олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая цепь спарена со смысловой цепью, включающей любую комбинацию фосфоротиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или антисмысловой цепью, включающей фосфоротиоатную или метилфосфонатную, или фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь молекулы дцРНК включает два блока из пяти фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей расположена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая цепь спарена со смысловой цепью, включающей любую комбинацию фосфоротиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или антисмысловой цепью, включающей фосфоротиоатную или метилфосфонатную, или фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь молекулы дцРНК включает два блока из шести фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей расположена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая цепь спарена со смысловой цепью, включающей любую комбинацию фосфоротиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или антисмысловой цепью, включающей фосфоротиоатную или метилфосфонатную, или фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь молекулы дцРНК включает два блока из семи фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей расположена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая цепь спарена со смысловой цепью, включающей любую комбинацию фосфоротиоатных,

метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или антисмысловой цепью, включающей фосфоротиоатную или метилфосфонатную, или фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь молекулы дцРНК включает два блока из восьми фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5 или 6 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей расположена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая цепь спарена со смысловой цепью, включающей любую комбинацию фосфоротиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или антисмысловой цепью, включающей фосфоротиоатную или метилфосфонатную, или фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь молекулы дцРНК включает два блока из девяти фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3 или 4 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей расположена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая цепь спарена со смысловой цепью, включающей любую комбинацию фосфоротиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или антисмысловой цепью, включающей фосфоротиоатную или метилфосфонатную, или фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления молекула дцРНК согласно изобретению дополнительно включает одну или более модификаций фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи в пределах 1-10 концевых положений смысловой или антисмысловой цепи. Например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов могут быть связаны фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связью на одном или обоих концах смысловой или антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления молекула дцРНК согласно изобретению дополнительно включает одну или более модификаций фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей в пределах 1-10 внутренней области дуплекса каждой смысловой или антисмысловой цепи. Например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов могут быть связаны фосфоротиоатной метилфосфонатной межнуклеотидной связью в положениях 8-16 дуплексной области, считая от 5'-конца смысловой цепи; молекула дцРНК необязательно может дополнительно включать одну или более модификаций фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей в пределах 1-10 концевых положений.

В некоторых вариантах осуществления молекула дцРНК согласно изобретению дополнительно включает от одной до пяти модификаций фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 и от одной до пяти модификаций фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 смысловой цепи (считая от 5'-конца), и от одной до пяти модификаций фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и от









хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров скелета включает не больше 6 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров скелета включает не больше 5 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров скелета включает не больше 4 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров скелета включает не больше 3 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров скелета включает не больше 2 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления обычная структура хиральных центров скелета включает не больше 1 межнуклеотидной связи, которая не является хиральной. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров скелета включает по меньшей мере 10 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации и не больше 8 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров скелета включает по меньшей мере 11 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации и не больше 7 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров скелета включает по меньшей мере 12 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации и не больше 6 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров скелета включает по меньшей мере 13 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации и не больше 6 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров скелета включает по меньшей мере 14 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации и не больше 5 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров скелета включает по меньшей мере 15 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации и не больше 4 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидные связи в Sp-конфигурации необязательно являются смежными или несмежными. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидные связи в Rp-конфигурации необязательно являются смежными или несмежными. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидные связи, которые не являются хиральными, необязательно являются смежными или несмежными.

В некоторых вариантах осуществления соединение согласно изобретению включает блок, который представляет собой стереохимический блок. В некоторых вариантах осуществления блок представляет собой Rp-блок в том смысле, что каждая межнуклеотидная связь блока представляет собой Rp. В некоторых вариантах осуществления 5'-блок представляет собой Rp-блок. В некоторых вариантах осуществления 3'-блок представляет собой Rp-блок. В некоторых вариантах осуществления блок представляет собой Sp-блок в том смысле, что каждая межнуклеотидная связь блока



представляет собой Sp-блок. В некоторых вариантах осуществления 5'-блок представляет собой Sp-блок. В некоторых вариантах осуществления 3'-блок представляет собой Sp-блок. В некоторых вариантах осуществления предложенные олигонуклеотиды включают как Rp-блоки, так и Sp-блоки. В некоторых вариантах осуществления предложенные олигонуклеотиды включают один или больше Rp-блоков, но не включают Sp-блоки. В некоторых вариантах осуществления предложенные олигонуклеотиды включают один или больше Sp-блоков, но не включают Rp-блоки. В некоторых вариантах осуществления предложенные олигонуклеотиды включают один или больше PO-блоков, в которых каждая межнуклеотидная связь представляет собой природную фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления соединение согласно изобретению включает 5'-блок, который представляет собой Sp-блок, в котором каждый остаток сахара включает 2'-F модификацию. В некоторых вариантах осуществления 5'-блок представляет собой Sp-блок, в котором каждая межнуклеотидная связь представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь, а каждый остаток сахара включает 2'-F модификацию. В некоторых вариантах осуществления 5'-блок представляет собой Sp-блок, в котором каждая межнуклеотидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь, а каждый остаток сахара включает 2'-F модификацию. В некоторых вариантах осуществления 5'-блок включает 4 или более нуклеозидных звеньев. В некоторых вариантах осуществления 5'-блок включает 5 или более нуклеозидных звеньев. В некоторых вариантах осуществления 5'-блок включает 6 или более нуклеозидных звеньев. В некоторых вариантах осуществления 5'-блок включает 7 или более нуклеозидных звеньев. В некоторых вариантах осуществления 3'-блок представляет собой Sp-блок, в котором каждый остаток сахара включает 2'-F модификацию. В некоторых вариантах осуществления 3'-блок представляет собой Sp-блок, в котором каждая межнуклеотидная связь представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь, а каждый остаток сахара включает 2'-F модификацию. В некоторых вариантах осуществления 3'-блок представляет собой Sp-блок, в котором каждая межнуклеотидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь, а каждый остаток сахара включает 2'-F модификацию. В некоторых вариантах осуществления 3'-блок включает 4 или более нуклеозидных звеньев. В некоторых вариантах осуществления 3'-блок включает 5 или более нуклеозидных звеньев. В некоторых вариантах осуществления 3'-блок включает 6 или более нуклеозидных звеньев. В некоторых вариантах осуществления 3'-блок включает 7 или более нуклеозидных звеньев.

В некоторых вариантах осуществления соединение согласно изобретению включает тип нуклеозида в области или олигонуклеотид, за которым следует определенный тип межнуклеотидной связи, например, природная фосфатная связь, модифицированная межнуклеотидная связь, хиральная межнуклеотидная Rp-связь, хиральная межнуклеотидная Sp-связь и т.д. В некоторых вариантах осуществления после A следует Sp. В некоторых вариантах осуществления после A следует Rp. В некоторых вариантах осуществления после A следует природная фосфатная связь (PO). В некоторых вариантах

осуществления после U следует Sp. В некоторых вариантах осуществления после U следует Rp. В некоторых вариантах осуществления после U следует природная фосфатная связь (PO). В некоторых вариантах осуществления после C следует Sp. В некоторых вариантах осуществления после C следует Rp. В некоторых вариантах осуществления после C следует природная фосфатная связь (PO). В некоторых вариантах осуществления после G следует Sp. В некоторых вариантах осуществления после G следует Rp. В некоторых вариантах осуществления после G следует естественная фосфатная связь (PO). В некоторых вариантах осуществления после C и U следует Sp. В некоторых вариантах осуществления после C и U следует Rp. В некоторых вариантах осуществления после C и U следует естественная фосфатная связь (PO). В некоторых вариантах осуществления после A и G следует Sp. В некоторых вариантах осуществления после A и G следует Rp.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь содержит фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 21 и 22 и между положениями нуклеотидов 22 и 23, где антисмысловая цепь содержит по меньшей мере одну термодестабилизирующую модификацию дуплекса, расположенную в затравочной области антисмысловой цепи (т.е. в положениях 2-9 на 5'-конце антисмысловой цепи), и где дцРНК необязательно дополнительно содержит по меньшей мере одну (например, одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь или все восемь) из следующих характеристик: (i) антисмысловая цепь включает 2, 3, 4, 5 или 6 2'-фтор-модификаций; (ii) антисмысловая цепь включает 3, 4 или 5 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей; (iii) смысловая цепь конъюгирована с лигандом; (iv) смысловая цепь включает 2, 3, 4 или 5 2'-фтор-модификаций; (v) смысловая цепь включает 1, 2, 3, 4 или 5 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей; (vi) дцРНК включает по меньшей мере четыре 2'-фтор-модификации; (vii) дцРНК включает дуплексную область длиной 12-40 пар нуклеотидов; и (viii) дцРНК имеет тупой конец на 5'-конце антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь включает фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидами в положениях 1 и 2, между нуклеотидами в положениях 2 и 3, между нуклеотидами в положениях 21 и 22 и между нуклеотидами в положениях 22 и 23, где антисмысловая цепь содержит по меньшей мере одну термически дестабилизирующую модификацию дуплекса, расположенную в затравочной области антисмысловой цепи (т.е. в положениях 2-9 на 5'-конце антисмысловой цепи), и где дцРНК необязательно дополнительно обладает по меньшей мере одной (например, одной, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью или всеми восемью) из следующих характеристик: (i) антисмысловая цепь включает 2, 3, 4, 5 или 6 2'-фтор-модификаций; (ii) смысловая цепь конъюгирована с лигандом; (iii) смысловая цепь включает 2, 3, 4 или 5 2'-фтор-модификаций; (iv) смысловая цепь включает 1, 2, 3, 4 или 5 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей; (v) дцРНК включает по меньшей мере четыре 2'-фтор-модификации; (vi) дцРНК включает дуплексную область длиной 12-40 пар нуклеотидов; (vii) дцРНК включает дуплексную область длиной 12-40 пар нуклеотидов; и (viii) дцРНК имеет тупой конец на 5'-конце антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь включает фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2 и между положениями нуклеотидов 2 и 3, где антисмысловая цепь содержит по меньшей мере одну термодестабилизирующую модификацию дуплекса, расположенную в затравочной области антисмысловой цепи (т.е. в положениях 2-9 на 5'-конце антисмысловой цепи), и где дцРНК необязательно дополнительно содержит по меньшей мере одну (например, одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь или все восемь) из следующих характеристик: (i) антисмысловая цепь включает 2, 3, 4, 5 или 6 2'-фтор-модификаций; (ii) антисмысловая цепь включает 1, 2, 3, 4 или 5 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей; (iii) смысловая цепь конъюгирована с лигандом; (iv) смысловая цепь включает 2, 3, 4 или 5 2'-фтор-модификаций; (v) смысловая цепь включает 3, 4 или 5 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей; (vi) дцРНК включает по меньшей мере четыре 2'-фтор-модификации; (vii) дцРНК включает дуплексную область длиной 12-40 пар нуклеотидов; и (viii) дцРНК имеет тупой конец на 5'-конце антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь включает фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между положениями нуклеотидов 1 и 2 и между положениями нуклеотидов 2 и 3, антисмысловая цепь включает 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, где антисмысловая цепь содержит по меньшей мере одну термодестабилизирующую модификацию дуплекса, расположенную в затравочной области антисмысловой цепи (т.е. в положениях 2-9 на 5'-конце антисмысловая цепь), и где дцРНК необязательно дополнительно обладает по меньшей мере одной (например, одной, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью или всеми семью) из следующих характеристик: (i) антисмысловая цепь включает 2, 3, 4, 5 или 6 2'-фтор-модификаций; (ii) смысловая цепь конъюгирована с лигандом; (iii) смысловая цепь включает 2, 3, 4 или 5 2'-фтор-модификаций; (iv) смысловая цепь включает 3, 4 или 5 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей; (v) дцРНК включает по меньшей мере четыре 2'-фтор-модификации; (vi) дцРНК включает дуплексную область длиной 12-40 пар нуклеотидов; и (vii) дцРНК имеет тупой конец на 5'-конце антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления молекула дцРНК согласно изобретению включает некомплементарный мишени нуклеотид(ы) в пределах дуплекса или их комбинации. Некомплементарный нуклеотид может присутствовать в области оверхенга или области дуплекса. Пара оснований может быть ранжирована по своей склонности вызывать диссоциацию или плавление (например, по свободной энергии ассоциации или диссоциации конкретной пары; наиболее простой подход состоит в проверке пар на индивидуальной основе, хотя также может использоваться анализ следующего соседа или аналогичный анализ). С точки зрения стимуляции диссоциации: A:U предпочтительнее G:C; G:U предпочтительнее G:C; и I:C предпочтительнее G:C (I=инозин). Некомплементарные нуклеотиды, например, неканонические или отличные от

канонических пары (как описано в другой части настоящего документа), предпочтительнее канонических (A:T, A:U, G:C) пар; и пары, которые включают универсальное основание, предпочтительнее канонических пар.

В одном варианте осуществления молекула дцРНК согласно изобретению включает по меньшей мере одну из первых 1, 2, 3, 4 или 5 пар оснований в дуплексных областях от 5'-конца антисмысловой цепи, которые могут быть независимо выбраны из группы: A:U, G:U, I:C, и некомплементарные пары, например, неканонические или отличные от канонических пары, или пары, которые включают универсальное основание, что способствует диссоциации антисмысловой цепи на 5'-конце дуплекса.

В одном варианте осуществления нуклеотид в положении 1 в дуплексной области от 5'-конца антисмысловой цепи выбран из группы, состоящей из A, dA, dU, U и dT. В альтернативе по меньшей мере одна из первых 1, 2 или 3 пар оснований в дуплексной области от 5'-конца антисмысловой цепи представляет собой пару оснований AU. Например, первая пара оснований в дуплексной области от 5'-конца антисмысловой цепи представляет собой пару оснований AU.

Было обнаружено, что введение 4'-модифицированного или 5'-модифицированного нуклеотида на 3'-конец фосфодизэфирной (PO), фосфоротиоатной (PS) или фосфородитиоатной (PS2) связи динуклеотида в любом положении одноцепочечного или двухцепочечного олигонуклеотида может оказывать стерический эффект в отношении межнуклеотидной связи и, следовательно, защищать или стабилизировать ее от воздействия нуклеаз.

В некоторых вариантах осуществления 5'-модифицированный нуклеозид вводят на 3'-конец динуклеотида в любом положении одноцепочечной или двухцепочечной миРНК. Например, 5'-алкилированный нуклеозид может быть введен на 3'-конец динуклеотида в любое положение одноцепочечной или двухцепочечной миРНК. Алкильная группа в 5'-положении рибозного сахара может быть рацемическим или хирально чистым R- или S-изомером. Примером 5'-алкилированного нуклеозида является 5'-метилнуклеозид. 5'-метил может быть либо рацемическим, либо хирально чистым R- или S-изомером.

В некоторых вариантах осуществления 4'-модифицированный нуклеозид вводят на 3'-конец динуклеотида в любом положении одноцепочечной или двухцепочечной миРНК. Например, 4'-алкилированный нуклеозид может быть введен на 3'-конец динуклеотида в любое положение одноцепочечной или двухцепочечной миРНК. Алкильная группа в 4'-положении рибозного сахара может быть рацемическим или хирально чистым R- или S-изомером. Примером 4'-алкилированного нуклеозида является 4'-метилнуклеозид. 4'-метил может быть либо рацемическим, либо хирально чистым R- или S-изомером. В альтернативе 4'-O-алкилированный нуклеозид может быть введен на 3'-конец динуклеотида в любое положение одноцепочечной или двухцепочечной миРНК. 4'-O-алкил рибозного сахара может быть рацемическим или хирально чистым R- или S-изомером. Примером 4'-O-алкилированного нуклеозида является 4'-O-метилнуклеозид. 4'-O-метил может быть либо рацемическим, либо хирально чистым R- или S-изомером.

В некоторых вариантах осуществления 5'-алкилированный нуклеозид вводят в любое положение смысловой или антисмысловой цепи дцРНК, при этом такая модификация сохраняет или улучшает эффективность дцРНК. 5'-алкил может быть либо рацемическим, либо хирально чистым R- или S-изомером. Примером 5'-алкилированного нуклеозида является 5'-метилнуклеозид. 5'-метил может быть либо рацемическим, либо хирально чистым R- или S-изомером.

В некоторых вариантах осуществления 4'-алкилированный нуклеозид вводят в любое положение смысловой или антисмысловой цепи дцРНК, при этом такая модификация сохраняет или улучшает эффективность дцРНК. 4'-алкил может быть либо рацемическим, либо хирально чистым R- или S-изомером. Примером 4'-алкилированного нуклеозида является 4'-метилнуклеозид. 4'-метил может быть либо рацемическим, либо хирально чистым R- или S-изомером.

В некоторых вариантах осуществления 4'-О-алкилированный нуклеозид вводят в любое положение смысловой или антисмысловой цепи дцРНК, при этом такая модификация сохраняет или улучшает эффективность дцРНК. 5'-алкил может быть либо рацемическим, либо хирально чистым R- или S-изомером. Примером 4'-О-алкилированного нуклеозида является 4'-О-метилнуклеозид. 4'-О-метил может быть либо рацемическим, либо хирально чистым R- или S-изомером.

В некоторых вариантах осуществления молекула дцРНК согласно изобретению может включать связи 2'-5' (с 2'-Н, 2'-ОН и 2'-ОМе и с Р=О или Р=S). Например, модификации 2'-5'-связей можно использовать для повышения устойчивости к нуклеазам или для ингибирования связывания смысловой цепи с антисмысловой цепью, или их можно использовать на 5'-конце смысловой цепи, чтобы препятствовать активации смысловой цепи посредством RISC.

В другом варианте осуществления молекула дцРНК согласно изобретению может включать L-сахара (например, L-рибозу, L-арабинозу с 2'-Н, 2'-ОН и 2'-ОМе). Например, такие модификации с L-сахарами можно использовать для повышения устойчивости к нуклеазам или для ингибирования связывания смысловой цепи с антисмысловой цепью, или их можно использовать на 5'-конце смысловой цепи, чтобы препятствовать активации смысловой цепи посредством RISC.

В различных публикациях описаны мультимерные миРНК, которые можно использовать с дцРНК согласно настоящему изобретению. Такие публикации включают WO 2007/091269, US 7858769, WO 2010/141511, WO 2007/117686, WO 2009/014887 и WO 2011/031520, которые настоящим полностью включены в настоящий документ.

Как более подробно описано ниже, РНКи средство, которое содержит конъюгирования одной или более углеводных молекул с РНКи средством, может оптимизировать одно или более свойств РНКи средства. Во многих случаях углеводная молекула будет присоединена к модифицированной субъединице РНКи средства. Например, рибозный сахар одной или более рибонуклеотидных субъединиц дцРНК средства может быть заменен другим фрагментом, например, неуглеводным

(предпочтительно циклическим) носителем, к которому присоединен углеводный лиганд. Рибонуклеотидная субъединица, в которой был таким способом заменен сахар рибоза, именуется в настоящем документе субъединицей с модификацией путем замены рибозы (RRMS). Циклический носитель может быть карбоциклической кольцевой системой, т.е. все атомы в кольце являются атомами углерода, или гетероциклической кольцевой системой, т.е. один или больше атомов в кольце могут быть гетероатомом, например, азотом, кислородом, серой. Циклический носитель может быть моноциклической кольцевой системой или может содержать два или больше колец, например, конденсированных колец. Циклический носитель может быть полностью насыщенной кольцевой системой или может содержать одну или больше двойных связей.

Лиганд может быть присоединен к полинуклеотиду при посредстве носителя. Носители включают: (i) по меньшей мере одну "точку присоединения к скелету", предпочтительно две "точки присоединения к скелету" и (ii) по меньшей мере одну "точку привязывания". "Точка приприсоединения к скелету" при использовании в настоящем документе относится к функциональной группе, например гидроксильной группе, или, как правило, связи, доступной и подходящей для включения носителя в скелет, например, фосфатный или модифицированный фосфатный, например серосодержащий, скелет рибонуклеиновой кислоты. "Точка привязывания" (TAP) в некоторых вариантах осуществления относится к атому в составляющем кольце циклического носителя, например, атому углерода или гетероатому (отличному от атома, который обеспечивает точку присоединения к скелету), который присоединяет выбранную молекулу. Такая молекула может быть, например, углеводом, например моносахаридом, дисахаридом, трисахаридом, тетрасахаридом, олигосахаридом и полисахаридом. Необязательно выбранная молекула соединена промежуточной связью с циклическим носителем. Таким образом, циклический носитель часто будет включать функциональную группу, например аминогруппу, или, как правило, предоставлять связь, подходящую для включения или присоединения другого химического соединения, например лиганда, к составляющему кольцу.

РНКи средства могут быть конъюгированы с лигандом посредством носителя, где носитель может быть циклической группой или ациклической группой; предпочтительно циклическая группа выбрана из пирролидинила, пиразолинила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, [1,3]диоксолана, оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, хиноксалинила, пиридазинонила, тетрагидрофурила и декалина; предпочтительно ациклическая группа выбрана из сериноловой цепи или диэтаноломиновой цепи.

В некоторых конкретных вариантах осуществления РНКи средство для применения в способах согласно настоящему изобретению представляет собой средство, выбранное из группы средств, перечисленных в любой из Таблиц 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15., 17, 18, 20, 21, 24, 25, 27-30, 32 и 33. Такие средства могут дополнительно включать лиганд.

#### **IV. Молекулы иРНК, конъюгированные с лигандами**

Другая модификация РНК в иРНК согласно изобретению включает химическое связывание с иРНК одного или больше лигандов, молекул или конъюгатов, которые улучшают активность, клеточное распределение или клеточный захват иРНК, например, в клетку. Такие молекулы включают, без ограничения перечисленными, липидные молекулы, такие как молекулу холестерина (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86: 6553-6556), холевую кислоту (Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4:1053-1060), тиоэфир, например, берил-S-тримитилтиол (Manoharan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306-309; Manoharan et al. 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, ди-гексадецил-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), полиаминовую или полиэтиленгликолевую цепь (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969-973) или адамантануксусную кислоту (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654), пальмитильную группу (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229-237), или молекулу октадециламина или гексиламинокарбонилкохлестерина (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923-937).

В некоторых вариантах осуществления лиганд изменяет распределение, таргетинг или время жизни иРНК средства, в которое он включен. В некоторых 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 соединением, в котором не содержится такой лиганд. Типичные лиганды не будут участвовать в спаривании дуплекса в дуплексной нуклеиновой кислоте.

Лиганды могут включать природное вещество, такое как белок (например, человеческий сывороточный альбумин (ЧСА), липопротеин низкой плотности (ЛПНП) или глобулин); углевод (например, декстран, пуллулан, хитин, хитозан, инулин, циклодекстрин или гиалуроновую кислоту); или липид. Лиганд также может быть рекомбинантной или синтетической молекулой, такой как синтетический полимер, например, синтетическая полиаминокислота. Примеры полиаминокислот включают полиаминокислоту, которая представляет собой полилизин (PLL), поли-L-аспарагиновую кислоту, поли-L-глутаминовую кислоту, сополимер стирола и малеинового ангидрида, сополимер поли(L-лактида-ко-гликолида), сополимер дивинилового эфира и малеинового ангидрида, сополимер N-(2-гидроксипропил)метакриламида (ГПМА), полиэтиленгликоль (ПЭГ), поливиниловый спирт (ПВС), полиуретан, поли(2-этилакриловую кислоту), полимеры N-изопропилакриламида или полифосфазин. Примеры полиаминов включают: полиэтиленимин, полилизин (PLL), спермин, спермидин, полиамин, псевдопептид-полиамин, пептидомиметик полиамин, дендримерный полиамин, аргинин, амидин,

протамин, катионный липид, катионный порфирин, четвертичную соль полиамина или  $\alpha$ -спиральный пептид.

Лиганды также могут включать направляющие группы, например, вещество, направленно взаимодействующее с клеткой или тканью, например, лектин, гликопротеин, липид или белок, например, антитело, которое связывается с определенным типом клеток, таким как клетка почки. Направляющей группой может быть тиротропин, меланотропин, лектин, гликопротеин, поверхностно-активный белок А, углевод муцин, многовалентная лактоза, многовалентная галактоза, N-ацетилгалактозамин, N-ацетилглюкозамин, многовалентная манноза, многовалентная фукоза, гликозилированные полиаминокислоты, многовалентная галактоза, трансферрин, бисфосфонат, полиглутамат, полиаспартат, липид, холестерин, стероид, желчная кислота, фолат, витамин B12, биотин или RGD-пептид или миметик RGD-пептида. В некоторых вариантах осуществления лиганд представляет собой многовалентную галактозу, например, N-ацетилгалактозамин.

Другие примеры лигандов включают красители, интеркаляторы (например, акридины), сшивающие агенты (например, псорален, митомицин С), порфирины (TPPC4, тексафирин, сапфирин), полициклические ароматические углеводороды (например, феназин, дигидрофеназин), искусственные эндонуклеазы (например, ЭДТА), липофильные молекулы, например, холестерин, холевую кислоту, адамантануксусную кислоту, 1-пиренмасляную кислоту, дигидротестостерон, 1,3-бис-О(гексадецил)глицерин, геранилосигексильную группу, гексадецилглицерин, борнеол, ментол, 1,3-пропандиол, гептадецильную группу, пальмитиновую кислоту, миристиновую кислоту, О3-(олеоил)лихолевую кислоту, О3-(олеоил)холеновую кислоту, диметокситритил или феноксазин) и конъюгаты пептидов (например, пептид антеннапедии, Tat-пептид), алкилирующие агенты, фосфат, амино, меркапто, ПЭГ (например, ПЭГ-40К), МПЭГ, [МПЭГ]<sub>2</sub>, полиамино, алкил, замещенный алкил, радиоактивно меченые маркеры, ферменты, гаптены (например, биотин), облегчающие транспорт/всасывание (например, аспирин, витамин Е, фолиевую кислоту), синтетические рибонуклеазы (например, имидазол, бисимидазол, гистамин, имидазольные кластеры, конъюгаты акридин-имидазола, Eu<sup>3+</sup> комплексы тетраазамакроциклов), динитрофенил, HRP или AP.

Лиганды могут быть белками, например, гликопротеинами или пептидами, например, молекулами, обладающими специфическим сродством к колиганду, или антителами, например, антителом, которое связывается с определенным типом клеток, таким как раковая клетка, эндотелиальная клетка или костная клетка. Лиганды могут также включать гормоны и рецепторы гормонов. Они также могут включать непептидные соединения, такие как липиды, лектины, углеводы, витамины, кофакторы, многовалентную лактозу, многовалентную галактозу, N-ацетилгалактозамин, N-ацетилглюкозамин, многовалентную маннозу или многовалентную фукозу. Лиганд может быть, например, липополисахаридом, активатором p38 MAP киназы или активатором NF- $\kappa$ B.

Лиганд может быть веществом, например, лекарственным средством, которое может увеличивать захват иРНК средства клеткой, например, путем нарушения цитоскелета



клетки, например, путем нарушения клеточных микротрубочек, микрофиламентов или промежуточных филаментов. Лекарственным средством может быть, например, таксон, винкристин, винбластин, цитохалазин, нокодазол, джасплакинолид, латрункулин А, фаллоидин, свинхолид А, инданоцин или миосервин.

В некоторых вариантах осуществления лиганд, присоединенный к иРНК, как описано в настоящем документе, действует как модулятор фармакокинетики (модулятор ФК). Модуляторы ФК включают липофилы, желчные кислоты, стероиды, аналоги фосфолипидов, пептиды, белоксвязывающие средства, ПЭГ, витамины и т.д. Примеры модуляторов ФК включают, без ограничения перечисленными, холестерин, жирные кислоты, холевую кислоту, литохолевую кислоту, диалкилглицериды, диацилглицериды, фосфолипиды, сфинголипиды, напроксен, ибупрофен, витамин Е, биотин и т.д. Также известно, что олигонуклеотиды, которые содержат некоторое количество фосфоротиоатных связей, связываются с белком сыворотки, таким образом, короткие олигонуклеотиды, например, олигонуклеотиды приблизительно из 5 оснований, 10 оснований, 15 оснований или 20 оснований, включающие множество фосфоротиоатных связей в скелете, также могут применяться в настоящем изобретении в качестве лигандов (например, в качестве ФК модулирующих лигандов). Кроме того, аптамеры, которые связывают компоненты сыворотки (например, белки сыворотки), также подходят для применения в качестве ФК модулирующих лигандов в вариантах осуществления, описанных в настоящем документе.

Лиганд-конъюгированные иРНК согласно изобретению могут быть синтезированы при использовании олигонуклеотида, который несет боковую реакционноспособную функциональную группу, например, полученную в результате присоединения линкерной молекулы к олигонуклеотиду (как описано ниже). Такой реакционноспособный олигонуклеотид может непосредственно реагировать с доступными в продаже лигандами, лигандами, которые синтезированы с любой из различных защитных групп, или лигандами, к которым присоединен линкерный фрагмент.

Олигонуклеотиды, используемые в конъюгатах согласно изобретению, могут быть легко и рутинно получены с помощью хорошо известного метода твердофазного синтеза. Оборудование для такого синтеза продают несколько поставщиков, включая, например, Applied Biosystems® (Foster City, Calif.). Любые другие способы такого синтеза, известные из уровня техники, могут использоваться дополнительно или в качестве альтернативы. Также известно применение аналогичных методов для получения других олигонуклеотидов, таких как фосфоротиоаты и алкилированные производные.

В лиганд-конъюгированных олигонуклеотидах и несущих молекулу лиганда сиквенс-специфических связанных нуклеозидах согласно настоящему изобретению олигонуклеотиды и олигонуклеозиды могут быть собраны на подходящем ДНК-синтезаторе с использованием стандартных предшественников нуклеотидов или нуклеозидов, или предшественников конъюгатов нуклеотидов или нуклеозидов, которые уже несут линкерный фрагмент, предшественников лиганд-нуклеотид или нуклеозид-

конъюгатов, которые уже несут молекулу лиганда, или ненуклеозидных лиганд-несущих структурных блоков.

При использовании предшественников нуклеотид-конъюгатов, которые уже несут линкерный фрагмент, обычно завершают синтез сиквенс-специфичных связанных нуклеозидов, после чего молекулу лиганда подвергают реакции с линкерным фрагментом с образованием лиганд-конъюгированного олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотида или связанные нуклеозиды согласно настоящему изобретению синтезируют с помощью автоматического синтезатора при использовании фосфорамидитов, полученных из лиганд-нуклеозид конъюгатов, в дополнение к стандартным фосфорамидитам и нестандартным фосфорамидитам, которые доступны в продаже 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 обычно может связывать сывороточный белок, такой как человеческий сывороточный альбумин (ЧСА). ЧСА-связывающий лиганд обеспечивает распределение конъюгата в ткани-мишени, например, в ткани-мишени, отличной от почки. Например, тканью-мишенью может быть печень, включая паренхиматозные клетки печени. Другие молекулы, которые могут связывать ЧСА, также могут использоваться в качестве лигандов. Например, можно использовать напроксен или аспирин. Липид или лиганд на основе липида может: (а) повышать устойчивость конъюгата к деградации, (b) усиливать направленную доставку или транспорт в клетку-мишень или клеточную мембрану, или (с) можно использоваться для регуляции связывания с сывороточным белком, например, ЧСА.

Лиганд на основе липида может использоваться для модулирования, например контроля (например, ингибирования), связывания конъюгата с тканью-мишенью. Например, липид или лиганд на основе липида, который связывается с ЧСА более сильно, с меньшей вероятностью будет направляться в почки и, следовательно, с меньшей вероятностью будет выводиться из организма. Липид или лиганд на основе липида, который связывается с ЧСА менее сильно, может использоваться для направления конъюгата в почки.

В некоторых вариантах осуществления лиганд на основе липида связывает ЧСА. Например, лиганд может связывать ЧСА с достаточной аффинностью, в результате чего повышается распределение конъюгата в ткани, не относящейся к почкам. Однако аффинность обычно не настолько сильная, чтобы связывание ЧСА-лиганда было необратимым.

В некоторых вариантах осуществления лиганд на основе липидов слабо связывает или вообще не связывает ЧСА, при этом распределение конъюгата в почках повышается. Вместо лиганда на основе липида или в дополнение к нему также могут использоваться другие фрагменты, которые направленно взаимодействуют с клетками почек.

В другом аспекте лиганд представляет собой молекулу, например витамин, которая

захватывается клеткой-мишенью, например, пролиферирующей клеткой. Они особенно полезны для лечения нарушений, характеризующихся нежелательной клеточной пролиферацией, например, злокачественного или незлокачественного типа, например, раковых клеток. Примеры витаминов включают витамин А, Е и К. Другие иллюстративные витамины включают витамин В, например, фолиевую кислоту, В12, рибофлавин, биотин, пиридоксаль или другие витамины или питательные вещества, поглощаемые раковыми клетками. Также включены ЧСА и липопротеины низкой плотности (ЛПНП).

### *В. Средства, проникающие в клетки*

В другом аспекте лиганд представляет собой проникающее в клетку средство, такое как спиральное проникающее в клетку средство. В некоторых вариантах осуществления средство является амфипатическим. Иллюстративное средство представляет собой пептид, такой как tat-пептид или пептид антеннопедии. Если средство представляет собой пептид, то он может быть модифицирован, включая пептидилмиметик, инвертомеры, непептидные или псевдопептидные связи и использование D-аминокислот. Спиральное средство обычно является  $\alpha$ -спиральным средством и может иметь липофильную и липофобную фазу.

Лиганд может быть пептидом или пептидомиметиком. Пептидомиметик (также называемый в настоящем документе олигопептидомиметиком) представляет собой молекулу, способную укладываться в определенную трехмерную структуру, подобную природному пептиду. Присоединение пептидов и пептидомиметиков к иРНК средствам может влиять на фармакокинетическое распределение иРНК, например, за счет улучшения клеточного распознавания и абсорбции. Молекула пептида или пептидомиметика может иметь длину приблизительно 5-50 аминокислот, например, приблизительно 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). Пептидным фрагментом может быть дендримерный пептид, конформационно ограниченный пептид или сшитый пептид. В другом альтернативном варианте пептидный фрагмент может включать гидрофобную последовательность транслокации в мембрану (MTS). Примером гидрофобного MTS-содержащего пептида является RFGF, имеющий аминокислотную последовательность AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO: 11). Аналог RFGF (например, аминокислотная последовательность AALLPVLLAAP (SEQ ID NO: 12)), содержащий гидрофобную MTS, также может быть направляющим фрагментом. Пептидный фрагмент может быть "доставляющим" пептидом, который может переносить большие полярные молекулы, включая пептиды, олигонуклеотиды и белок, через клеточные мембраны. Например, было обнаружено, что последовательности Tat белка ВИЧ (GRKKRRQRRPPQ (SEQ ID NO: 13)) и белка антеннопедии *Drosophila* (RQIKIWFQNRMKWKK (SEQ ID NO: 14)) способны функционировать в качестве доставляющих пептидов. Пептид или пептидомиметик может кодироваться случайной последовательностью ДНК, такой как пептид, идентифицированный из библиотеки фагового дисплея или комбинаторной библиотеки

"одна сфера - одно соединение" (ОВОС) (Lam et al., Nature, 354:82-84, 1991). Как правило, пептид или пептидомиметик, привязанный к дцРНК средству через встроенную мономерную единицу, представляет собой пептид, направленный на клетку, такой как пептид аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD) или миметик RGD. Длина пептидного фрагмента может варьировать от приблизительно 5 аминокислот до приблизительно 40 аминокислот. Пептидные фрагменты могут иметь структурную модификацию, например, для улучшения стабильности или непосредственных конформационных свойств. Может использоваться любая из структурных модификаций, описанных ниже.

RGD-пептид для применения в композициях и способах согласно изобретению может быть линейным или циклическим и может быть модифицирован, например, гликозилирован или метилирован, для облегчения направленной доставки в конкретную ткань(и). RGD-содержащие пептиды и пептидомиметики могут включать D-аминокислоты, а также синтетические RGD-миметики. В дополнение к RGD могут использоваться другие фрагменты, направленные на интегриновый лиганд. Предпочтительные конъюгаты такого лиганда направленно взаимодействуют с PECAM-1 или VEGF.

RGD-пептидный фрагмент может использоваться для направленного взаимодействия с конкретным типом клеток, например, опухолевыми клетками, такими как эндотелиальные опухолевые клетки или опухолевые клетки рака молочной железы (Zitzmann et al., Cancer Res., 62:5139-43, 2002). RGD-пептид может способствовать направленной доставке дцРНК средства в опухоли множества других тканей, включая легкие, почки, селезенку или печень (Aoki et al., Cancer Gene Therapy 8:783-787, 2001). Как правило, RGD-пептид будет способствовать направлению иРНК в почки. RGD-пептид может быть линейным или циклическим и может быть модифицирован, например, гликозилирован или метилирован, для облегчения направленной доставки в определенные ткани. Например, гликозилированный RGD-пептид может доставлять иРНК средство в опухолевую клетку, экспрессирующей  $\alpha V\beta 3$  (Haubner et al., Jour. Nucl. Med., 42:326-336, 2001).

"Проникающий в клетку пептид" способен проникать в клетку, например, в микробную клетку, такую как клетка бактерии или гриба, или в клетку млекопитающего, такую как клетка человека. Проникающим в микробную клетку пептидом может быть, например,  $\alpha$ -спиральный линейный пептид (например, LL-37 или цекропин P1), пептид, содержащий дисульфидную связь (например,  $\alpha$ -дефензин,  $\beta$ -дефензин или бактенецин), или пептид, содержащий только одну или две доминирующие аминокислоты (например, PR-39 или индолицидин). Проникающий в клетку пептид также может включать сигнал ядерной локализации (NLS). Например, проникающий в клетку пептид может быть двухкомпонентным амфипатическим пептидом, таким как MPG, который получают при слиянии пептидного домена gp41 ВИЧ-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 согласно изобретению иРНК дополнительно включает углевод. Конъюгированные с углеводами иРНК удобны для доставки нуклеиновых кислот *in vivo*, а также композиций, подходящих для терапевтического применения *in vivo*, как описано в настоящем документе. При использовании в настоящем документе "углевод" относится к соединению, которое либо представляет собой углевод как таковой, состоящий из одного или больше моносахаридных звеньев, содержащих по меньшей мере 6 атомов углерода (которые могут быть линейными, разветвленными или циклическими), причем с каждым атомом углерода связан атом кислорода, азота или серы; или к соединению, содержащему в качестве своей части углеводный фрагмент, состоящий из одного или больше моносахаридных звеньев, каждое из которых содержит по меньшей мере шесть атомов углерода (который может быть линейным, разветвленным или циклическим), причем с каждым атомом углерода связан атом кислорода, азота или серы. Репрезентативные углеводы включают сахара (моно-, ди-, три- и олигосахариды, содержащие от приблизительно 4, 5, 6, 7, 8 или 9 моносахаридных звеньев) и полисахариды, такие как крахмалы, гликоген, целлюлозу 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 включает моносахарид.

В некоторых вариантах осуществления моносахарид представляет собой N-ацетилгалактозамин (GalNAc). Конъюгаты GalNAc, которые включают одно или больше производных N-ацетилгалактозамина (GalNAc), описаны, например, в патенте США 8,106,022, полное содержание которого настоящим включено в настоящий документ посредством отсылки. В некоторых вариантах осуществления конъюгат GalNAc служит в качестве лиганда, который направляет иРНК в конкретные клетки. В некоторых вариантах осуществления конъюгат GalNAc направляет иРНК в клетки печени, например, выступая в качестве лиганда для асиалогликопротеинового рецептора клеток печени (например, гепатоцитов).

В некоторых вариантах осуществления углеводный конъюгат включает одно или больше производных GalNAc. Производные GalNAc могут быть присоединены через линкер, например, двухвалентный или трехвалентный разветвленный линкер. В некоторых вариантах осуществления конъюгат GalNAc конъюгирован с 3'-концом смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления конъюгат GalNAc конъюгирован с иРНК средством (например, с 3'-концом смысловой цепи) через линкер, например, линкер, описанный в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления конъюгат GalNAc конъюгирован с 5'-концом смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления конъюгат GalNAc конъюгирован с иРНК средством (например, с 5'-концом смысловой цепи) через линкер, например, линкер, описанный в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения GalNAc или производное

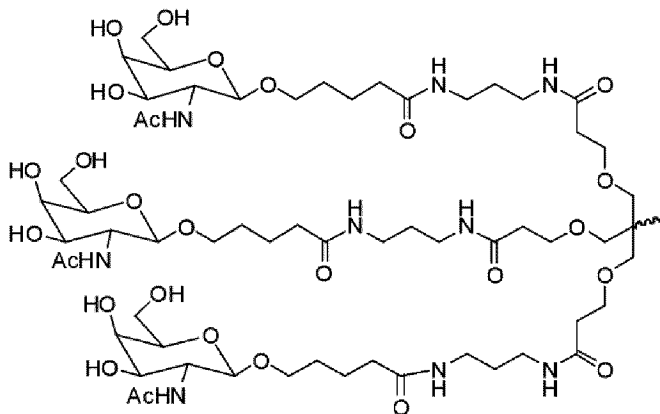
GalNAc присоединены к иРНК средству согласно изобретению через одновалентный линкер. В некоторых вариантах осуществления GalNAc или производное GalNAc присоединены к иРНК средству согласно изобретению через двухвалентный линкер. В других вариантах осуществления изобретения GalNAc или производное GalNAc присоединены к иРНК средству согласно изобретению через трехвалентный линкер. В других вариантах осуществления изобретения GalNAc или производное GalNAc присоединены к иРНК средству согласно изобретению через четырехвалентный линкер.

В некоторых вариантах осуществления двухцепочечные РНКи средства согласно изобретению включают один GalNAc или производное GalNAc, присоединенное к иРНК средству. В некоторых вариантах осуществления двухцепочечные РНКи средства согласно изобретению включают множество (например, 2, 3, 4, 5 или 6) GalNAc или производных GalNAc, каждое из которых независимо присоединено к множеству нуклеотидов двухцепочечного РНКи средства через множество одновалентных линкеров.

В некоторых вариантах осуществления, например, когда две цепи иРНК средства согласно изобретению являются частью одной более крупной молекулы, соединенной непрерывной цепью нуклеотидов между 3'-концом одной нити и 5'-концом соответствующей другой цепи, образующей петлю шпильки, содержащую множество неспаренных нуклеотидов, то тогда каждый неспаренный нуклеотид в петле шпильки может независимо включать GalNAc или производное GalNAc, присоединенное через одновалентный линкер. Петля шпильки также может быть сформирована удлинненным оверхенгом в одной цепи дуплекса.

В некоторых вариантах осуществления, например, когда две цепи иРНК средства согласно изобретению являются частью одной более крупной молекулы, соединенной непрерывной цепью нуклеотидов между 3'-концом одной нити и 5'-концом соответствующей другой цепи, образующей петлю шпильки, содержащую множество неспаренных нуклеотидов, то тогда каждый неспаренный нуклеотид в петле шпильки может независимо включать GalNAc или производное GalNAc, присоединенное через одновалентный линкер. Петля шпильки также может быть сформирована удлинненным оверхенгом в одной цепи дуплекса.

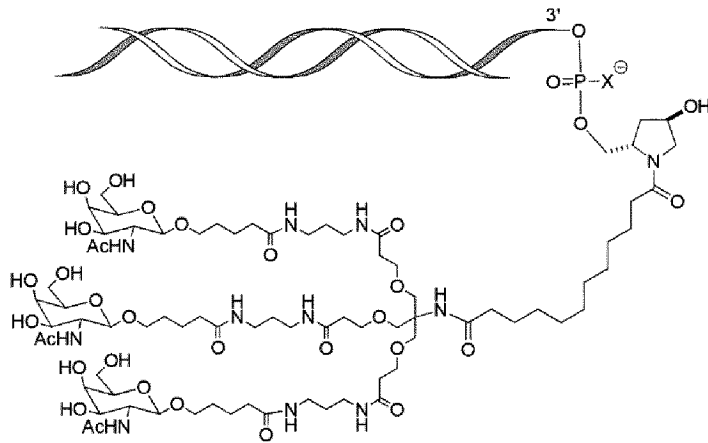
В некоторых вариантах осуществления конъюгат GalNAc представляет собой:



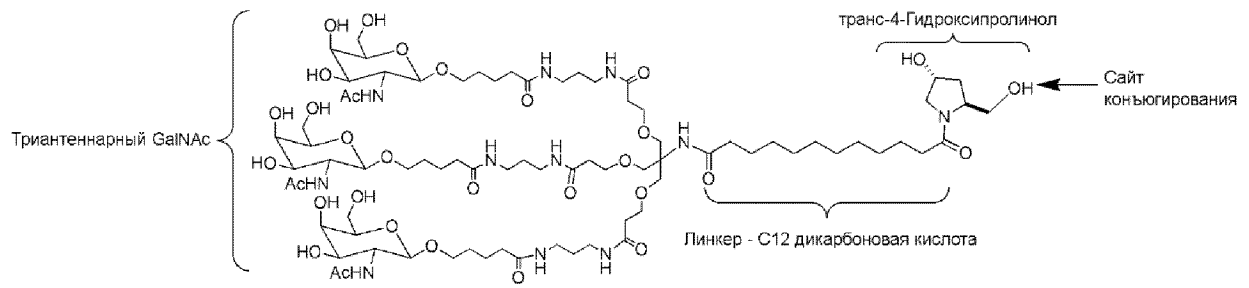
Формула II.

В некоторых вариантах осуществления РНКи средство присоединено к конъюгату

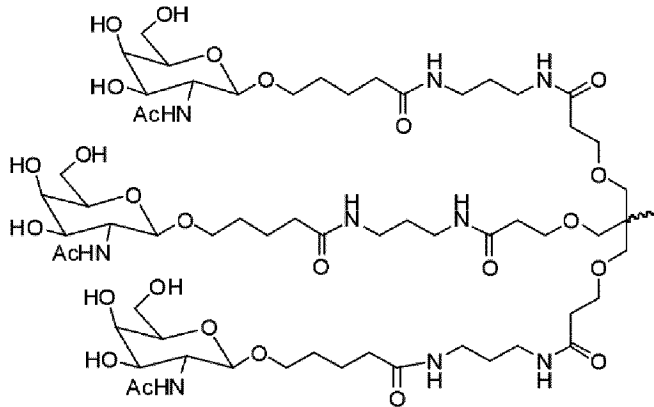
углевода через линкер, как показано на следующей схеме, где X представляет собой O или S:



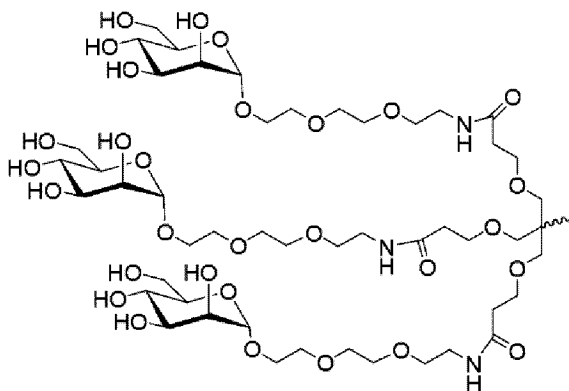
В некоторых вариантах осуществления РНКи средство конъюгировано с L96, как определено в Таблице 1 и показано ниже:



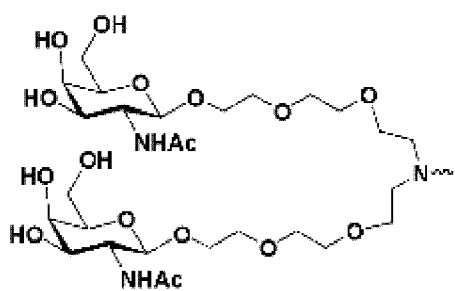
В некоторых вариантах осуществления углеводный конъюгат для применения в композициях и способах согласно изобретению выбран из группы, состоящей из:



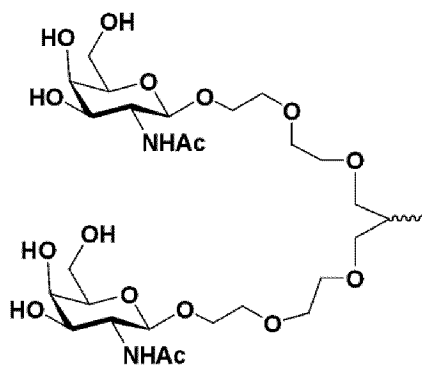
Формула II,



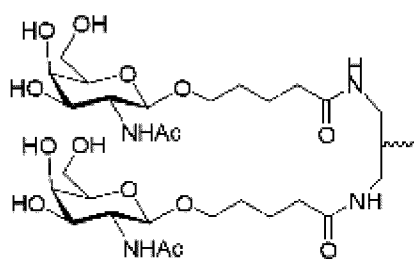
Формула III,



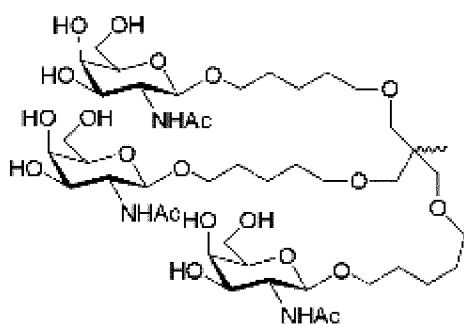
Формула IV,



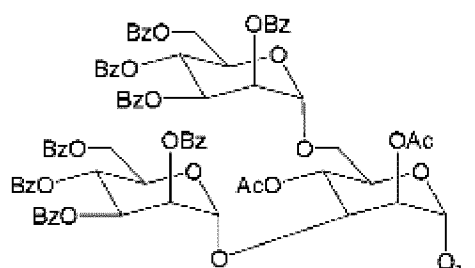
Формула V,



Формула VI,

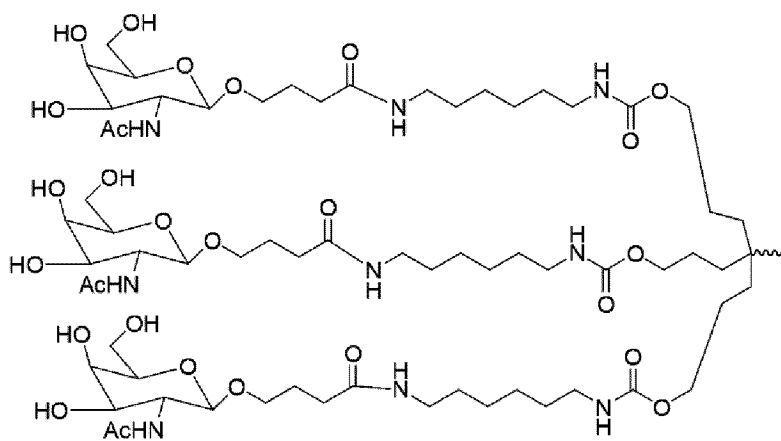


Формула VII,

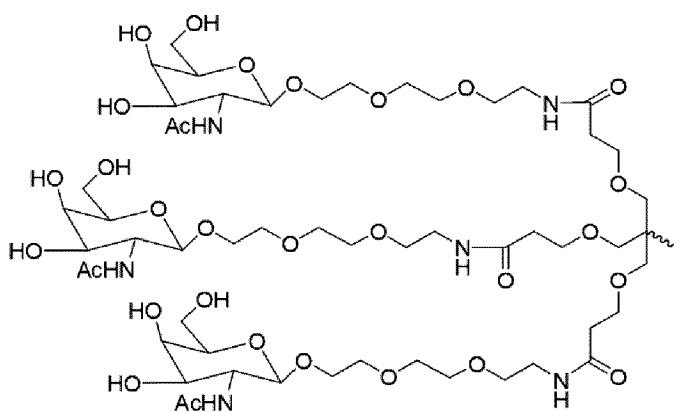


Формула VIII,

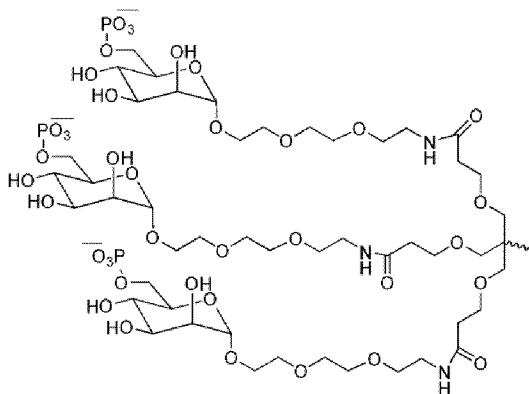




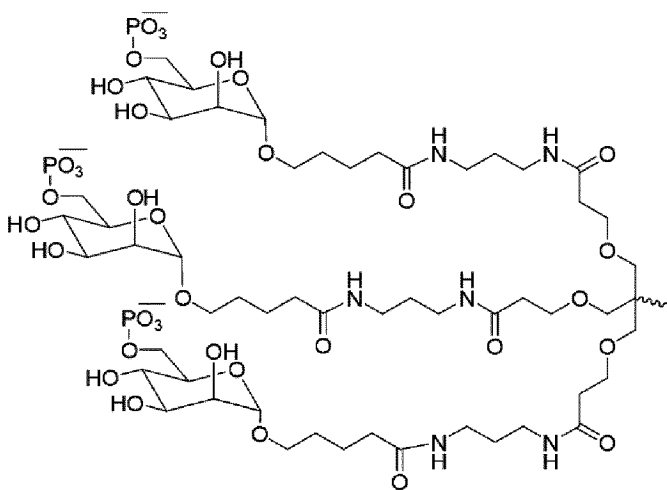
Формула IX,



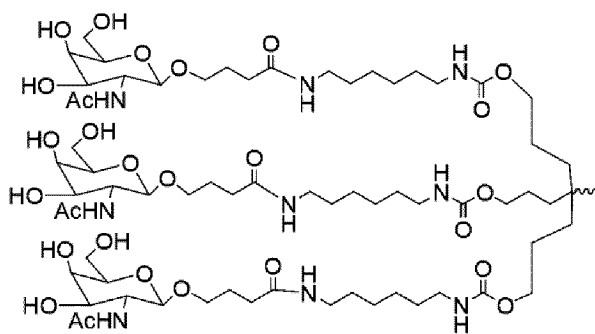
Формула X,



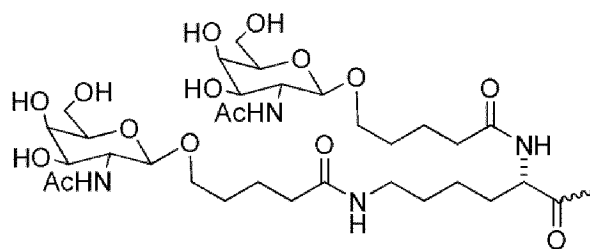
Формула XI,



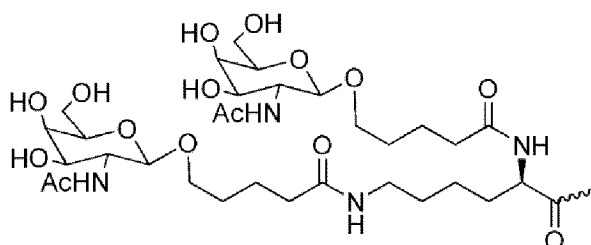
Формула XII,



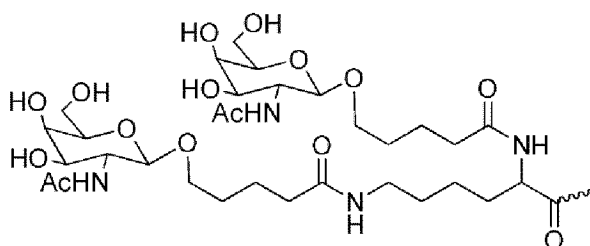
Формула XIII,



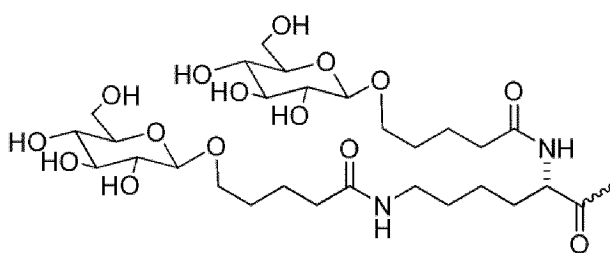
Формула XIV,



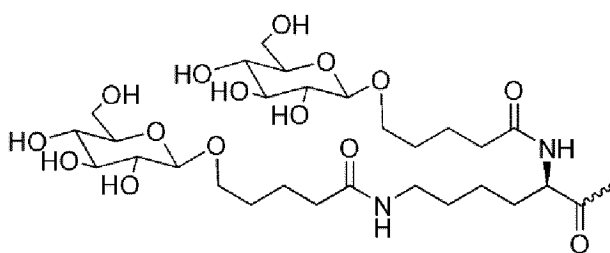
Формула XV,



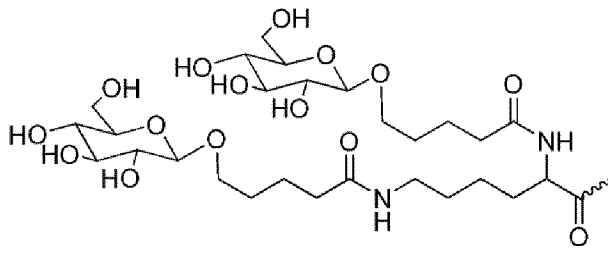
Формула XVI,



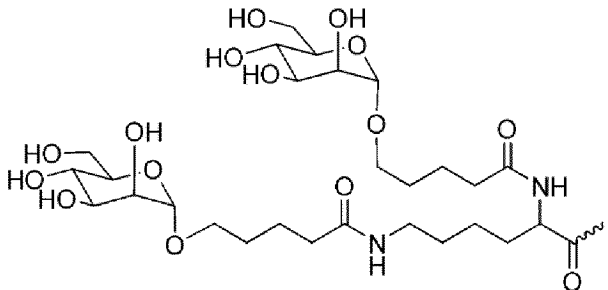
Формула XVII,



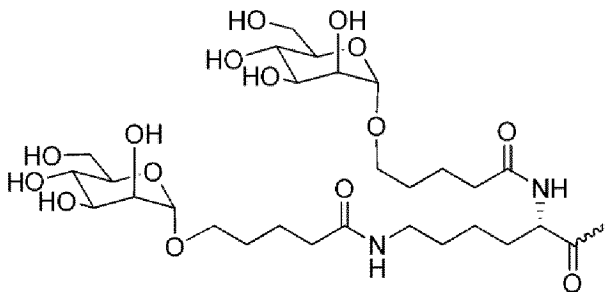
Формула XVIII,



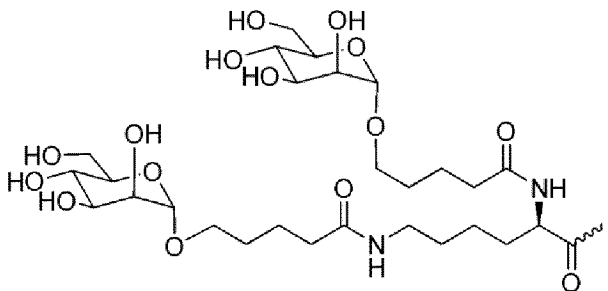
Формула XIX,



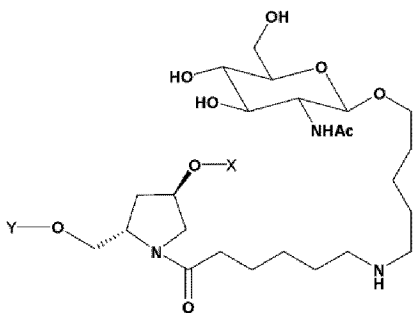
Формула XX,



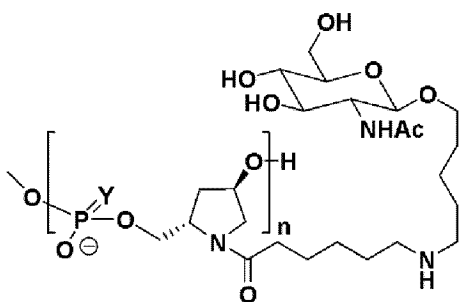
Формула XXI,



Формула XXII,

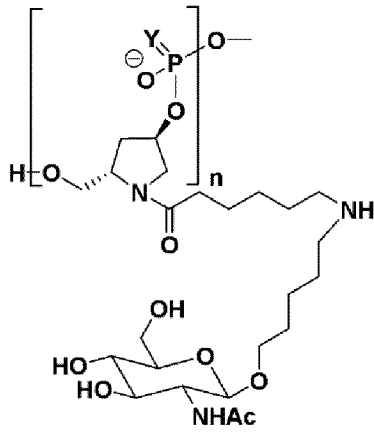


Формула XXIII;



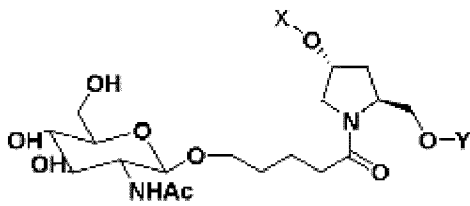
, где Y представляет собой O или S, и n равно 3-6

(Формула XXIV);

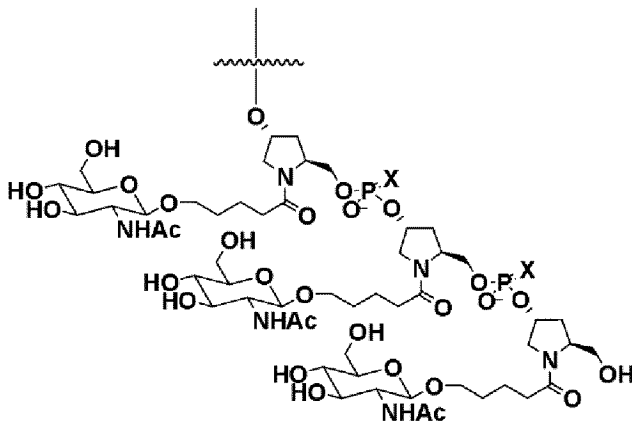


, где Y представляет собой O или S, и n равно 3-6

(Формула XXV);

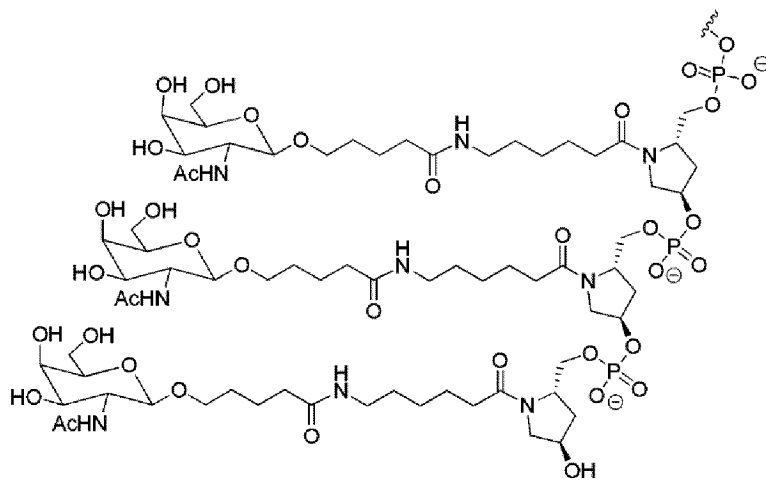


Формула XXVI;

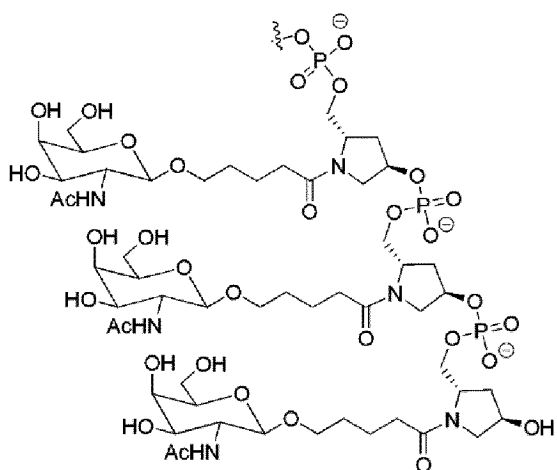


, где X представляет собой O или S

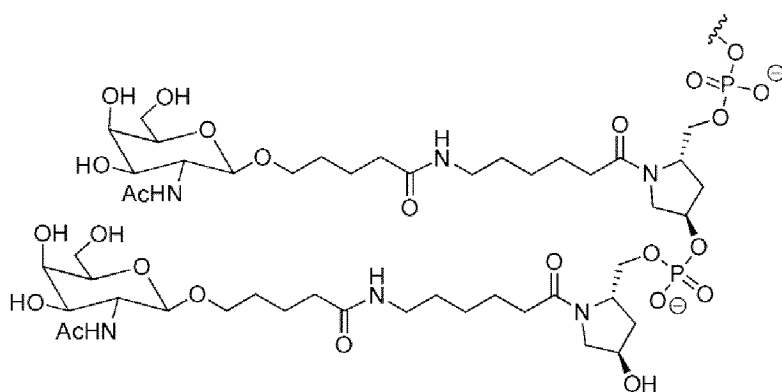
(Формула XXVII);



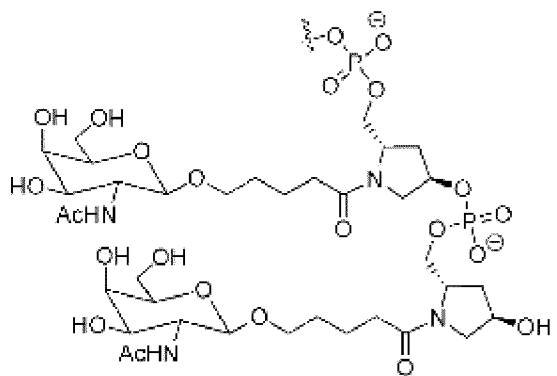
Формула XXVII;



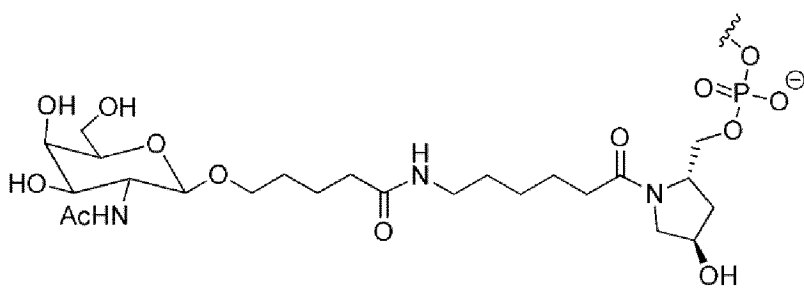
Формула XXIX;



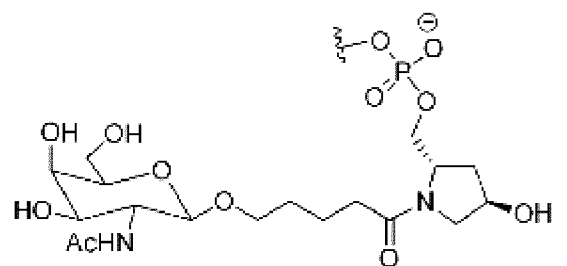
Формула XXX;



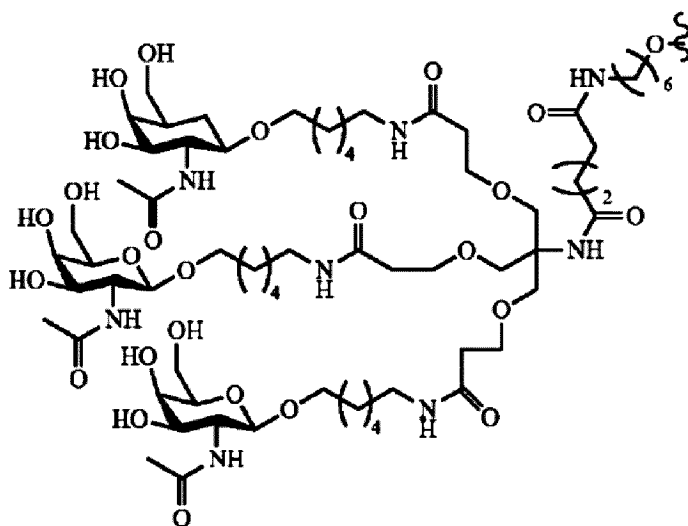
Формула XXXI;



Формула XXXII; и

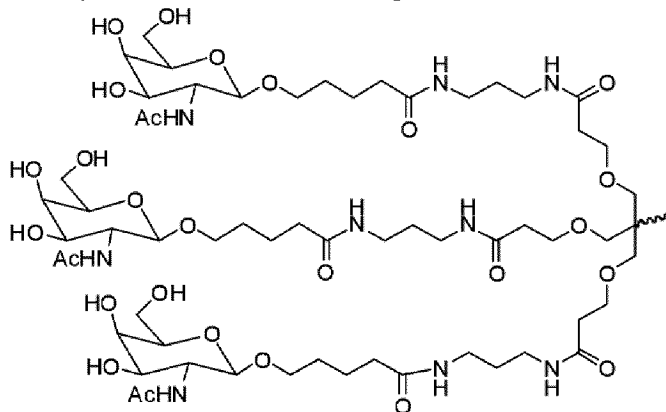


Формула XXXIII.



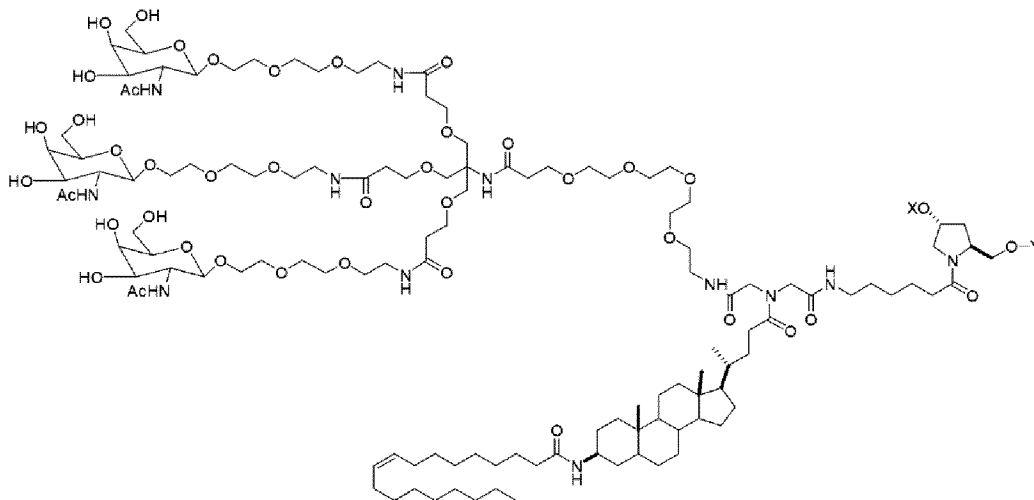
Формула XXXIV.

В некоторых вариантах осуществления углеводный конъюгат для применения в композициях и способах согласно изобретению является моносахаридом. В некоторых вариантах осуществления моносахаридом является N-ацетилгалактозамин, такой как:



Формула II.

Другой репрезентативный углеводный конъюгат для применения в вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, включает, без ограничения:

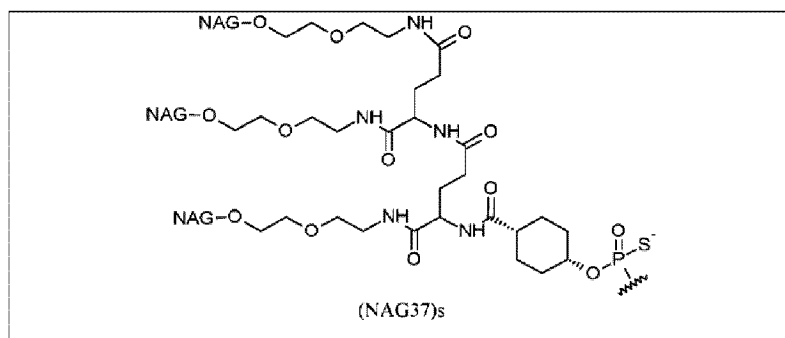


(Формула XXXVI),

когда один из X или Y является олигонуклеотидом, а другой водородом.

В некоторых вариантах осуществления подходящий лиганд является лигандом,

раскрытым в WO 2019/055633, все содержание которой включено в настоящий документ посредством отсылки. В одном варианте осуществления лиганд включает структуру, представленную ниже:



В некоторых вариантах осуществления РНКи средства согласно изобретению могут включать лиганды GalNAc, даже если такие лиганды GalNAc, как предполагается в настоящее время, будут иметь ограниченное применение для предпочтительного интратекального/ЦНС пути(ей) доставки согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления изобретения GalNAc или производное GalNAc присоединены к иРНК средству согласно изобретению через одновалентный линкер. В некоторых вариантах осуществления GalNAc или производное GalNAc присоединены к иРНК средству согласно изобретению через двухвалентный линкер. В других вариантах осуществления изобретения GalNAc или производное GalNAc присоединены к иРНК средству согласно изобретению через трехвалентный линкер.

В одном варианте осуществления двухцепочечные РНКи средства согласно изобретению включают один или более GalNAc или производных GalNAc, присоединенных к иРНК средству. GalNAc может быть присоединен к любому нуклеотиду через линкер на смысловой цепи или антисмысловой цепи. GalNAc может быть присоединен к 5'-концу смысловой нити, 3'-концу смысловой нити, 5'-концу антисмысловой нити или 3'-концу антисмысловой нити. В одном варианте осуществления GalNAc присоединен к 3'-концу смысловой цепи, например, через трехвалентный линкер.

В других вариантах осуществления двухцепочечные РНКи средства согласно изобретению включают множество (например, 2, 3, 4, 5 или 6) GalNAc или производных GalNAc, каждый из которых независимо присоединен к множеству нуклеотидов двухцепочечного РНКи средства через множество линкеров, например, одновалентных линкеров.

В некоторых вариантах осуществления, например, когда две цепи иРНК средства согласно изобретению являются частью одной более крупной молекулы, соединенной непрерывной цепью нуклеотидов между 3'-концом одной цепи и 5'-концом соответствующей другой цепи с образованием петли шпильки, включающей множество неспаренных нуклеотидов, причем каждый неспаренный нуклеотид в петле шпильки может независимо включать GalNAc или производное GalNAc, присоединенные через одновалентный линкер.

В некоторых вариантах осуществления углеводный конъюгат дополнительно включает один или больше дополнительных лигандов, как описано выше, таких как, без ограничения перечисленными, модулятор ФК или проникающий в клетку пептид.

Дополнительные углеводные конъюгаты и линкеры, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают описанные в заявках WO 2014/179620 и WO 2014/179627, полное содержание каждой из которых включено в настоящее описание посредством отсылки.

#### *D. Линкеры*

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

Термин "линкер" или "линкерная группа" означает органический фрагмент, который соединяет две части соединения, например, ковалентно связывает две части соединения. Линкеры обычно включают прямую связь или атом, такой как кислород или серу, звено, такое 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, без ограничения перечисленным, 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, алкинилларилалкил, алкинилларилалкенил, алкинилларилалкинил, алкилгетероарилалкил, алкилгетероарилалкенил, алкилгетероарилалкинил, алкенилгетероарилалкил, алкенилгетероарилалкенил, алкенилгетероарилалкинил, алкинилгетероарилалкил, алкинилгетероарилалкенил, алкинилгетероарилалкинил, алкилгетероциклилалкил, алкилгетероциклилалкенил, алкилгетероциклилалкил, алкенилгетероциклилалкил, алкенилгетероциклилалкенил, алкиларил, алкениларил, алкинилларил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, алкинилгетероарил, в которых один или более метиленов могут прерываться или оканчиваться O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, N(R<sub>8</sub>), C(O), замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным или незамещенным гетероциклом; где R<sub>8</sub> представляет собой водород, ацил, алифатическую или замещенную алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит в пределах приблизительно 1-24 атомов, 2-24, 3-24, 4-24, 5-24, 6-24, 6-18, 7-18, 8-18 атомов, 7-17 атомов, 8-17, 6-16, 7-16 или 8-16 атомов.

Расщепляемая линкерная группа является достаточно стабильной вне клетки, но при попадании в клетку-мишень расщепляется с высвобождением двух частей, удерживаемых линкером вместе. В предпочтительном варианте осуществления расщепляемая линкерная группа расщепляется по меньшей мере приблизительно в 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50



раз, 60 раз, 70 раз, 80 раз, 90 раз или более, или по меньшей мере приблизительно в 100 раз быстрее в клетке-мишени или при первом референсном условии (которое, например, может быть выбрано для имитации или воспроизведения внутриклеточных условий), чем в крови субъекта, или при втором референсном условии (которое, например, может быть выбрано для имитации или воспроизведения условий, существующих в крови или сыворотке).

Расщепляемые линкерные группы чувствительны к расщепляющим факторам, например, рН, окислительно-восстановительному потенциалу или присутствию расщепляющих молекул. Как правило, расщепляющие факторы более распространены или присутствуют в более высоких количествах или обладают более высокой активностью внутри клеток, чем в сыворотке или крови. Примеры таких расщепляющих факторов включают: окислительно-восстановительные реагенты, которые подобраны для конкретных субстратов или не обладают субстратной специфичностью, включающие, например, окисляющие или восстанавливающие ферменты или восстановители, такие как меркаптаны, присутствующие в клетках, которые могут разрушать линкерную группу, расщепляемую при воздействии окислительно-восстановительных реагентов, в результате восстановления; эстеразы; эндосомы или вещества, которые могут создавать кислую среду, например, такие, которые создают рН пять или ниже; ферменты, которые могут вызывать гидролиз или расщепление линкерной группы, расщепляемой в кислотных условиях, действуя как общая кислота, пептидазы (которые могут быть субстрат-специфичными) и фосфатазы.

Расщепляемая линкерная группа, такая как дисульфидная связь, может быть чувствительна к рН. рН сыворотки крови человека составляет 7,4, тогда как средний внутриклеточный рН немного ниже и колеблется в пределах приблизительно 7,1-7,3. В эндосомах рН более кислый, в диапазоне 5,5-6,0, и лизосомы имеют еще более кислый рН около 5,0. Некоторые линкеры будут содержать расщепляемую линкерную группу, которая расщепляется при предпочтительном рН, с высвобождением катионного липида из лиганда внутри клетки или в нужном компартменте клетки.

Линкер может включать расщепляемую линкерную группу, которую расщепляет конкретный фермент. Тип расщепляемой линкерной группы, включенной в линкер, может зависеть от клетки, являющейся мишенью. Например, лиганд, направленный на печень, может быть связан с катионным липидом через линкер, который включает сложноэфирную группу. Клетки печени богаты эстеразами, поэтому линкер будет расщепляться более эффективно в клетках печени, чем в типах клеток, которые не богаты эстеразами. Другие типы клеток, богатых эстеразами, включают клетки легких, коры почек и яичек.

Линкеры, которые содержат пептидные связи, могут использоваться для направленной доставки в типы клеток, богатые пептидазами, такие как клетки печени и синовиоциты.

Как правило, пригодность кандидатной расщепляемой линкерной группы можно оценивать путем тестирования способности расщепляющего реагента (или условия) расщеплять кандидатную линкерную группу. Также будет желательно протестировать

кандидатную расщепляемую линкерную группу на устойчивость к расщеплению в крови или при контакте с другой тканью, не являющейся мишенью. Таким образом, можно определить относительную чувствительность к расщеплению при первом и втором состояниях, где первое состояние выбирают как показатель расщепления в клетке-мишени, а второе выбирают как показатель расщепления в других тканях или биологических жидкостях, например, крови или сыворотке. Оценки можно проводить в бесклеточных системах, в клетках, в культуре клеток, в культуре органов или тканей или на интактных животных. Может быть предпочтительным произвести первоначальные оценки в бесклеточных условиях или условиях культуры и подтвердить их последующими оценками на интактных животных. В предпочтительных вариантах осуществления полезные соединения-кандидаты расщепляются в клетке (или в условиях *in vitro*, выбранных для имитации внутриклеточных условий) при сравнении с кровью или сывороткой (или в условиях *in vitro*, выбранных для имитации внеклеточных условий).

*i. Редокс-расщепляемые линкерные группы*

В некоторых вариантах осуществления расщепляемая линкерная группа представляет собой редокс-расщепляемую линкерную группу, которая расщепляется при восстановлении или окислении. Примером редокс-расщепляемой линкерной группы является дисульфидная линкерная группа (-S-S-). Чтобы определить, является ли кандидатная расщепляемая линкерная группа подходящей "расщепляемой при восстановлении линкерной группой" или, например, подходящей для применения с конкретным фрагментом иРНК и конкретным направляющим средством, можно обратиться к способам, описанным в настоящем документе. Например, кандидата можно оценивать путем инкубирования с дитиотрептолом (ДТТ) или другим восстановителем при использовании реагентов, известных в данной области техники, которые имитируют скорость расщепления, наблюдаемую в клетке, например, клетке-мишени. Кандидаты также можно оценивать в условиях, которые подобраны так, чтобы имитировать условия в крови или сыворотке. В одном случае соединения-кандидаты расщепляются не больше чем на 10% в крови. В других вариантах осуществления полезные соединения-кандидаты разрушаются по меньшей мере в 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или приблизительно в 100 раз быстрее в клетке (или в условиях *in vitro*, подобранных для имитации внутриклеточных условий), чем в крови (или в условиях *in vitro*, подобранных для имитации внеклеточных условий). Скорость расщепления соединений-кандидатов можно определять с помощью стандартных анализов ферментативной кинетики в условиях, подобранных для имитации внутриклеточной среды, и сравнивать с условиями, подобранными для имитации внеклеточной среды.

*ii. Расщепляемые линкерные группы на основе фосфата*

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер включает расщепляемую линкерную группу на основе фосфата. Расщепляемая линкерная группа на основе фосфата расщепляется агентами, которые разлагают или гидролизуют фосфатную группу. Примером агента, расщепляющего фосфатные группы в клетках, являются такие

ферменты, как фосфатазы в клетках. Примерами линкерных групп на основе фосфата являются  $-O-P(O)(ORk)-O-$ ,  $-O-P(S)(ORk)-O-$ ,  $-O-P(S)(SRk)-O-$ ,  $-S-P(O)(ORk)-O-$ ,  $-O-P(O)(ORk)-S-$ ,  $-S-P(O)(ORk)-S-$ ,  $-O-P(S)(ORk)-S-$ ,  $-S-P(S)(ORk)-O-$ ,  $-O-P(O)(Rk)-O-$ ,  $-O-P(S)(Rk)-O-$ ,  $-S-P(O)(Rk)-O-$ ,  $-S-P(S)(Rk)-O-$ ,  $-S-P(O)(Rk)-S-$ ,  $-O-P(S)(Rk)-S-$ . Предпочтительными вариантами осуществления являются  $-O-P(O)(OH)-O-$ ,  $-O-P(S)(OH)-O-$ ,  $-O-P(S)(SH)-O-$ ,  $-S-P(O)(OH)-O-$ ,  $-O-P(O)(OH)-S-$ ,  $-S-P(O)(OH)-S-$ ,  $-O-P(S)(OH)-S-$ ,  $-S-P(S)(OH)-O-$ ,  $-O-P(O)(H)-O-$ ,  $-O-P(S)(H)-O-$ ,  $-S-P(O)(H)-O-$ ,  $-S-P(S)(H)-O-$ ,  $-S-P(O)(H)-S-$ ,  $-O-P(S)(H)-S-$ . Предпочтительным вариантом осуществления является  $-O-P(O)(OH)-O-$ . Эти кандидаты можно оценивать при использовании способов, аналогичных описанным выше.

### *iii. Линкерные группы, расщепляемые кислотой*

В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер включает расщепляемую кислотой линкерную группу. Расщепляемая кислотой линкерная группа представляет собой линкерную группу, которая расщепляется в кислотных условиях. В предпочтительных вариантах осуществления расщепляемые кислотой линкерные группы расщепляются в кислой среде с рН приблизительно 6,5 или ниже (например, приблизительно 6,0, 5,75, 5,5, 5,25, 5,0 или ниже) или с помощью таких агентов, как ферменты, которые могут действовать как общая кислота. В клетке определенные органеллы с низким рН, такие как эндосомы и лизосомы, могут обеспечивать среду расщепления для расщепляемых кислотой линкерных групп. Примеры расщепляемых кислотой линкерных групп включают, без ограничения перечисленными, гидразоны, сложные эфиры и сложные эфиры аминокислот. Расщепляемые кислотой группы могут иметь общую формулу  $-C=NN-$ ,  $C(O)O$  или  $-OC(O)$ . В предпочтительном варианте осуществления атом углерода, присоединенный к атому кислорода сложного эфира (алкоксигруппы), представляет собой арильную группу, замещенную алкильную группу или третичную алкильную группу, такую как диметилпентил или трет-бутил. Эти кандидаты можно оценивать при использовании методов, аналогичных описанным выше.

### *iv. Сложноэфирные расщепляемые линкерные группы*

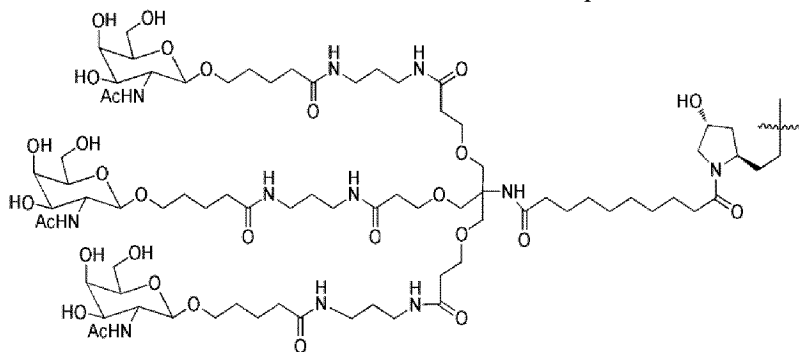
В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит расщепляемую линкерную группу на основе сложного эфира. Расщепляемая сложноэфирная линкерная группа расщепляется в клетках ферментами, такими как эстеразы и амидазы. Примеры сложноэфирных расщепляемых линкерных групп включают, без ограничения, сложные эфиры алкиленовых, алкениленовых и алкиниленовых групп. Сложноэфирные расщепляемые линкерные группы имеют общую формулу  $-C(O)O-$  или  $-OC(O)-$ . Эти кандидаты можно оценивать при использовании методов, аналогичных описанным выше.

### *v. Расщепляемые линкерные группы на основе пептидов*

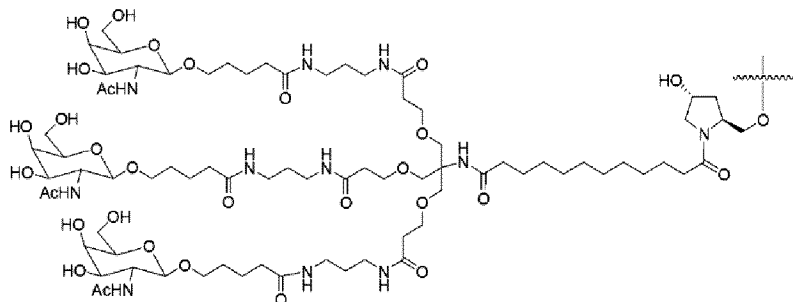
В еще одном варианте осуществления расщепляемый линкер содержит расщепляемую линкерную группу на основе пептида. Расщепляемая линкерная группа на основе пептида расщепляется такими ферментами, как пептидазы и протеазы, в клетках. Расщепляемые линкерные группы на основе пептидов представляют собой пептидные

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 любым алкиленом, алкениленом или алкинеленом. Пептидная связь является особым типом амидной связи, образующейся между аминокислотами с получением пептидов и белков. Расщепляемая группа на основе пептида обычно ограничена пептидной связью (т.е. амидной связью), образованной между аминокислотами, с получением пептидов и белков, и не включает всю амидную функциональную группу. Расщепляемые линкерные группы на основе пептидов имеют общую формулу -NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-, где RA и RB представляют собой R-группы двух соседних аминокислот. Эти кандидаты можно оценивать при использовании методов, аналогичных описанным выше.

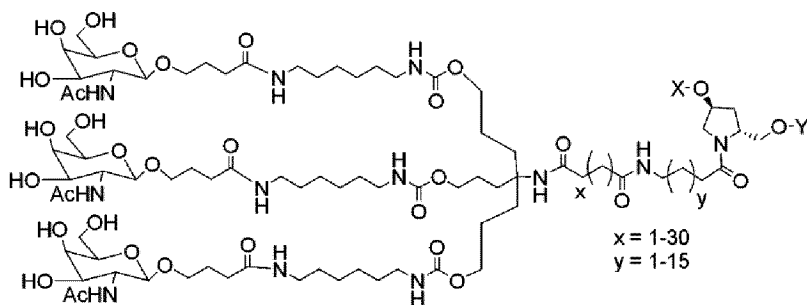
В некоторых вариантах осуществления иРНК согласно изобретению конъюгирована с углеводом через линкер. Неограничивающие примеры иРНК-углеводных конъюгатов с линкерами композиций и способов согласно изобретению включают, без ограничения:



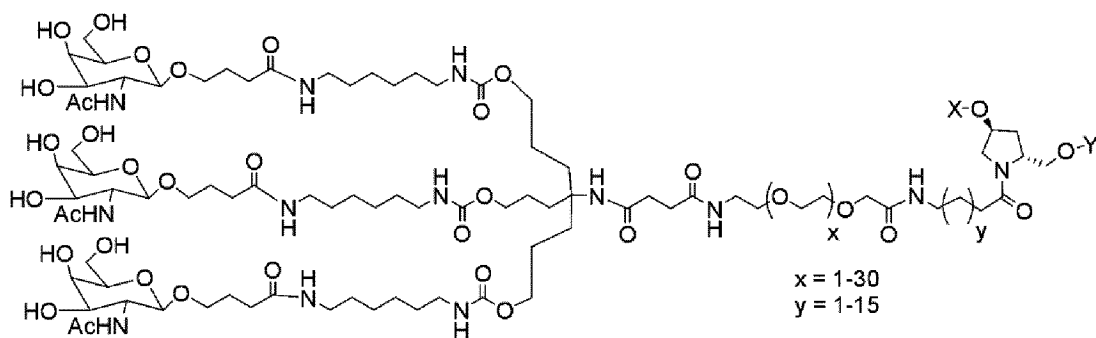
(Формула XXXVII),



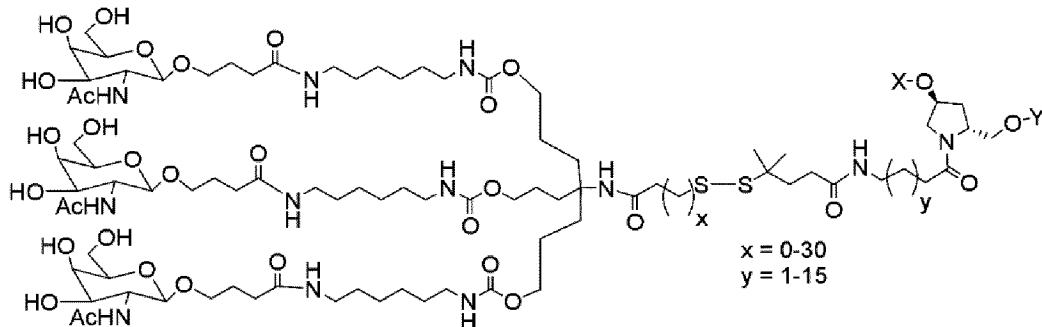
(Формула XXXVIII),



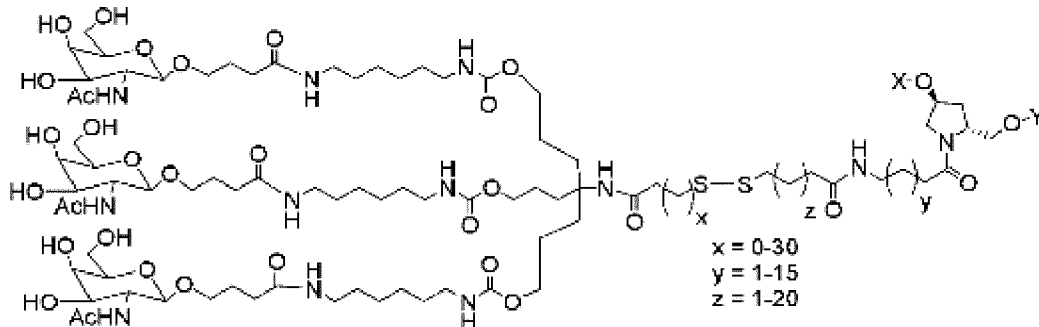
(Формула XXXIX),



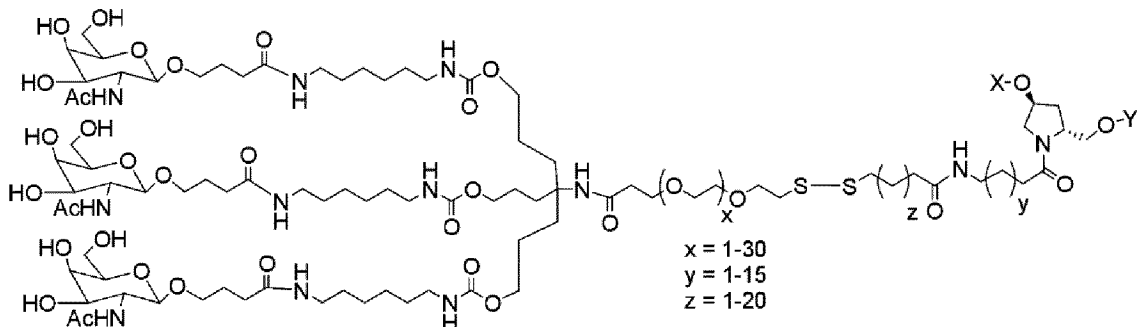
(Формула XL),



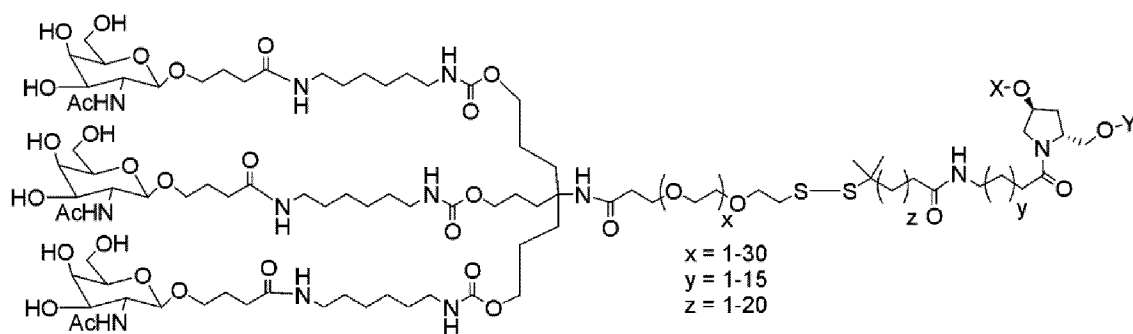
(Формула XLI),



(Формула XLII),



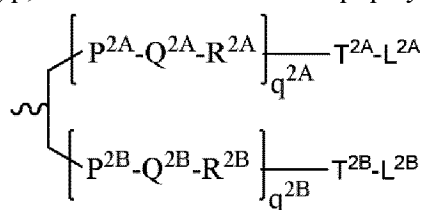
(Формула XLIII) и



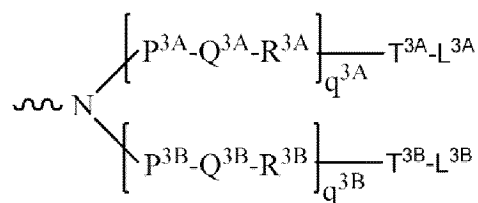
(Формула XLIV), когда один из X или Y является олигонуклеотидом, другой является водородом.

В некоторых вариантах осуществления композиций и способов изобретения лиганд представляет собой одно или больше производных "GalNAc" (N-ацетилгалактозамина), присоединенных через двухвалентный или трехвалентный разветвленный линкер.

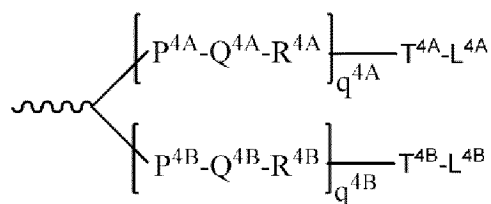
В некоторых вариантах осуществления дцРНК согласно изобретению конъюгирован с двухвалентным или трехвалентным разветвленным линкером, выбранным из группы структур, показанных в любой формуле (XLV)-(XLVI):



Формула XXXXV

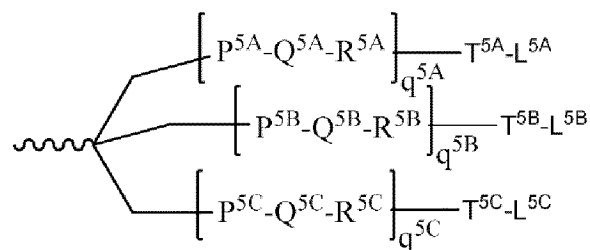


Формула XLVI



Формула XLVII

или



Формула XLVIII

где:

$q_{2A}$ ,  $q_{2B}$ ,  $q_{3A}$ ,  $q_{3B}$ ,  $q_{4A}$ ,  $q_{4B}$ ,  $q_{5A}$ ,  $q_{5B}$  и  $q_{5C}$  независимо для каждого случая представляют собой 0-20, и где повторяющееся звено может быть одинаковым или разным;

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

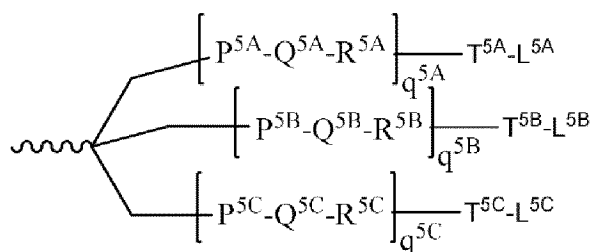
$Q^{2A}$ ,  $Q^{2B}$ ,  $Q^{3A}$ ,  $Q^{3B}$ ,  $Q^{4A}$ ,  $Q^{4B}$ ,  $Q^{5A}$ ,  $Q^{5B}$ ,  $Q^{5C}$  независимо для каждого случая отсутствуют, представляют собой алкилен, замещенный алкилен, где один или более метиленов могут прерываться или оканчиваться одним или более из O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, N(R<sup>N</sup>), C(R')=C(R''), C≡C или C(O);

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

отсутствует, представляет собой NH, O, S, CH<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> представляют собой лиганд; т.е. каждый независимо для каждого случая моносахарид (такой как GalNAc), дисахарид, трисахарид, тетрасахарид, олигосахарид или полисахарид; и R<sup>a</sup> представляет собой боковую цепь аминокислоты или H. Трехвалентное конъюгирование производных GalNAc особенно предпочтительно для использования с РНКи средствами для ингибирования экспрессии гена-мишени, такими как конъюгаты 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 конъюгатов двухвалентных и трехвалентных разветвленных линкерных групп с производными GalNAc включают, без ограничения, структуры, перечисленные выше в формулах II, VII, XI, X и XIII.

Репрезентативные патенты США, в которых описано получение РНК-конъюгатов, включают, без ограничения перечисленными, 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, все содержание каждого из которых настоящим включено в настоящий документ посредством отсылки.

Не нужно, чтобы все положения в данном соединении были обязательно одинаково модифицированы, и фактически больше чем одна из вышеуказанных модификаций может быть включена в одно соединение или даже в один нуклеозид в иРНК. Настоящее изобретение также включает иРНК соединения, которые являются химерными

соединениями.

"Химерные" иРНК соединения или "химеры" в контексте настоящего изобретения представляют собой иРНК соединения, предпочтительно дцРНК средства, которые содержат две или больше химически различных областей, каждая из которых состоит по меньшей мере из одного мономерного звена, т.е. нуклеотида в случае дцРНК соединения. Такие иРНК обычно содержат по меньшей мере одну область, в которой РНК модифицирована таким образом, чтобы придавать иРНК повышенную устойчивость к деградации нуклеазами, улучшенный захват 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. Например, РНКазы H представляют собой клеточную эндонуклеазу, которая расщепляет цепь РНК дуплекса РНК:ДНК. Таким образом, активация РНКазы H приводит к расщеплению РНК-мишени, что значительно повышает эффективность иРНК при ингибировании экспрессии генов. Следовательно, сопоставимые результаты часто могут быть получены с более короткими иРНК, когда используются химерные дцРНК, по сравнению с фосфоротиоат-дезоксид дцРНК, которые гибридизуются с той же областью-мишенью. Расщепление РНК-мишени можно обнаруживать стандартным способом с помощью гель-электрофореза и, при необходимости, с помощью методов гибридизации ассоциированных нуклеиновых кислот, известных в данной области.

В некоторых случаях РНК в иРНК может быть модифицирована нелигандной группой. Ряд нелигандных молекул был конъюгирован с иРНК для повышения активности, клеточного распределения или клеточного захвата иРНК, и методики для проведения такого конъюгирования доступны в научной литературе. Такие нелигандные фрагменты включают молекулы липидов, таких как холестерин (Kubo, T. et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2007, 365(1):54-61; Letsinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86:6553), холевая кислота (Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4:1053), тиоэфир, например, гексил-S-тримитилтиол (Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4:1053). et al., *Ann.NYAcad.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, додекандиоловые 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 триэтиламмоний-1,2-ди-О-гексадецил-рац-глицеро-3-Н-фосфонат (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 молекулу октадециламина или гексиламинокарбонилноксистерина (Crooke et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923). Репрезентативные патенты США, в которых описано получение таких конъюгатов РНК, перечислены выше. Типичные протоколы конъюгирования включают



синтез РНК, несущих аминокислоты в одном или более положениях последовательности. Затем аминокислотную группу подвергают реакции с конъюгируемой молекулой при использовании соответствующих связывающих или активирующих реагентов. Реакцию конъюгирования можно проводить либо с РНК, которая остается связанной с твердой подложкой, либо после снятия РНК в жидкой фазе. Очистка конъюгата РНК с помощью ВЭЖХ обычно дает чистый конъюгат.

#### **V. Доставка РНКи средства согласно изобретению**

Доставка РНКи средства согласно изобретению в клетку, например, в клетку в организме субъекта, такого как субъект-человек (например, субъект, нуждающийся в этом, такой как субъект, страдающий НТТ-ассоциированным нарушением, например, болезнью Хантингтона), может быть достигнута несколькими различными способами. Например, доставка может быть осуществлена путем контакта клетки с РНКи средством согласно изобретению *in vitro* или *in vivo*. Доставка *in vivo* также может быть выполнена напрямую путем введения композиции, включающей РНКи средство, например дцРНК, субъекту. В альтернативе доставка *in vivo* может быть выполнена опосредованно путем введения одного или более векторов, которые кодируют и направляют экспрессию РНКи средства. Такие альтернативные варианты дополнительно обсуждаются ниже.

В целом, любой способ доставки молекулы нуклеиновой кислоты (*in vitro* или *in vivo*) может быть адаптирован для применения с РНКи средством согласно изобретению (см., например, Akhtar S. and Julian RL., (1992) Trends Cell. Biol. 2(5):139-144 и WO 94/02595, которые полностью включены в настоящий документ посредством отсылки). При доставке *in vivo* факторы, которые следует учитывать при доставке РНКи средства, включают, например, биологическую стабильность доставляемого средства, предотвращение неспецифических эффектов и накопление доставленного средства в ткани-мишени. Неспецифические эффекты РНКи средства можно свести к минимуму путем местного введения, например, путем прямой инъекции или имплантации в ткань, или путем наружного введения препарата. Местное введение в участок лечения максимально повышает локальную концентрацию средства, ограничивает воздействие средства на системные ткани, которые в противном случае могут быть повреждены средством или которые могут вызывать деградацию средства, и позволяет вводить более низкую общую дозу РНКи средства. Несколько исследований показали успешный нокдаун продуктов генов при локальном введении РНКи средства. Например, внутриглазная доставка дцРНК VEGF путем интравитреальной инъекции яванским макакам (Tolentino, MJ. et al., (2004) Retina 24:132-138) и субретинальных инъекций мышам (Reich, SJ. et al. (2003) Mol. Vis. 9:210-216) предотвращает неоваскуляризацию в экспериментальной модели возрастной макулодистрофии. Кроме того, прямая внутриопухолевая инъекция дцРНК мышам уменьшает объем опухоли (Pille, J. et al. (2005) Mol. Ther. 11:267-274) и может увеличить выживаемость мышей с опухолями (Kim, WJ. et al., (2006) Mol. Ther. 14:343-350; Li, S. et al., (2007) Mol. Ther. 15:515-523). РНК-интерференция также продемонстрировала 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. и др. (2002) *BMC Neurosci.*, 3:18; Shishkina, GT., et al. (2004), *Neuroscience* 129:521-528; Thakker, ER., et al. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101:17270-17275; Akaneya, Y., et al. (2005) *J. Neurophysiol.* 93:594-602) и в легкие путем интраназального введения (Howard, KA. et al., (2006) *Mol. Ther.* 14:476-484; Zhang, X. et al., (2004) *J. Biol. Chem.* 279:10677-10684; Bitko, V. et al., (2005) *Nat. Med.* 11:50-55). В случае системного введения РНКи средства для лечения заболевания, РНК может быть модифицирована или альтернативно доставлена с применением системы доставки лекарственного средства; оба метода позволяют предотвратить быструю деградацию дцРНК эндо- и экзонуклеазами *in vivo*. Модификация РНК или фармацевтического носителя также может обеспечивать направленную доставку РНКи средства в ткань-мишень и избежать нежелательных нецелевых эффектов (например, без ограничения теорией, было установлено, что применение GNA, как описано в настоящем документе, вызывает дестабилизацию затравочной области дцРНК, что приводит к усилению предпочтения таких дцРНК в направлении эффективности воздействия на мишень по сравнению с нецелевыми эффектами, поскольку такие нецелевые эффекты в значительной степени ослабляются дестабилизацией такой затравочной области). РНКи средства могут быть модифицированы путем химического конъюгирования с липофильными группами, такими как холестерин, для улучшения захвата клетками и предотвращения деградации. Например, РНКи средство, направленное против AroB, конъюгированное с липофильной молекулой холестерина, системно вводили мышам, что привело к нокдауну мРНК ароВ как в печени, так и в тощей кишке (Soutschek, J. et al., (2004) *Nature* 432:173-178). Было показано, что конъюгирование РНКи средства с аптамером ингибирует рост опухоли и опосредует регрессию опухоли в модели рака предстательной железы на мышах (McNamara, JO. et al., (2006) *Nat. Biotechnol.* 24:1005-1015). В альтернативном варианте осуществления РНКи средство может быть доставлено с применением систем доставки лекарственных средств, таких как наночастицы, дендример, полимер, липосомы или катионная система доставки. Положительно заряженные катионные системы доставки облегчают связывание молекулы РНКи средства (отрицательно заряженной), а также усиливают взаимодействие на отрицательно заряженной клеточной мембране, обеспечивая эффективный захват РНКи средства клеткой. Катионные липиды, дендримеры или полимеры можно связывать с РНКи средством, либо индуцировать образование везикул или мицелл (см., например, Kim SH. et al., (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107-116), которые заключают в себе РНКи средство. Образование везикул или мицелл дополнительно препятствует деградации РНКи средства при системном введении. Способы получения и введения катионных комплексов РНКи средства находятся в рамках компетенции специалиста в данной области (см., например, публикации 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 отсылки). Некоторые неограничивающие примеры систем доставки лекарственных средств, подходящих для

системной доставки РНКи средств, включают DOTAP (Sorensen, DR., et al. (2003), см. выше; Verma, UN. et al., (2003), см. выше), Олигофектамин, "твердые липидные частицы с нуклеиновой кислотой" (Zimmermann, TS. et al., (2006) Nature 441:111-114), кардиолипин (Chien, PY. et al., (2005) Cancer Gene Ther. 12:321-328; Pal, A. et al., (2005) Int J. Oncol. 26:1087-1091), полиэтиленимин (Bonnet ME. et al., (2008) Pharm. Res. Aug 16, электронная публикация до выхода в печать; Aigner, A. (2006) J. Biomed. Biotechnol. 71659), пептиды Arg-Gly-Asp (RGD) (Liu, S. (2006) Mol. Pharm. 3:472-487) и полиамидоамины (Tomalia, DA. et al., (2007) Biochem. Soc. Trans. 35:61-67; Yoo, H. et al., (1999) Pharm. Res. 16:1799-1804). В некоторых вариантах осуществления РНКи средство образует комплекс с циклодекстрином для системного введения. Способы введения и фармацевтические композиции РНКи средств и циклодекстринов можно найти в патенте США 7,427,605, который полностью включен в настоящий документ посредством отсылки.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу снижения экспрессии гена-мишени НТТ в клетке, включающему контакт указанной клетки с двухцепочечным РНКи средством согласно настоящему изобретению. В одном варианте осуществления клетка представляет собой внепеченочную клетку, необязательно клетку ЦНС.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу снижения экспрессии гена-мишени НТТ у субъекта, включающему введение субъекту двухцепочечного РНКи средства согласно настоящему изобретению.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения субъекта с нарушением ЦНС, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества двухцепочечного НТТ-направленного РНКи средства согласно изобретению, осуществляя, таким образом, лечение субъекта. Типичные нарушения ЦНС, которые можно лечить способом согласно изобретению, включают болезнь Хантингтона.

В одном варианте осуществления двухцепочечное РНКи средство вводят интратекально. При интратекальном введении двухцепочечного РНКи средства способ может снижать экспрессию гена-мишени НТТ в ткани головного мозга (например, полосатого тела) или позвоночника, например, в коре головного мозга, мозжечке, шейном отделе позвоночника, поясничном отделе позвоночника и грудном отделе позвоночника.

Для удобства изложения составы, композиции и способы в этом разделе обсуждаются в основном в отношении модифицированных миРНК соединений. Однако следует понимать, что такие составы, композиции и способы могут применяться на практике с другими миРНК соединениями, например, с немодифицированными миРНК соединениями, при этом такая практика находится в рамках настоящего изобретения. Композиция, включающая РНКи средство, может быть доставлена субъекту разными путями. Иллюстративные пути введения включают: интратекальный, внутривенный, наружный, ректальный, анальный, вагинальный, назальный, ингаляционный и глазной.

РНКи средства согласно изобретению могут быть включены в фармацевтические композиции, подходящие для введения. Такие композиции обычно включают один или

более типов РНКи средства и фармацевтически приемлемый носитель. При использовании в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" подразумевает включение любых возможных растворителей, дисперсионных сред, покрытий, антибактериальных и противогрибковых средств, изотонических веществ и веществ, замедляющих всасывание, и т.п., совместимых с фармацевтическим введением. Применение таких сред и средств для фармацевтически активных веществ хорошо известно в уровне техники. За исключением случаев, когда какие-либо обычные среды или средства несовместимы с активным соединением, предусмотрено их применение в композициях. В композиции также могут быть включены дополнительные активные соединения.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить несколькими способами в зависимости от того, требуется ли местное или системное лечение, а также от подвергаемой лечению области. Введение может быть наружным (включая глазное, вагинальное, ректальное, интраназальное, трансдермальное), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенную капельную, подкожную, внутрибрюшинную или внутримышечную инъекцию, интратекальное или интравентрикулярное введение.

Путь и участок введения могут быть выбраны для улучшения направленной доставки. Например, для направленной доставки в мышечные клетки логичным выбором будет внутримышечная инъекция в представляющие интерес мышцы. Направленное воздействие на клетки легких можно осуществлять путем введения РНКи средства в аэрозольной форме. На эндотелиальные клетки сосудов можно направленно воздействовать путем нанесения покрытия с РНКи средством на баллонный катетер и механического введения РНК.

Составы для наружного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимы или желательны обычные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т.п. Также могут быть полезны презервативы с покрытием, перчатки и т.п.

Композиции для перорального введения включают порошки или гранулы, суспензии или растворы в воде, сиропы, настойки или неводные среды, таблетки, капсулы, леденцы или пастилки. В случае таблеток носители, которые могут использоваться, включают лактозу, цитрат натрия и соли фосфорной кислоты. В таблетках обычно используются различные разрыхлители, такие как крахмал, и смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. В случае перорального введения в форме капсул полезными разбавителями являются лактоза и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Если для перорального применения требуются водные суспензии, композиции нуклеиновых кислот можно комбинировать с эмульгирующими и суспендирующими веществами. При необходимости могут быть добавлены некоторые подсластители или ароматизаторы.

Композиции для интратекального или интравентрикулярного введения могут

включать стерильные водные растворы, которые также могут содержать буферы, разбавители и другие подходящие добавки.

Составы для парентерального введения могут включать стерильные водные растворы, которые также могут содержать буферы, разбавители и другие подходящие добавки. Интравентрикулярная инъекция может быть облегчена при помощи интравентрикулярного катетера, например, подсоединенного к резервуару. Для внутривенного применения можно контролировать общую концентрацию растворенных веществ, чтобы препарат был изотоническим.

В одном варианте осуществления введение композиции миРНК соединения, например, двухцепочечного миРНК соединения или оциРНК соединения, является парентеральным, например, внутривенным (например, струйно или в виде распределяемой инфузии), внутрикожным, внутривнутрибрюшинным, внутримышечным, интратекальным, интравентрикулярным, внутривнутричерепным, подкожным, чресслизистым, трансбуккальным, подъязычным, эндоскопическим, ректальным, пероральным, вагинальным, наружным, ингаляционным, интраназальным, уретральным или глазным. Введение может осуществлять субъект или другое лицо, например, лицо, предоставляющее медицинские услуги. Лекарство может поставляться в установленных дозах или в дозаторе, который выдает установленную дозу. Выбранные способы доставки более подробно обсуждаются ниже.

#### *А. Интратекальное введение.*

В одном варианте осуществления двухцепочечное РНКи средство доставляют путем интратекальной инъекции (т.е. инъекции в спинномозговую жидкость, которая омывает ткань головного и спинного мозга). Интратекальная инъекция РНКи средств в спинномозговую жидкость может быть выполнена в виде болюсной инъекции или с помощью миниасосов, которые могут быть имплантированы под кожу, обеспечивая регулярное и постоянное поступление миРНК в спинномозговую жидкость. Спинномозговая жидкость циркулирует из хороидного сплетения, где она вырабатывается, вниз вокруг спинного мозга и ганглиев задних корешков, а затем вверх, мимо мозжечка и через кору к арахноидальным грануляциям, где жидкость может выходить из ЦНС, поэтому, в зависимости от размера, стабильности и растворимости вводимых соединений, молекулы, доставляемые интратекально, могут поражать мишени во всей ЦНС.

В некоторых вариантах осуществления интратекальное введение осуществляется с помощью насоса. Насос может представлять собой хирургически имплантированный осмотический насос. В одном варианте осуществления осмотический насос имплантируют в субарахноидальное пространство спинномозгового канала для облегчения интратекального введения.

В некоторых вариантах осуществления интратекальное введение осуществляют с помощью системы интратекальной доставки фармацевтического препарата, включающей резервуар, содержащий определенный объем фармацевтического средства, и насос, предназначенный для доставки части фармацевтического средства, содержащегося в

резервуаре. Более подробную информацию об этой системе интратекальной доставки можно найти в заявке WO 2015/116658, которая полностью включена посредством отсылки.

Количество интратекально вводимых РНКи средств может варьировать в зависимости от конкретного гена-мишени, при этом подходящее количество, которое нужно применять, может быть определено индивидуально для каждого гена-мишени. Обычно такое количество составляет от 10 мкг до 2 мг, предпочтительно от 50 мкг до 1500 мкг, более предпочтительно от 100 мкг до 1000 мкг.

*В. Кодированные вектором РНКи средства согласно изобретению*

РНКи средства, направленные на ген НТТ, могут экспрессироваться с единиц транскрипции, встроенных в векторы ДНК или РНК (см., например, Couture, A, et al., TIG. (1996), 12:5-10; WO 00/22113, WO 00/22114 и US 6,054,299). Экспрессия предпочтительно является долговременной (месяцы или дольше) в зависимости от конкретной используемой конструкции и типа ткани или клетки-мишени. Эти трансгены можно вводить в виде линейной конструкции, кольцевой плазмиды или вирусного вектора, который может быть интегрируемым или неинтегрируемым вектором. Трансген также может быть сконструирован так, чтобы он мог наследоваться в виде внехромосомной плазмиды (Gassmann, et al., (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:1292).

Индивидуальная цепь или цепи РНКи средства могут транскрибироваться с промотора на векторе экспрессии. Если две отдельные цепи нужно экспрессировать для получения, например, дцРНК, два отдельных вектора экспрессии можно вводить совместно (например, путем трансфекции или инфицирования) в клетку-мишень. В альтернативе каждая отдельная цепь дцРНК может транскрибироваться промоторами, каждый из которых расположен на одной и той же экспрессионной плазмиде. В одном варианте осуществления дцРНК экспрессируется в виде полинуклеотидов с инвертированными повторами, соединенных линкерной полинуклеотидной последовательностью, при этом дцРНК имеет структуру стебля и петли.

Векторы для экспрессии РНКи средства обычно представляют собой ДНК плазмиды или вирусные векторы. Векторы экспрессии, совместимые с эукариотическими клетками, предпочтительно совместимые с клетками позвоночных, могут использоваться для получения рекомбинантных конструкций для экспрессии РНКи средства, как описано в настоящем документе. Доставка векторов, экспрессирующих РНКи средство, может быть системной, например, путем внутривенного или внутримышечного введения, путем введения в клетки-мишени, эксплантированные у пациента, с последующим повторным введением в организм пациента, или любым другим способом, который позволяет осуществить введение в нужную клетку-мишень.

Вирусные векторные системы, которые могут использоваться со способами и композициями, описанными в настоящем документе, включают, без ограничения перечисленными: (a) аденовирусные векторы; (b) ретровирусные векторы, в том числе, без ограничения, лентивирусные векторы, вирус лейкоза мышей Молони и т.д.; (c) векторы на основе аденоассоциированного вируса; (d) векторы на основе вируса простого герпеса; (e)

векторы на основе SV 40; (f) полиомавирусные векторы; (g) папилломавирусные векторы; (h) пикорнавирусные векторы; (i) поксвирусные векторы, такие как ортопоксвирусы, например, векторы на основе вируса осповакцины, или авипоксвирусы, например, вирусы оспы канареек или оспы кур; и (j) хелпер-зависимый или "выпотрошенный" аденовирус. Также могут использоваться репликационно-дефектные вирусы. Различные векторы могут интегрироваться или могут не интегрироваться в геном клеток. При необходимости конструкции могут включать вирусные последовательности для трансфекции. В альтернативе конструкция может быть включена в векторы, способные к эпизомной репликации, например, векторы EPV и EBV. Конструкции для рекомбинантной экспрессии РНКи средства обычно требуют регуляторных элементов, например, промоторов, энхансеров и т.д., чтобы обеспечить экспрессию РНКи средства в клетках-мишенях. Другие аспекты, которые следует учитывать в отношении векторов и конструкций, известны в уровне техники.

#### **VI. Фармацевтические композиции согласно изобретению**

Настоящее описание также включает фармацевтические композиции и составы, которые включают РНКи средства согласно изобретению. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие РНКи средство, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтические композиции, содержащие РНКи средство, могут применяться при лечении заболевания или нарушения, связанного с экспрессией или активностью НТТ, например, болезни Хантингтона.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции согласно изобретению являются стерильными. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции согласно изобретению не содержат пирогенов или являются апиrogenными.

Такие фармацевтические композиции изготавливают в соответствии со способом доставки. Одним из примеров являются композиции, изготовленные для системного введения посредством парентеральной доставки, например, внутривенной (в/в), внутримышечной (в/м) или подкожной (п/к) доставки. Другим примером являются композиции, изготовленные для прямой доставки в ЦНС, например, путем интратекальной или интравитреальной инъекции, необязательно путем инфузии в головной мозг (например, полосатое тело), такой как непрерывная инфузия с помощью инфузионного насоса.

Фармацевтические композиции согласно изобретению можно вводить в дозах, достаточных для ингибирования экспрессии гена НТТ. Как правило, подходящая доза РНКи средства согласно изобретению будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 200,0 мг на килограмм массы тела реципиента в сутки, как правило, в диапазоне примерно от 1 до 50 мг на килограмм массы тела в сутки.

Схема введения повторных доз может включать введение терапевтического количества РНКи средства на регулярной основе, например, от одного раза в месяц до одного раза в шесть месяцев. В некоторых вариантах осуществления РНКи средство вводят от приблизительно одного раза в квартал (т.е. примерно один раз каждые три месяца) до

приблизительно двух раз в год.

После начальной схемы лечения (например, насыщающей дозы) процедуры лечения можно проводить реже.

В других вариантах осуществления однократная доза фармацевтических композиций может быть длительно действующей, при этом последующие дозы вводят с интервалами не больше 1, 2, 3 или 4 или более месяцев. В некоторых вариантах осуществления изобретения однократную дозу фармацевтических композиций согласно изобретению вводят один раз в месяц. В других вариантах осуществления изобретения однократную дозу фармацевтических композиций согласно изобретению вводят от одного раза в квартал до двух раз в год.

Специалисту в данной области техники будет очевидно, что некоторые факторы могут влиять на дозировку и график введения, необходимые для эффективного лечения субъекта, включая, без ограничения, тяжесть заболевания или нарушения, предыдущее лечение, общее состояние здоровья или возраст субъекта и другие имеющиеся заболевания. Более того, лечение субъекта терапевтически эффективным количеством композиции может включать однократное лечение или серию лечений.

Достижения в области генетики мышей позволили создать ряд моделей на мышах для изучения различных заболеваний человека, таких как БХ, при лечении которых могло бы быть эффективным снижение экспрессии НТТ. Такие модели можно применять для тестирования РНКи средств *in vivo*, а также для определения терапевтически эффективной дозы. Подходящие модели на грызунах известны в уровне техники и включают, например, модели, описанные, например, в публикациях Cepeda, et al. (ASN Neuro (2010) 2(2):e00033) и Pouladi, et al. (Nat Reviews (2013) 14:708).

Фармацевтические композиции согласно изобретению можно вводить несколькими способами в зависимости от того, требуется ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть наружным (например, с помощью трансдермального пластыря), ингаляционным, например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; внутритрахеальным, интраназальным, эпидермальным и трансдермальным, пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутрибрюшинную или внутримышечную инъекцию или инфузию; подкожное, например, с помощью имплантированного устройства; или внутрочерепное, например, внутривентрикулярное, интратекальное или интравентрикулярное введение.

РНКи средства могут быть доставлены таким образом, чтобы направленно воздействовать на конкретную ткань, такую как ЦНС (например, нейрональная, глиальная или сосудистая ткань головного мозга).

Фармацевтические композиции и составы для наружного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимы или желательны обычные



фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основы, загустители и т.п. Также могут использоваться презервативы с покрытием, перчатки и т.п. Подходящие составы для наружного применения включают составы, в которых РНКи средства, представленные в изобретении, находятся в смеси с веществом для наружной доставки, таким как липиды, липосомы, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, стероиды, хелатообразующие и поверхностно-активные вещества. Подходящие липиды и липосомы включают нейтральные (например, диолеоилфосфатидил DOPE этаноламин, димиристоилфосфатидилхолин DMPC, дистеаролифосфатидилхолин), отрицательно заряженные (например, димиристоилфосфатидилглицерин DMPG) и катионные (например, диолеоилтетраметиламинопропил DOTAP и диолеоилфосфатидилэтанолламин DOTMA). РНКи средства, представленные в изобретении, могут быть инкапсулированы в липосомы или могут образовывать с ними комплексы, в частности, с катионными липосомами. В альтернативе РНКи средства могут образовывать комплексы с липидами, в частности, с катионными липидами. Подходящие жирные кислоты и сложные эфиры включают, без ограничения перечисленными, арахидоновую кислоту, олеиновую кислоту, эйкозановую кислоту, лауриновую кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, дикапрат, трикапрат, моноолеин, дилаурин, глицерил-1-монокапрат, 1-додецилазациклогептан-2-он, ацилкарнитин, ацилхолин или сложный C1-20-алкиловый эфир (например, изопропилмирилат, IPM), моноглицерид, диглицерид или их фармацевтически приемлемую соль. Составы для наружного применения подробно описаны в патенте США 6,747,014, который включен в настоящий документ посредством отсылки.

*А. Составы РНКи средств, включающие мембранные молекулярные ансамбли*

РНКи средство для применения в композициях и способах согласно изобретению может быть изготовлено в составе для доставки в виде мембранного молекулярного ансамбля, например липосомы или мицеллы. При использовании в настоящем документе термин "липосома" относится к везикуле, состоящей из амфифильных липидов, расположенных по меньшей мере в одном бислое, например, в одном бислое или во множестве бислоев. Липосомы включают однослойные и многослойные везикулы, которые имеют мембрану, сформированную из липофильного материала, и водное внутреннее пространство. Водная часть содержит композицию РНКи средства. Липофильный материал изолирует водное внутреннее пространство от внешней водной среды, которая обычно не включает композицию РНКи средства, хотя в некоторых примерах может включать. Липосомы могут применяться для переноса и доставки активных ингредиентов в участок действия. Поскольку липосомальная мембрана структурно подобна биологическим мембранам, при нанесении липосом на ткань липосомальный бислой сливается с бислоем клеточных мембран. По мере слияния липосомы и клетки внутреннее водное содержимое, которое включает РНКи средство, доставляется в клетку, где РНКи средство может специфически связываться с РНК-мишенью и может опосредовать РНКи. В некоторых

случаях липосомы также специально направлены, например, для направления РНКи средства в определенные типы клеток.

Липосомы, содержащие РНКи средство, могут быть получены различными способами. В одном примере липидный компонент липосомы растворяют в детергенте, при этом образуются мицеллы с липидным компонентом. Например, липидный компонент может быть амфипатическим катионным липидом или липидным конъюгатом. Детергент может иметь высокую критическую концентрацию мицеллообразования и может быть неионогенным. Примеры детергентов включают холат, CHAPS, октилглюкозид, дезоксихолат и лауроилсаркозин. Затем препарат РНКи средства добавляют к мицеллам, которые включают липидный компонент. Катионные группы липида взаимодействуют с РНКи средством и конденсируются вокруг РНКи средства с образованием липосомы. После конденсации детергент удаляют, например, при диализе, с получением липосомного препарата РНКи средства.

При необходимости соединение-носитель, которое способствует конденсации, могут добавлять во время реакции конденсации, например, путем контролируемого добавления. Например, соединение-носитель может быть полимером, отличным от нуклеиновой кислоты (например, спермином или спермидином). Также pH можно регулировать до значений, способствующих конденсации.

Способы получения стабильных носителей для доставки полинуклеотидов, которые включают комплекс полинуклеотида/катионного липида в качестве структурных компонентов носителя для доставки, дополнительно описаны, например, в заявке WO 96/37194, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством отсылки. Образование липосом также может включать один или более аспектов иллюстративных способов, описанных в Felgner, P. L. *et al.*, (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 8:7413-7417; патенте США 4,897,355; патенте США 5,171,678; Bangham *et al.*, (1965) *M. Mol. Biol.* 23:238; Olson *et al.*, (1979) *Biochim. Biophys. Acta* 557:9; Szoka *et al.*, (1978) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 4194; Mayhew *et al.*, (1984) *Biochim. Biophys. Acta* 775:169; Kim *et al.*, (1983) *Biochim. Biophys. Acta* 728:339; и Fukunaga *et al.*, (1984) *Endocrinol.* 115:757. Обычно используемые методики получения липидных агрегатов подходящего размера для применения в качестве средств доставки включают обработку ультразвуком и замораживание-оттаивание с экструзией (см., например, Mayer *et al.*, (1986) *Biochim. Biophys. Acta* 858:161). Микрофлюидизацию можно использовать, когда нужны однородно малые (от 50 до 200 нм) и относительно единообразные агрегаты (Mayhew *et al.*, (1984) *Biochim. Biophys. Acta* 775:169). Эти способы легко можно адаптировать для упаковки препаратов РНКи средства в липосомы.

Липосомы подразделяются на два широких класса. Катионные липосомы представляют собой положительно заряженные липосомы, которые взаимодействуют с отрицательно заряженными молекулами нуклеиновой кислоты с образованием стабильного комплекса. Положительно заряженный комплекс нуклеиновой кислоты/липосомы связывается с отрицательно заряженной поверхностью клетки и интернализируется в

эндосоме. Из-за кислого рН внутри эндосом липосомы разрываются, высвобождая свое содержимое в цитоплазму клетки (Wang et al. (1987) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 147:980-985).

Липосомы, которые чувствительны к рН или отрицательно заряжены, захватывают нуклеиновые кислоты, а не образуют с ними комплексы. Поскольку и нуклеиновая кислота, и липид заряжены одинаково, происходит скорее отталкивание, чем образование комплекса. Тем не менее, некоторое количество нуклеиновой кислоты находится внутри водной среды таких липосом. Чувствительные к рН липосомы использовались для доставки нуклеиновых кислот, кодирующих ген тимидинкиназы, в клеточные монослои в культуре. Экспрессию экзогенного гена обнаруживали в клетках-мишенях (Zhou et al. (1992) *Journal of Controlled Release*, 19:269-274).

Один из основных типов липосомной композиции включает фосфолипиды, отличные от природного фосфатидилхолина. Нейтральные липосомные композиции, например, могут быть получены из димиристоилфосфатидилхолина (DMPC) или дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC). Анионные липосомальные композиции обычно образуются из димиристоилфосфатидилглицерина, тогда как анионные фузогенные липосомы образуются главным образом из диолеилфосфатидилэтаноламина (DOPE). Другой тип липосомной композиции образуется из фосфатидилхолина (ФХ), такого как, например, соевый ФХ и яичный ФХ. Другой тип образуется из смесей фосфолипидов, фосфатидилхолина или холестерина.

Примеры других способов введения липосом в клетки *in vitro* и *in vivo* включают патент США 5,283,185; патент США 5,171,678; WO 94/00569; WO 93/24640; WO 91/16024; Felgner, (1994) *J. Biol. Chem.* 269:2550; Nabel, (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:11307; Nabel, (1992) *Human Gene Ther.* 3:649; Gershon, (1993) *Biochem.* 32:7143; и Strauss, (1992) *EMBO J.* 11:417.

Неионогенные липосомные системы также были исследованы для определения их применимости для доставки лекарственных средств в кожу, в частности, системы, содержащие неионогенное поверхностно-активное вещество и холестерин. Неионогенные липосомные составы, содержащие Novasome™ I (глицерилдилаурат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир) и Novasome™ II (глицерилдистеарат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир), были использованы для доставки циклоспорина-А в слой дермы кожи мышей. Результаты показали, что такие неионогенные липосомные системы эффективно облегчают отложение циклоспорина А в разных слоях кожи (Hu et al., (1994) *S.T.P. Pharma. Sci.*, 4(6):466).

Липосомы также включают "стерически стабилизированные" липосомы, термин, который при использовании в настоящем документе относится к липосомам, включающим один или больше специализированных липидов, которые при включении в липосомы приводят к увеличению периода циркуляции по сравнению с липосомами, не содержащими таких специализированных липидов. Примерами стерически стабилизированных липосом являются липосомы, в которых часть везикулообразующей липидной части липосомы (А)

включает один или более гликолипидов, таких как моносиалоганглиозид GM1, или (B) дериватизирована одним или больше гидрофильными полимерами, такими как молекула полиэтиленгликоля (ПЭГ). Без ограничения какой-либо конкретной теорией, в данной области техники считается, что по меньшей мере для стерически стабилизированных липосом, содержащих ганглиозиды, сфингомиелин или липиды, дериватизированные ПЭГ, увеличенный полупериод существования таких стерически стабилизированных липосом обусловлен снижением захвата клетками ретикулоэндотелиальной системы (RES) (Allen et al., (1987) FEBS Letters, 223:42; Wu et al., (1993) Cancer Research, 53:3765).

В уровне техники известны различные липосомы, содержащие один или более гликолипидов. В публикации Parahadjopoulos *et al.* (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, (1987), 507:64) сообщается о способности моносиалоганглиозида GM1, галактоцереброзида сульфата и фосфатидилинозита улучшать полупериод существования липосом в крови. Эти результаты были объяснены в публикации Gabizon *et al.* (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, (1988), 85:6949). В патенте США 4,837,028 и WO 88/04924 (оба выданы Allen et al.) раскрыты липосомы, включающие (1) сфингомиелин и (2) ганглиозид GM1 или сульфатный эфир галактоцереброзида. В патенте США 5,543,152 (Webb et al.) описаны липосомы, включающие сфингомиелин. Липосомы, включающие 1,2-sn-димиристоилфосфатидилхолин, раскрыты в WO 97/13499 (Lim et al.).

В одном варианте осуществления используются катионные липосомы. Преимущество катионных липосом состоит в том, что они способны сливаться с клеточной мембраной. Некатионные липосомы, хотя и не способны так же эффективно сливаться с плазматической мембраной, захватываются макрофагами *in vivo* и могут использоваться для доставки РНКи средств в макрофаги.

Дополнительные преимущества липосом включают следующее: липосомы, полученные из природных фосфолипидов, являются биосовместимыми и биоразлагаемыми; липосомы могут включать широкий спектр водорастворимых и жирорастворимых лекарственных средств; липосомы могут предохранять инкапсулированные РНКи средства в их внутренних компартментах от метаболизма и деградации (Rosoff, in "Pharmaceutical Dosage Forms", Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, volume 1, p. 245). Важными факторами при изготовлении липосомных составов являются поверхностный заряд липидов, размер везикул и водный объем липосом.

Положительно заряженный синтетический катионный липид, N-[1-(2,3-диолеилокси)пропил]-N, N,N-триметиламмонийхлорид (DOTMA), можно использовать для формирования малых липосом, которые спонтанно взаимодействуют с нуклеиновой кислотой с образованием комплексов липидов-нуклеиновых кислот, которые способны сливаться с отрицательно заряженными липидами клеточных мембран клеток культуры тканей, что приводит к доставке РНКи средства (см., например, Felgner, P.L. et al., (1987) Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417 и патент США 4,897,355 в отношении описания DOTMA и его применения с ДНК).

Аналог DOTMA, 1,2-бис(олеилокси)-3-(триметиламмоний)пропан (DOTAP),

можно использовать в комбинации с фосфолипидом для образования ДНК-комплексообразующих везикул. Lipofectin™ (Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.) является эффективным средством для доставки высокоанионных нуклеиновых кислот в живых клетки культуры тканей, которые включают положительно заряженные липосомы DOTMA, которые спонтанно взаимодействуют с отрицательно заряженными полинуклеотидами с образованием комплексов. Если используется достаточное количество положительно заряженных липосом, суммарный заряд образующихся комплексов также является положительным. Полученные таким способом положительно заряженные комплексы спонтанно прикрепляются к отрицательно заряженным клеточным поверхностям, сливаются с плазматической мембраной и эффективно доставляют функциональные нуклеиновые кислоты, например, в клетки культур тканей. Другой коммерчески доступный катионный липид, 1,2-бис(олеоилокси)-3,3-(триметиламмоний)пропан ("DOTAP") (Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana), отличается от DOTMA тем, что олеоиловые группы связаны сложноэфирной связью, а не простыми эфирными связями.

Другие зарегистрированные катионные липидные соединения включают такие, которые были конъюгированы с различными молекулами, включая, например, карбоксиспермин, который был конъюгирован с одним из двух типов липидов, и включает такие соединения, как 5-карбоксиспермилглицин диоктаолеоиламид ("DOGS") (Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin) и дипальмитоилфосфатидилэтаноламин-5-карбоксиспермиламид ("DPPE") (см., например, патент США 5,171,678).

Другой конъюгат катионного липида включает дериватизацию липида холестеринном ("DC-Chol"), который был изготовлен в виде липосом в комбинации с DOPE (см. Gao, X. and Huang, L., (1991) *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 179:280). Сообщалось, что липополизин, полученный при конъюгировании полилизина с DOPE, эффективен для трансфекции в присутствии сыворотки (Zhou, X. et al., (1991) *Biochim. Biophys. Acta* 1065:8). В случае некоторых клеточных линий такие липосомы, содержащие конъюгированные катионные липиды, как утверждается, проявляют меньшую токсичность и обеспечивают более эффективную трансфекцию, чем композиции, содержащие DOTMA. Другие коммерчески доступные катионные липидные продукты включают DMRIE и DMRIE-HP (Vical, La Jolla, California) и липофектамин (DOSPA) (Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland). Другие катионные липиды, подходящие для доставки олигонуклеотидов, описаны в WO 98/39359 и WO 96/37194.

Липосомные составы особенно подходят для наружного применения, липосомы обладают рядом преимуществ по сравнению с другими составами. Такие преимущества включают снижение побочных эффектов, связанных с высокой системной абсорбцией вводимого лекарственного средства, повышенное накопление вводимого лекарственного средства в нужной мишени и возможность введения РНКи средства в кожу. В некоторых вариантах реализации липосомы используются для доставки РНКи средства в клетки эпидермиса, а также для усиления проникновения РНКи средства в ткани дермы, например,

в кожу. Например, липосомы можно применять наружно. В литературе была описана наружная доставка лекарственных средств в составе липосом на кожу (см., например, Weiner *et al.*, (1992) *Journal of Drug Targeting*, vol. 2,405-410 and du Plessis *et al.*, (1992) *Antiviral Research*, 18:259-265; Mannino, R. J. and Fould-Fogerite, S., (1998) *Biotechniques* 6:682-690; Itani, T. *et al.*, (1987) *Gene* 56:267-276; Nicolau, C. *et al.* (1987) *Meth. Enzymol.* 149:157-176; Straubinger, R. M. and Papahadjopoulos, D. (1983) *Meth. Enzymol.* 101:512-527; Wang, C. Y. and Huang, L., (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:7851-7855).

Неионогенные липосомные системы также были исследованы для определения их применимости для доставки лекарственных средств в кожу, в частности, системы, включающие неионогенное поверхностно-активное вещество и холестерин. Неионогенные липосомные составы, содержащие Novasome I (глицерилдилаурат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир) и Novasome II (глицерилдистеарат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир), были использованы для доставки лекарственного средства в слой дермы кожи мышей. Такие составы с РНКи средством могут применяться для лечения дерматологического нарушения.

Липосомы, включающие РНКи средства, можно сделать сильно деформируемыми. Такая деформируемость может позволить липосомам проникать через поры, которые меньше среднего радиуса липосомы. Например, трансферосомы представляют собой тип деформируемых липосом. Трансферосомы могут быть получены путем добавления активаторов поверхности раздела, обычно поверхностно-активных веществ, в стандартную липосомную композицию. Трансферосомы, которые включают РНКи средство, могут быть доставлены, например, подкожно при инфицировании для доставки РНКи средства в кератиноциты кожи. Чтобы проникнуть через неповрежденную кожу млекопитающего, липидные везикулы должны пройти через серию мелких пор, каждая диаметром меньше 50 нм, под влиянием подходящего трансдермального градиента. Кроме того, благодаря липидным свойствам эти трансферосомы могут быть самооптимизирующимися (адаптирующимися к форме пор, например, в коже), самовосстанавливающимися и часто достигающими своих мишеней без фрагментации, а часто и самонагружающимися.

Другие составы, соответствующие настоящему изобретению, описаны в предварительных заявках на патент США 61/018,616, поданной 2 января 2008 года; 61/018,611, поданной 2 января 2008 года; 61/039,748, поданной 26 марта 2008 года; 61/047,087, поданной 22 апреля 2008 года, и 61/051,528, поданной 8 мая 2008 года. В заявке РСТ номер РСТ/US2007/080331, поданной 3 октября 2007 года, также описаны составы, подходящие для настоящего изобретения.

Трансферосомы, еще один тип липосом, представляют собой сильно деформируемые липидные агрегаты, которые являются привлекательными кандидатами в качестве носителей для доставки лекарственных средств. Трансферосомы можно описать как липидные капли, которые настолько сильно деформируются, что могут легко проникать через поры, которые меньше самой капли. Трансферосомы адаптируются к среде, в которой они используются, например, они самооптимизируются (адаптируются к форме пор кожи),

самовосстанавливаются, часто достигают своих мишеней без фрагментации и часто самонагружаются. Для получения трансферосом к стандартной липосомной композиции можно добавлять активаторы поверхности раздела, обычно поверхностно-активные вещества. Трансферосомы использовались для доставки сывороточного альбумина в кожу. Было показано, что опосредованная трансферосомами доставка сывороточного альбумина так же эффективна, как и подкожная инъекция раствора, содержащего сывороточный альбумин.

Поверхностно-активные вещества находят широкое применение в таких составах, как описанные в настоящем документе, особенно в эмульсиях (включая микроэмульсии) и липосомах. Наиболее распространенный способ классификации и ранжирования свойств многих различных типов поверхностно-активных веществ, как природных, так и синтетических, заключается в использовании гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ). Природа гидрофильной группы (также известной как "головка") обеспечивает наиболее полезные средства для классификации различных поверхностно-активных веществ, используемых в фармацевтических составах (Rieger, в *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

Если молекула поверхностно-активного вещества не ионизируется, оно классифицируется как неионогенное поверхностно-активное вещество. Неионогенные поверхностно-активные вещества находят широкое применение в фармацевтических и косметических продуктах и могут использоваться в широком диапазоне значений pH. Как правило, их значения ГЛБ колеблются от 2 до приблизительно 18 в зависимости от их структуры. Неионогенные поверхностно-активные вещества включают неионогенные сложные эфиры, такие как сложные эфиры этиленгликоля, сложные эфиры пропиленгликоля, сложные эфиры глицерина, сложные эфиры полиглицерина, сложные эфиры сорбитана, сложные эфиры сахарозы и этоксилированные сложные эфиры. К этому классу также относятся неионогенные алканоламиды и простые эфиры, такие как этоксилаты жирных спиртов, пропоксилитированные спирты и этоксилированные/пропоксилитированные блок-полимеры. Полиоксиэтилированные поверхностно-активные вещества являются наиболее популярными представителями класса неионогенных поверхностно-активных веществ.

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

Если молекула поверхностно-активного вещества несет положительный заряд при растворении или диспергировании в воде, то поверхностно-активное вещество

классифицируют как катионное. Катионные поверхностно-активные вещества включают соли четвертичного аммония и этоксилированные амины. Соли четвертичного аммония являются наиболее часто используемыми представителями этого класса.

Если молекула поверхностно-активного вещества способна нести как положительный, так и отрицательный заряд, то тогда поверхностно-активное вещество классифицируют как амфотерное. Амфотерные поверхностно-активные вещества включают производные акриловой кислоты, замещенные алкиламидами, N-алкилбетаины и фосфатиды.

Применение поверхностно-активных веществ в лекарственных препаратах, составах и эмульсиях было рассмотрено в литературе (Rieger, в *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y., 1988, стр. 285).

РНКи средство для применения в способах настоящего изобретения также может быть представлено в виде мицеллярных составов. "Мицеллы" определены в настоящем документе как определенный тип молекулярного ансамбля, в котором амфипатические молекулы расположены в сферической структуре, при этом все гидрофобные части молекул направлены внутрь, оставляя гидрофильные части в контакте с окружающей водной фазой. Обратное расположение существует в случае, если внешняя среда гидрофобная.

Смешанный мицеллярный состав, подходящий для доставки через трансдермальные мембраны, может быть изготовлен путем смешивания водного раствора композиции миРНК, C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> алкилсульфата щелочного металла и мицеллообразующих соединений. Примеры мицеллообразующих соединений включают лецитин, гиалуроновую кислоту, фармацевтически приемлемые соли гиалуроновой кислоты, гликолевую кислоту, молочную кислоту, экстракт ромашки, экстракт огурца, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, моноолеин, моноолеаты, монолаураты, масло бурачника, масло примулы вечерней, ментол, тригидроксиоксохоланилглицин и его фармацевтически приемлемые соли, глицерин, полиглицерин, лизин, полилизин, триолеин, полиоксиэтиленовые эфиры и их аналоги, полидоканолалкиловые эфиры и их аналоги, хенодесоксихолат, дезоксихолат и их смеси. Соединения, образующие мицеллы, можно добавлять одновременно или после добавления алкилсульфата щелочного металла. Смешанные мицеллы будут образовываться практически при любом типе смешивания ингредиентов, кроме энергичного перемешивания, для получения мицелл меньшего размера.

В одном способе изготавливают первую мицеллярную композицию, которая содержит композицию миРНК и, по меньшей мере, алкилсульфат щелочного металла. Затем первую мицеллярную композицию смешивают по меньшей мере с тремя мицеллообразующими соединениями с образованием смешанной мицеллярной композиции. В другом способе мицеллярную композицию изготавливают путем смешивания композиции миРНК, алкилсульфата щелочного металла и по меньшей мере одного из мицеллообразующих соединений с последующим добавлением остальных мицеллообразующих соединений при интенсивном перемешивании.



В смешанную мицеллярную композицию можно добавлять фенол или м-крезол для стабилизации состава и предохранения от роста бактерий. В альтернативе к мицеллообразующим ингредиентам можно добавить фенол или м-крезол. Изотоническое вещество, такое как глицерин, также можно добавлять после образования смешанной мицеллярной композиции.

Для доставки мицеллярного состава в виде спрея состав может быть помещен в аэрозольный дозатор, после чего дозатор заправляют пропеллентом. Пропеллент, находящийся под давлением, находится в дозаторе в жидком виде. Соотношения ингредиентов подобраны таким образом, чтобы водная и пропеллентная фазы были единым целым, т.е. присутствовала одна фаза. При наличии двух фаз дозатор необходимо встряхнуть перед выпуском порции содержимого, например, через дозирующий клапан. Отмеренная доза фармацевтического препарата выбрасывается из дозирующего клапана в виде тонкой струи.

Пропелленты могут включать водородсодержащие хлорфторуглероды, водородсодержащие фторуглероды, диметиловый эфир и диэтиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления может использоваться фреон R134a (1,1,1,2-тетрафторэтан).

Конкретные концентрации основных ингредиентов можно определять с помощью относительно простых экспериментов. Для всасывания в ротовой полости часто нужно увеличить, например по меньшей мере вдвое или втрое, дозу для инъекций или введения через желудочно-кишечный тракт.

### *В. Липидные частицы*

РНКи средства, например, дцРНК согласно настоящему изобретению, могут быть полностью инкапсулированы в липидном составе, например, LNP или другую частицу нуклеиновой кислоты-липида.

При использовании в настоящем документе термин "LNP" относится к стабильной липидной частице нуклеиновой кислоты. LNP обычно содержат катионный липид, некатионный липид и липид, который предотвращает агрегацию частицы (например, ПЭГ-липидный конъюгат). LNP чрезвычайно полезны для системных применений, так как они демонстрируют увеличенный период циркуляции после внутривенной (в/в) инъекции и накапливаются в отдаленных участках (например, участках, физически отделенных от участка введения). LNP включают "pSPLP", которые включают инкапсулированный комплекс конденсирующего агента-нуклеиновой кислоты, как указано в WO 00/03683. Частицы согласно изобретению обычно имеют средний диаметр от приблизительно 50 нм до приблизительно 150 нм, более типично от приблизительно 60 нм до приблизительно 130 нм, более типично от приблизительно 70 нм до приблизительно 110 нм, наиболее типично от приблизительно 70 нм до приблизительно 90 нм, и практически нетоксичны. Кроме того, нуклеиновые кислоты, если они присутствуют в липидных частицах с нуклеиновой кислотой согласно изобретению, устойчивы в водном растворе к деградации нуклеазой. Липидные частицы с нуклеиновыми кислотами и способ их получения раскрыты, например, в патентах США 5,976,567; 5,981,501; 6,534,484; 6,586,410; 6,815,432; патентной

публикации США 2010/0324120 и в WO 96/40964.

В одном варианте осуществления соотношение липида к лекарственному средству (масс/масс соотношение) (например, отношение липида к дцРНК) будет составлять в пределах от приблизительно 1:1 до приблизительно 50:1, от приблизительно 1:1 до приблизительно 25:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 9:1 или от приблизительно 6:1 до приблизительно 9:1. Диапазоны, промежуточные по отношению к указанным выше диапазонам, также рассматриваются как часть изобретения.

Некоторые конкретные составы LNP для доставки РНКи средств были описаны в уровне техники, включая, например, составы "LNP01", как описано, например, в заявке WO 2008/042973, которая включена в настоящее описание посредством отсылки.

Дополнительные иллюстративные составы липид-дцРНК указаны в приведенной ниже таблице.

	<b>Ионизируемый/катионный липид</b>	<b>катионный липид/некатионный липид/холестерин/ПЭГ-липидный конъюгат</b> <b>Соотношение липида:миРНК</b>
SNALP-1	1,2-Дилиноленилокси-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/Холестерин/ПЭГ-cDMA (57,1/7,1/34,4/1,4) липид:миРНК ~7:1
2-ХТС	2,2-Дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DPPC/Холестерин/ПЭГ-cDMA 57,1/7,1/34,4/1,4 липид:миРНК ~7:1
LNP05	2,2-Дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DSPC/Холестерин/ПЭГ-DMG 57,5/7,5/31,5/3,5 липид:миРНК ~6:1
LNP06	2,2-Дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DSPC/Холестерин/ПЭГ-DMG 57,5/7,5/31,5/3,5 липид:миРНК ~11:1
LNP07	2,2-Дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DSPC/Холестерин/ПЭГ-DMG 60/7,5/31/1,5, липид:миРНК ~6:1
LNP08	2,2-Дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DSPC/Холестерин/ПЭГ-DMG 60/7,5/31/1,5, липид:миРНК ~11:1
LNP09	2,2-Дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DSPC/Холестерин/ПЭГ-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК 10:1
LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-диметил-2,2-ди((9Z,12Z)-октадека-9,12-диенил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-5-амин (ALN100)	ALN100/DSPC/Холестерин/ПЭГ-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК 10:1
LNP11	(6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино)бутаноат (MC3)	MC-3/DSPC/Холестерин/ПЭГ-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК 10:1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(бис(2-	Tech G1/DSPC/Холестерин/ПЭГ-

	гидроксидодецил)амино)этил)(2-гидроксидодецил)амино)этил)пиперазин-1-ил)этилазандиил)дидодекан-2-ол (Tech G1)	DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК 10:1
LNP13	ХТС	ХТС/DSPC/Chol/ПЭГ-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК: 33:1
LNP14	МС3	МС3/DSPC/Chol/ПЭГ-DMG 40/15/40/5 Липид:миРНК: 11:1
LNP15	МС3	МС3/DSPC/Chol/ПЭГ-DSG/GalNAc-ПЭГ-DSG 50/10/35/4,5/0,5 Липид:миРНК: 11:1
LNP16	МС3	МС3/DSPC/Chol/ПЭГ-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК: 7:1
LNP17	МС3	МС3/DSPC/Chol/ПЭГ-DSG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК: 10:1
LNP18	МС3	МС3/DSPC/Chol/ПЭГ-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК: 12:1
LNP19	МС3	МС3/DSPC/Chol/ПЭГ-DMG 50/10/35/5 Липид:миРНК: 8:1
LNP20	МС3	МС3/DSPC/Chol/ПЭГ-DPG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК: 10:1
LNP21	С12-200	С12-200/DSPC/Chol/ПЭГ-DSG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК: 7:1
LNP22	ХТС	ХТС/DSPC/Chol/ПЭГ-DSG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК: 10:1

DSPC: дистеароилфосфатидилхолин

DPPC: дипальмитоилфосфатидилхолин

ПЭГ-DMG: ПЭГ-дидимиристоилглицерин (С14-ПЭГ или ПЭГ-С14) (ПЭГ со средней молекулярной массой 2000)

ПЭГ-DSG: ПЭГ-дистирилглицерин (С18-ПЭГ или ПЭГ-С18) (ПЭГ со средней молекулярной массой 2000)

ПЭГ-сDMA: ПЭГ-карбамоил-1,2-димиристилоксипропиламин (ПЭГ со средней молекулярной массой 2000 г.)

Составы, включающие SNALP (1,2-дилиноленилокси-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA)), описаны в заявке WO 2009/127060, которая включена в настоящий документ посредством отсылки.

Составы, включающие ХТС, описаны в заявке WO 2010/088537, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством отсылки.

Составы, включающие МСЗ, описаны, например, в патентной публикации США 2010/0324120, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством отсылки.

Составы, включающие ALNY-100, описаны в заявке WO 2010/054406, полное содержание которой включено сюда посредством отсылки.

Составы, включающие С12-200, описаны в заявке WO 2010/129709, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством отсылки.

Композиции и составы для перорального введения включают порошки или гранулы, микрочастицы, наночастицы, суспензии или растворы в водных или неводных средах, капсулы, гелевые капсулы, саше, таблетки или минитаблетки. Могут присутствовать загустители, ароматизаторы, разбавители, эмульгаторы, диспергирующие добавки или связующие вещества. В некоторых вариантах осуществления составы для перорального введения представляют собой составы, в которых дцРНК, представленные в изобретении, вводят в сочетании с одним или больше поверхностно-активными веществами, усиливающими проникновение, и комплексообразующими веществами. Подходящие поверхностно-активные вещества включают жирные кислоты или их сложные эфиры или соли, желчные кислоты или их соли. Подходящие желчные кислоты/соли желчных кислот включают хенодезоксихолевую кислоту (ХДХК) и урсодезоксиходезоксихолевую кислоту (УДХК), холевую кислоту, дегидрохолевую кислоту, дезоксихолевую кислоту, глюкохолевую кислоту, гликохолевую кислоту, гликодезоксихолевую кислоту, таурохолевую кислоту, тауродезоксихолевую кислоту, тауро-24,25-дигидрофузидат натрия и гликодигидрофузидат натрия. Подходящие жирные кислоты включают арахидоновую кислоту, ундекановую кислоту, олеиновую кислоту, лауриновую кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, дикапрат, трикапрат, моноолеин, дилаурин, глицерил-1-монокапрат, 1-додецилазациклогептан-2-он, ацилкарнитин, ацилхолин или их моноглицерид, диглицерид или фармацевтически приемлемую соль (например, натриевую). В некоторых вариантах осуществления используются комбинации усилителей проникновения, например, жирные кислоты/соли в комбинации с желчными кислотами/солями. Одной типичной комбинацией является натриевая соль лауриновой кислоты, каприновой кислоты и УДХК. Другие усилители проникновения включают полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, полиоксиэтилен-20-цетиловый эфир. ДцРНК, представленные в изобретении, могут быть доставлены перорально, в гранулированной форме, в том числе высушенных распылением частиц, или в виде комплексов с образованием микро- или наночастиц. Образующие комплекс с дцРНК вещества включают полиаминокислоты; полиимины; полиакрилаты; полиалкилакрилаты, полиоксэтаны, полиалкилцианоакрилаты; катионизированные желатины, альбумины, крахмалы, акрилаты, полиэтиленгликоли (ПЭГ) и крахмалы; полиалкилцианоакрилаты; ДЭАЭ-дериватизированные полиимины, поллуланы, целлюлозы и крахмалы. Подходящие комплексообразующие вещества включают хитозан, N-триметилхитозан, поли-L-лизин,

полигистидин, полиорнитин, полиспермины, протамин, поливинилпиридин, политиодиэтиламинометилэтилен P(TDAE), полиаминостирол (например, п-амино), поли(метилцианоакрилат), поли(этилцианоакрилат), поли(бутилцианоакрилат), поли(изобутилцианоакрилат), поли(изогексилцианоакрилат), ДЭАЭ-метакрилат, ДЭАЭ-гексилакрилат, ДЭАЭ-акриламид, ДЭАЭ-альбумин и ДЭАЭ-декстран, полиметилакрилат, полигексилакрилат, поли(D, L-молочную кислоту), поли(DL-молочную-ко-гликолевую кислоту (PLGA), альгинат и полиэтиленгликоль (ПЭГ)). Составы дцРНК для перорального введения и их получение подробно описаны в патенте США 6,887,906, US 2003/0027780 и патенте США 6,747,014, которые включены в настоящий документ посредством отсылки.

Композиции и составы для парентерального, внутривенного, внутримышечного (в мозг), подоболочечного, интравентрикулярного или внутривенного введения могут включать стерильные водные растворы, которые также могут содержать буферы, разбавители и другие подходящие добавки, такие как, без ограничения, усилители проникновения, соединения-носители и другие фармацевтически приемлемые носители или вспомогательные вещества.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают, без ограничения перечисленными, растворы, эмульсии и составы, содержащие липосомы. Такие композиции могут быть получены из различных компонентов, которые включают, без ограничения перечисленными, предварительно подготовленные жидкости, самоэмульгирующиеся твердые вещества и самоэмульгирующиеся полутвердые вещества. Особенно предпочтительными являются составы, которые таргетно воздействуют на головной мозг при лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с APP.

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению, которые могут быть представлены в виде единичной лекарственной форме, могут быть изготовлены в соответствии со стандартными технологиями, хорошо известными в фармацевтической промышленности. Такие технологии включают этап объединения активных ингредиентов с фармацевтическим носителем(ями) или вспомогательным веществом(ами). Как правило, составы изготавливают путем однородного и тщательного объединения активных ингредиентов с жидкими носителями и/или тонкоизмельченными твердыми носителями, а затем, при необходимости, формования продукта.

Композиции согласно настоящему изобретению могут быть изготовлены в виде любой из многих возможных лекарственных форм, таких как, без ограничения перечисленными, таблетки, капсулы, гелевые капсулы, жидкие сиропы, мягкие гели, суппозитории и растворы для ректального введения. Композиции согласно настоящему изобретению также могут быть изготовлены в виде суспензий в водной, неводной или смешанной среде. Водные суспензии могут дополнительно содержать вещества, повышающие вязкость суспензии, включающие, например, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, сорбит или декстран. Суспензия также может содержать стабилизаторы.

### *С. Дополнительные составы*

### Эмульсии

Композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены и изготовлены 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, включающие две несмешивающихся жидких фазы, тщательно смешанные и диспергированные друг с другом. Как правило, эмульсии могут относиться к типу вода в масле (в/м) или масло в воде (м/в). Когда водная фаза тонко разделена и диспергирована в виде мельчайших капель в основной масляной фазе, полученная композиция называется эмульсией вода в масле (в/м). В альтернативе, когда масляная фаза тонко распределена и диспергирована в виде мельчайших капель в основной водной фазе, полученная композиция называется эмульсией масло в воде (м/в). Эмульсии могут содержать дополнительные компоненты помимо дисперсных фаз, а также активное лекарственное средство, которое может присутствовать в виде раствора либо в водной фазе, либо в масляной фазе, либо само по себе в виде отдельной фазы. Фармацевтические вспомогательные вещества, такие как эмульгаторы, стабилизаторы, красители и антиоксиданты, также при необходимости могут присутствовать в эмульсиях. Фармацевтические эмульсии могут также представлять собой множественные эмульсии, которые состоят больше чем из двух фаз, как, например, в случае эмульсий масло в воде в масле (м/в/м) и вода в масле в воде (в/м/в). Такие сложные составы часто обеспечивают некоторые преимущества, которых не имеют простые бинарные эмульсии. Множественные эмульсии, в которых отдельные капельки масла в эмульсии м/в заключают в себе мелкие капельки воды, составляют эмульсию в/м/в. Аналогичным образом, система масляных капель, заключенных в глобулы воды, стабилизированные в непрерывной масляной фазе, образует эмульсию м/в/м.

Эмульсии характеризуются малой или нулевой термодинамической стабильностью. Часто дисперсная или дискретная фаза эмульсии хорошо диспергирована во внешней или непрерывной фазе и поддерживается в таком виде за счет эмульгаторов или вязкости состава. Любая из фаз эмульсии может быть полутвердой или твердой, как в случае мазевых основ и кремов эмульсионного типа. Другие способы стабилизации эмульсий включают использование эмульгаторов, которые могут быть включены в любую фазу эмульсии. Эмульгаторы в широком смысле можно разделить 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 сурфактанты, 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 гидрофильных и гидрофобных свойств поверхностно-активного вещества было названо гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ) и является ценным инструментом для классификации и выбора поверхностно-активных веществ при изготовлении составов. Поверхностно-активные вещества можно подразделить на различные классы в зависимости от природы их 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).

Природные эмульгаторы, используемые в составах эмульсий, включают ланолин, пчелиный воск, фосфатиды, лецитин и гуммиарабик. Абсорбирующие основы обладают гидрофильными свойствами, например, могут впитывать воду с образованием эмульсий в/м, сохраняя при этом свою полутвердую консистенцию, как, например, безводный ланолин и гидрофильный вазелин. Тонкодисперсные твердые вещества также использовались в качестве хороших эмульгаторов, особенно в сочетании с поверхностно-активными веществами и в вязких препаратах. К ним относятся полярные неорганические твердые вещества, такие как гидроксиды тяжелых металлов, ненабухающие глины, такие как бентонит, аттапульгит, гекторит, каолин, монтмориллонит, коллоидный силикат алюминия и коллоидный силикат алюминия-магния, пигменты и неполярные твердые вещества, такие как углерод или глицерилтристеарат.

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

Гидрофильные коллоиды или гидроколлоиды включают природные камеди и синтетические полимеры, такие как полисахариды (например, гуммиарабик, агар, альгиновую кислоту, каррагинан, гуаровую камедь, камедь карайи и трагакант), производные целлюлозы (например, карбоксиметилцеллюлозу и карбоксипропилцеллюлозу) и синтетические полимеры (например, карбомеры, простые эфиры целлюлозы и карбоксивиниловые полимеры). Они диспергируются или набухают в воде с образованием коллоидных растворов, которые стабилизируют эмульсии за счет образования прочных межфазных пленок вокруг капель дисперсной фазы и повышения вязкости внешней фазы.

Поскольку эмульсии часто содержат ряд ингредиентов, таких как углеводы, белки, стеринны и фосфатиды, которые могут легко поддерживать рост микроорганизмов, такие составы часто включают консерванты. Обычно используемые консерванты, входящие в состав эмульсий, включают метилпарабен, пропилпарабен, соли четвертичного аммония, хлорид бензалкония, сложные эфиры п-гидроксibenзойной кислоты и борной кислоты. Антиоксиданты также часто добавляют в составы эмульсий, чтобы предотвратить разложение состава. Используемые антиоксиданты могут быть ловушками свободных радикалов, такими как токоферолы, алкилгаллаты, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, или восстановителями, такими как аскорбиновая кислота и метабисульфит натрия, а также синергистами антиоксидантов, такими как лимонная кислота, винная кислота и лецитин.

Применение эмульсионных составов дерматологическим, пероральным и парентеральным путями и способы их изготовления 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). Эмульсионные составы для пероральной доставки очень широко применяются из-за простоты их изготовления, а также эффективности с точки зрения всасывания и биодоступности (см., например, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Idson, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199). Слабительные средства на основе минерального масла, маслорастворимые витамины и препараты питательных веществ с высоким содержанием жиров входят в число материалов, которые обычно вводят перорально в виде эмульсий м/в.

#### *ii. Микроэмульсии*

В одном варианте осуществления настоящего изобретения композиции РНКи средств и нуклеиновых кислот изготавливают в виде микроэмульсий. Микроэмульсия может быть определена как система воды, масла и амфифильного вещества, 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, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245). Как правило, микроэмульсии представляют собой системы, которые получают сначала путем диспергирования масла в водном растворе поверхностно-активного вещества, а затем добавления достаточного количества четвертого компонента, обычно спирта с промежуточной длиной цепи, с образованием 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, в: Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, p. 185-215). Микроэмульсии обычно получают при объединении от трех до пяти компонентов, которые включают масло, воду, поверхностно-активное вещество, вспомогательное поверхностно-активное вещество и электролит. Тип микроэмульсии вода в масле (в/м) или масло в воде (м/в) зависит от свойств используемого масла и поверхностно-активного вещества, а также от структуры и геометрической упаковки полярных головок и углеводородных хвостов молекул поверхностно-активных веществ (Schott, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271).

Феноменологический подход с использованием фазовых диаграмм был тщательно изучен и дал специалисту в данной области исчерпывающие знания о том, как составлять микроэмульсии (см., например, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Block, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335). По сравнению с обычными эмульсиями микроэмульсии обладают таким преимуществом, что они солюбилизуют нерастворимые в воде лекарственные средства в составе термодинамически стабильных капель, которые образуются спонтанно.

Поверхностно-активные вещества, используемые при изготовлении микроэмульсий, включают, без ограничения перечисленными, ионные поверхностно-активные вещества, неионогенные поверхностно-активные вещества, Brij 96, полиоксиэтиленолеиловые эфиры, сложные эфиры полиглицерина и жирных кислот, монолаурат тетраглицерина (ML310), моноолеат тетраглицерина (MO310), моноолеат гексаглицерина (PO310), пентаолеат гексаглицерина (PO500), монокапрат декаглицерина (MCA750), моноолеат декаглицерина (MO750), секвиолеат декаглицерина (SO750), декаолеат декаглицерина (DAO750), отдельно или в комбинации с вспомогательным ПАВ. Вспомогательное поверхностно-активное вещество, обычно спирт с короткой цепью, такой как этанол, 1-пропанол и 1-бутанол, служит для повышения межфазной текучести за счет проникновения в пленку

поверхностно-активного вещества и, следовательно, создания неупорядоченной пленки из-за свободного пространства, образующегося между молекулами поверхностно-активного вещества. Впрочем, микроэмульсии могут быть получены без использования вспомогательных поверхностно-активных веществ, при этом в уровне техники известны самоэмульгирующиеся микроэмульсионные системы, не содержащие спирта. Водной фазой обычно может быть, без ограничения, вода, водный раствор лекарственного средства, глицерин, ПЭГ300, ПЭГ400, полиглицерины, пропиленгликоли и производные этиленгликоля. Масляная фаза может включать, без ограничения, такие материалы, как Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, сложные эфиры жирных кислот, моно-, ди- и триглицериды со средней длиной цепи (C8-C12), полиоксиэтилированные глицериды, насыщенные полиглицериды, жирные спирты, полиглицериды, насыщенные полиглицериды C8-C10 глицериды, растительные масла и силиконовое масло.

Микроэмульсии представляют особый интерес с точки зрения солюбилизации лекарственных средств и улучшения их всасывания. Было предложено использовать микроэмульсии на основе липидов (м/в и в/м) для повышения биодоступности при пероральном введении лекарственных средств, включая пептиды (см., например, патенты США 6,191,105; 7,063,860; 7,070,802; 7,157,099; Constantinides *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1993, 13, 205). Микроэмульсии обладают такими преимуществами, как улучшенная солюбилизация лекарственного средства, предохранение лекарственного средства от ферментативного гидролиза, возможное улучшение всасывания лекарственного средства благодаря вызванным поверхностно-активным веществом изменениям текучести и проницаемости мембраны, простота изготовления, легкость перорального введения по сравнению с твердыми лекарственными формами, улучшенная клиническая эффективность и снижение токсичности (см., например, патенты США 6,191,105; 7,063,860; 7,070,802; 7,157,099; Constantinides *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385; Ho *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1996, 85, 138-143). Часто микроэмульсии могут образовываться спонтанно, при соединении их компонентов вместе при температуре окружающей среды. Это может быть особенно выгодным при изготовлении составов термолабильных лекарственных средств, пептидов или РНКи средств. Микроэмульсии также оказались эффективными при трансдермальной доставке активных компонентов как в косметических, так и в фармацевтических применениях. Ожидается, что микроэмульсионные композиции и составы согласно настоящему изобретению будут способствовать улучшению системного всасывания РНКи средств и нуклеиновых кислот из желудочно-кишечного тракта, а также улучшению локального клеточного захвата РНКи средств и нуклеиновых кислот.

Микроэмульсии согласно настоящему изобретению также могут содержать дополнительные компоненты и добавки, такие как сорбитан моностеарат (Grill 3), лабразол и вещества, усиливающие проникновение, для улучшения свойств состава и улучшения всасывания РНКи средств и нуклеиновых кислот согласно настоящему изобретению. вещества, усиливающие проникновение, используемые в микроэмульсиях согласно

настоящему изобретению, могут быть отнесены к одной из пяти широких категорий: поверхностно-активные вещества, жирные кислоты, соли желчных кислот, комплексообразующие вещества и вещества, не образующие комплексов и не обладающие поверхностно-активными свойствами (Lee et al., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p. 92). Каждый из этих классов обсуждался выше.

### *iii. Микрочастицы*

РНКи средство согласно настоящему изобретению может быть включено в частицу, например, микрочастицу. Микрочастицы могут быть получены с помощью распылительной сушки, 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 обеспечения эффективной доставки нуклеиновых кислот, в частности РНКи средств, в кожу животных. Большинство лекарственных средств присутствуют в растворе как в ионизированной, так и в неионизированной формах. Однако обычно только растворимые в липидах или липофильные лекарственные соединения легко проникают через клеточные мембраны. Было обнаружено, что даже нелипофильные лекарственные средства могут проникать через клеточные мембраны, если мембрана, которую нужно пересечь, обработана усилителем проникновения. Помимо улучшения диффузии нелипофильных препаратов через клеточные мембраны, усилители проникновения также повышают проницаемость липофильных лекарственных средств.

Усилители проникновения можно отнести к одной из пяти широких категорий, а именно к поверхностно-активным веществам, жирным кислотам, солям желчных кислот, комплексообразующим веществам и не образующим комплексов веществам, не обладающим поверхностно-активными свойствами (см., например, Malmsten, M. *Surfactants and polymers in drug delivery*, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee et al., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p.92). Каждый из вышеуказанных классов усилителей проникновения описан более подробно ниже.

Поверхностно-активные вещества (или "сурфактанты") представляют собой химические соединения, которые при растворении в водном растворе снижают поверхностное натяжение раствора или межфазное натяжение между водным раствором и другой жидкостью, в результате чего всасывание РНКи средств через слизистую оболочку усиливается. Помимо солей желчных кислот и жирных кислот, такие усилители проникновения включают, например, лаурилсульфат натрия, полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир и полиоксиэтилен-20-цетиловый эфир (см., например, Malmsten, M. *Surfactants and polymers in drug delivery*, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee et al., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p.92); а также перфторированные эмульсии, такие как FC-43 (Takahashi et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, 1988, 40, 252).

Различные жирные кислоты и их производные, которые действуют как усилители

проникновения, включают, например, олеиновую кислоту, лауриновую кислоту, каприновую кислоту (н-декановую кислоту), миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, dicaпрат, трикапрат, моноолеин (1-моноолеоил-рац-глицерин), дилаурин, каприловую кислоту, арахидоновую кислоту, глицерил-1-монокапрат, 1-додецилазациклогептан-2-он, ацилкарнитины, ацилхолины, их C<sub>1-20</sub> алкиловые эфиры (например, метиловый, изопропиловый и т-бутиловый) и их моно- и диглицериды (т.е. олеат, лаурат, капрат, миристант, пальмитат, стеарат, линолеат и т.д.) (см., например, Touitou, E., *et al.* Enhancement in Drug Delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; El Hariri *et al.*, J. Pharm. Pharmacol., 1992, 44, 651-654).

Физиологическая роль желчи включает облегчение диспергирования и всасывания липидов и жирорастворимых витаминов (см., например, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Brunton, Глава 38 в: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., Hardman *et al.* Eds., McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935). Различные природные соли желчных кислот и их синтетические производные действуют как усилители проникновения. Таким образом, термин "соли желчных кислот" включает любые природные компоненты желчи, а также их любые синтетические производные. Подходящие соли желчных кислот включают, например, холевую кислоту (или ее фармацевтически приемлемую натриевую соль, холат натрия), дегидрохолевую кислоту (дегидрохолат натрия), дезоксихолевую кислоту (дезоксихолат натрия), глюкохолевую кислоту (глюкохолат натрия), гликохолевую кислоту (гликохолат натрия), гликодезоксихолевую кислоту (гликодезоксихолат натрия), таурохолевую кислоту (таурохолат натрия), тауродезоксихолевую кислоту (тауродезоксихолат натрия), хенодезоксихолевую кислоту (хенодезоксихолат натрия), урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), тауро-24,25-дигидрофузидат натрия (STDHF), гликодигидрофузидат натрия и полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир (POE) (см., например, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Swinyard, Глава 39 в: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, страницы 782-783; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Yamamoto *et al.*, J. Pharm. Exp. Ther., 1992, 263, 25; Yamashita *et al.*, J. Pharm. Sci., 1990, 79, 579-583).

Комплексообразующие вещества, используемые в сочетании с настоящим изобретением, можно определить как соединения, которые удаляют ионы металлов из раствора при образовании с ними комплексных соединений, в результате чего усиливается всасывание РНКи средств через слизистую оболочку. В отношении их применения в качестве усилителей проникновения в настоящем изобретении, комплексообразующие вещества обладают дополнительным преимуществом, которое состоит в том, что они также служат ингибиторами ДНКазы, поскольку наиболее исследованным ДНК-нуклеазам для

катализа требуется ион двухвалентного металла, и поэтому они ингибируются комплексообразующими веществами (Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315-339). Подходящие комплексообразующие вещества включают, без ограничения перечисленными, динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), лимонную кислоту, салицилаты (например, салицилат натрия, 5-метоксисалицилат и гомованилат), N-ацильные производные коллагена, лаурет-9 и N-аминоацил-производные бета-дикетонов (енаминов) (см., например, Katdare, A. *et al.*, Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Buur *et al.*, J. Control Rel., 1990, 14, 43-51).

При использовании в настоящем документе усиливающие проникновение соединения, не образующие комплексов и не обладающие поверхностно-активными свойствами, могут быть определены как соединения, которые демонстрируют незначительную активность в качестве комплексообразующих веществ или поверхностно-активных веществ, но которые, тем не менее, улучшают всасывание РНКи средств через слизистую оболочку пищеварительного тракта (см., например, Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33). Этот класс усилителей проникновения включает, например, ненасыщенные циклические производные мочевины, 1-алкил- и 1-алкенилазациклоалканона (Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, страница 92); и нестероидные противовоспалительные средства, такие как диклофенак натрия, индометацин и фенилбутазон (Yamashita *et al.*, J. Pharm. Pharmacol., 1987, 39, 621-626).

Вещества, которые улучшают захват РНКи средств на клеточном уровне, также могут быть добавлены к фармацевтическим и другим композициям согласно настоящему изобретению. Например, также известно, что катионные липиды, такие как липофектин (Junichi *et al.*, патент США 5,705,188), катионные производные глицерина и поликатионные молекулы, такие как полилизин (WO 97/30731), усиливают захват дцРНК клетками.

Для усиления проникновения вводимых нуклеиновых кислот могут использоваться другие вещества, включая гликоли, такие как этиленгликоль и пропиленгликоль, пирролы, такие как 2-пиррол, азоны и терпены, такие как лимонен и ментон.

#### *vi. Вспомогательные вещества*

В отличие от соединения-носителя "фармацевтический носитель" или "вспомогательное вещество" представляет собой фармацевтически приемлемый растворитель, суспендирующее вещество или любой другой фармакологически инертный носитель для доставки одной или более нуклеиновых кислот животному. Вспомогательное вещество может быть жидким или твердым, причем его выбирают с учетом запланированного способа введения, чтобы обеспечить требуемый объем, консистенцию и т.д. при объединении с нуклеиновой кислотой и другими компонентами данной фармацевтической композиции. Типичные фармацевтические носители включают, без ограничения перечисленными, связующие вещества (например, прежелатинизированный

кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлозу и т.д.); наполнители (например, лактозу и другие сахара, микрокристаллическую целлюлозу, пектин, желатин, сульфат кальция, этилцеллюлозу, полиакрилаты или гидрофосфат кальция и т.д.); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, стеариновую кислоту, стеараты металлов, гидрогенизированные растительные масла, кукурузный крахмал, полиэтиленгликоли, бензоат натрия, ацетат натрия и т.д.); разрыхлители (например, крахмал, крахмалгликолят натрия и т.д.); и смачивающие вещества (например, лаурилсульфат натрия и т.д.).

Фармацевтически приемлемые органические или неорганические вспомогательные вещества, подходящие для непарентерального введения, которые не вступают в нежелательные реакции с нуклеиновыми кислотами, также могут использоваться при изготовлении составов композиций согласно настоящему изобретению. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают, без ограничения перечисленными, воду, растворы солей, спирты, полиэтиленгликоли, желатин, лактозу, амилозу, стеарат магния, тальк, кремниевую кислоту, вязкий парафин, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон и т.п.

Составы для наружного введения нуклеиновых кислот могут включать стерильные и нестерильные водные растворы, неводные растворы в обычных растворителях, таких как спирты, или растворы нуклеиновых кислот в жидких или твердых масляных основах. Растворы также могут содержать буферы, разбавители и другие подходящие добавки. Могут использоваться фармацевтически приемлемые органические или неорганические вспомогательные вещества, подходящие для непарентерального введения, которые не вступают в нежелательные реакции с нуклеиновыми кислотами.

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

#### *vii. Другие компоненты*

Композиции согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать другие вспомогательные компоненты, обычно присутствующие в фармацевтических композициях, на уровнях их использования, установленных в данной области техники. Так, например, композиции могут содержать дополнительные, совместимые, фармацевтически активные вещества, такие как, например, противозудные средства, вяжущие средства, местные анестетики или противовоспалительные средства, или могут содержать дополнительные вещества, пригодные для физического изготовления различных лекарственных форм композиций согласно настоящему изобретению, такие как красители, ароматизаторы, консерванты, антиоксиданты, замутняющие вещества, загустители и стабилизаторы. Однако такие вещества при добавлении не должны существенно препятствовать биологической активности компонентов композиций согласно настоящему изобретению. Составы могут быть стерилизованы и, при желании, смешаны со

вспомогательными веществами, например, смазывающими веществами, консервантами, стабилизаторами, смачивающими веществами, эмульгаторами, солями для изменения осмотического давления, буферами, красителями, вкусовыми добавками или ароматическими веществами и т.п., которые не взаимодействуют нежелательным образом с нуклеиновой кислотой(ами) в составе.

Водные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, включающие, например, натрий карбоксиметилцеллюлозу, сорбит или декстран. Суспензия также может содержать стабилизаторы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, представленные в изобретении, включают: (а) одно или более РНКи средств и (б) одно или более средств, которые действуют по механизму, отличному от РНКи, и которые могут применяться для лечения НТТ-ассоциированного нарушения. Примеры таких средств включают, без ограничения перечисленными, ингибиторы обратного захвата моноаминов, резерпин, противосудорожные средства, антипсихотические средства и антидепрессанты.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких соединений можно определить с помощью стандартных фармацевтических методов на культурах клеток или экспериментальных животных, например, для определения  $LD_{50}$  (дозы, летальной для 50% популяции) и  $ED_{50}$  (дозы, терапевтически эффективной у 50% популяции). Отношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим индексом и может быть выражено как отношение  $LD_{50}/ED_{50}$ . Соединения, которые демонстрируют высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными.

Данные, полученные в результате тестов на культурах клеток и в исследованиях на животных, могут использоваться при определении диапазона доз для применения у человека. Доза композиций, представленных в настоящем документе, обычно находится в пределах диапазона циркулирующих концентраций, который включает  $ED_{50}$  с низкой токсичностью или без нее. Доза может варьировать в пределах этого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения. Для любого соединения, применяемого в способах, представленных в изобретении, терапевтически эффективная доза может быть первоначально оценена по результатам анализов на культурах клеток. Доза может быть определена в моделях на животных для достижения диапазона концентраций циркулирующего соединения в плазме или, при необходимости, полипептидного продукта последовательности-мишени (например, достижение сниженной концентрации полипептида), который включает  $IC_{50}$  (т.е. концентрация тестируемого соединения, при которой достигается полумаксимальное ингибирование симптомов), как определено в клеточной культуре. Такая информация может использоваться для более точного определения доз, которые можно применять у человека. Уровни в плазме можно измерять, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В дополнение к их введению, обсуждаемому выше, РНКи средства, представленные в изобретении, можно вводить в комбинации с другими известными средствами,

эффективными при лечении патологических процессов, опосредованных экспрессией нуклеотидных повторов. В любом случае лечащий врач может регулировать количество и время введения РНКи средства в зависимости от результатов, наблюдаемых при использовании стандартных показателей эффективности, известных в данной области или описанных в настоящем документе.

### **VII. Наборы**

В некоторых аспектах настоящего изобретение обеспечивает наборы, которые включают подходящий контейнер, содержащий фармацевтический состав миРНК соединения, например, двухцепочечного миРНК соединения или оциРНК соединения (например, предшественника, например, более крупного соединения миРНК, которое может быть процессировано с образованием оциРНК соединения, или ДНК, которая кодирует миРНК соединение, например, двухцепочечное соединение миРНК или оциРНК соединение или их предшественник).

Такие наборы включают одно или более дцРНК средств и инструкции по применению, например, инструкции по введению профилактически или терапевтически эффективного количества дцРНК средства (средств). ДцРНК средство может находиться во флаконе или предварительно наполненном шприце. Наборы необязательно могут дополнительно включать приспособления для введения дцРНК средства (например, устройство для инъекций, такое как предварительно наполненный шприц) или приспособления для измерения ингибирования СЗ (например, приспособления для измерения ингибирования мРНК НТТ, белка НТТ и/или активности НТТ). Такие приспособления для измерения ингибирования НТТ могут включать приспособления для получения образца от субъекта, такого как, например, образец спинномозговой жидкости и/или плазмы. Наборы согласно изобретению могут дополнительно включать средства для определения терапевтически эффективного или профилактически эффективного количества.

В некоторых вариантах осуществления отдельные компоненты фармацевтического состава могут быть предоставлены в одном контейнере, например, во флаконе или предварительно наполненном шприце. В альтернативе может быть желательным предоставить компоненты фармацевтического состава по отдельности в двух или более контейнерах, например, один контейнер для препарата миРНК соединения и, по меньшей мере, другой контейнер для соединения-носителя. Набор может быть упакован в нескольких различных конфигурациях, например, один или больше контейнеров в одной коробке. Различные компоненты можно комбинировать, например, в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к набору. Компоненты можно комбинировать в соответствии со способом, описанным в настоящем документе, например, для приготовления и введения фармацевтической композиции. В набор также может входить устройство доставки.

### **VII. Способы ингибирования экспрессии НТТ**

В настоящем изобретении также предложены способы ингибирования экспрессии гена НТТ в клетке. Способы включают контакт клетки с РНКи средством, например,



двухцепочечным РНКи средством, в количестве, эффективном для ингибирования экспрессии НТТ в клетке, осуществляя, таким образом, ингибирование экспрессии НТТ в клетке. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибирование НТТ осуществляется преимущественно в клетках ЦНС (например, головного мозга).

Контакт клетки с РНКи средством, например двухцепочечным РНКи средством, может осуществляться *in vitro* или *in vivo*. Контакт клетки *in vivo* с РНКи средством включает контакт клетки или группы клеток в организме субъекта, например человека, с РНКи средством. Также возможны комбинации способов контакта с клеткой *in vitro* и *in vivo*.

Контакт с клеткой может быть прямым или непрямым, как обсуждалось выше. Кроме того, контакт с клеткой может осуществляться при посредстве направляющего лиганда, включающего любой лиганд, описанный в настоящем документе или известный в уровне техники. В некоторых вариантах осуществления направляющий лиганд представляет собой углеводный фрагмент, например, лиганд GalNAc или любой другой лиганд, который направляет РНКи средство в интересующий участок.

Термин "ингибирование" при использовании в настоящем документе используется попеременно с терминами "снижение", "сайленсинг", "даунрегуляция", "подавление" и другими подобными терминами и включает любой уровень ингибирования. В некоторых вариантах осуществления уровень ингибирования, например, для РНКи средства согласно настоящему изобретению, можно оценить в условиях культивирования клеток, например, где клетки в клеточной культуре трансфицируют с помощью Lipofectamine™-опосредованной трансфекции при концентрации вблизи от клетки 10 нМ или меньше, 1 нМ или меньше и т.д. Нокдаун для данного РНКи средства можно определить путем сравнения уровней до обработки в клеточной культуре с уровнями после обработки в клеточной культуре, необязательно также при сравнении с клетками, обработанными параллельно с использованием рандомной или другой формы контрольного РНКи средства. Таким образом, нокдаун в клеточной культуре, например, предпочтительно 50% или более, может быть идентифицирован как показатель того, что произошло "ингибирование" или "снижение", "даунрегуляция" или "подавление" и т.д. Прямо предполагается, что оценка уровней мРНК-мишени или кодируемого белка (и, следовательно, степени "ингибирования" и т.д., вызванного РНКи средством согласно настоящему изобретению) также можно оценивать в системах *in vivo* для РНКи средств согласно настоящему изобретению, при контролируемых должным образом условиях, как описано в уровне техники.

Фраза "ингибирование экспрессии гена НТТ" или "ингибирование экспрессии НТТ" при использовании в настоящем документе включает ингибирование экспрессии любого гена НТТ (такого, например, как ген НТТ мыши, ген НТТ крысы, ген НТТ обезьяны или ген НТТ человека), а также варианты или мутанты гена НТТ, которые кодируют белок НТТ. Таким образом, ген НТТ может быть геном НТТ дикого типа, мутантным геном НТТ или трансгенным геном НТТ в контексте генетически модифицированной клетки, группы

клеток или организма.

"Ингибирование экспрессии гена НТТ" включает любой уровень ингибирования гена НТТ, например, по меньшей мере частичное подавление экспрессии гена НТТ, такое как ингибирование по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления ингибирование составляет по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, предпочтительно по меньшей мере 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%; или ниже уровня обнаружения метода анализа.

Экспрессию гена НТТ можно оценивать по уровню любой переменной, связанной с экспрессией гена НТТ, например, по уровню мРНК НТТ или уровню белка НТТ, или, например, по уровню удлиненного белка C9orf72.

Ингибирование можно оценивать по снижению абсолютного или относительного уровня одной или больше из таких переменных по сравнению с контрольным уровнем. Контрольным уровнем может быть контрольный уровень любого типа, который используется в уровне техники, например, исходный уровень перед введением дозы или уровень, определенный у аналогичного субъекта, в клетке или образце, которые не подвергались лечению или подвергались лечению контролем (таким как, например, контроль только буфером или контроль неактивным средством).

В некоторых вариантах осуществления способов согласно настоящему изобретению экспрессия гена НТТ ингибируется по меньшей мере на 20%, 30%, 40%, предпочтительно по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% или 95% или ниже уровня обнаружения анализа. В некоторых вариантах осуществления способы включают клинически значимое ингибирование экспрессии НТТ, например, которое продемонстрировано клинически значимым результатом после лечения субъекта средством для снижения экспрессии НТТ.

Ингибирование экспрессии гена НТТ может проявляться в снижении количества мРНК, экспрессируемой первой клеткой или группой клеток (такие клетки могут присутствовать, например, в образце, полученном у субъекта), в которых ген НТТ транскрибируется, и которые подверглись лечению (например, при контакте клетки или клеток с РНКи средством согласно настоящему изобретению или при введении РНКи средства согласно настоящему изобретению субъекту, у которого клетки присутствуют или присутствовали), в результате чего экспрессия гена НТТ ингибируется по сравнению со второй клеткой или группой клеток, по существу идентичных первой клетке или группе клеток, но которые не подверглись такой обработке (контрольные клетки, не обработанные РНКи средством или не обработанные РНКи средством, направленно воздействующим на интересующий ген). Степень ингибирования может быть выражена следующим образом:

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

В других вариантах осуществления ингибирование экспрессии гена НТТ можно оценивать по снижению параметра, который функционально связан с экспрессией гена

НТТ, например, по экспрессии белка НТТ. Сайленсинг гена НТТ можно определять в любой клетке, экспрессирующей НТТ, эндогенный или гетерологичный с экспрессионной конструкции, и с помощью любого анализа, известного в данной области.

Ингибирование экспрессии белка НТТ может проявляться в снижении уровня белка НТТ, экспрессируемого клеткой или группой клеток (например, уровня белка, экспрессируемого в образце, полученном у субъекта). Как было объяснено выше, для оценки подавления мРНК ингибирование уровней экспрессии белка в обработанной клетке или группе клеток может быть аналогичным образом выражено в процентах от уровня белка в контрольной клетке или группе клеток.

Контрольная клетка или группа клеток, которую можно использовать для оценки ингибирования экспрессии гена НТТ, включает клетку или группу клеток, которые еще не подвергались контакту с РНКи средством согласно настоящему изобретению. Например, контрольная клетка или группа клеток могут быть получены от отдельного субъекта (например, человека или животного) до лечения субъекта РНКи средством.

Уровень мРНК НТТ, которая экспрессируется клеткой или группой клеток, может быть определен при использовании любого известного в данной области способа оценки экспрессии мРНК. В одном варианте осуществления уровень экспрессии НТТ в образце определяют путем обнаружения транскрибируемого полинуклеотида или его части, например, мРНК гена НТТ. РНК можно выделять из клеток с использованием методов выделения РНК, включающих, например, экстракцию кислым фенолом/гуанидинизотиоцианатом (RNAzol B; Biogenesis), наборы для получения РНК RNeasy™ (Qiagen®) или PAXgene (PreAnalytix, Switzerland). Типичные форматы анализов с использованием гибридизации рибонуклеиновых кислот, включают ядерные run-on анализы, ОТ-ПЦР, анализы защиты от РНКазы, Нозерн-блоттинг, гибридизацию *in situ* и микроматричный анализ. Циркулирующая мРНК НТТ может быть обнаружена при использовании способов, описанных в WO 2012/177906, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством отсылки.

В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии НТТ определяют с использованием зонда нуклеиновой кислоты. Термин "зонд" при использовании в настоящем документе относится к любой молекуле, которая способна селективно связываться со специфичной нуклеиновой кислотой или белком НТТ или их фрагментом. Зонды могут быть синтезированы специалистом в данной области или получены из соответствующих биологических препаратов. Зонды могут быть специально разработаны для мечения. Примеры молекул, которые могут использоваться в качестве зондов, включают, без ограничения перечисленными, РНК, ДНК, белки, антитела и органические молекулы.

Выделенную мРНК можно использовать в анализах гибридизации или амплификации, которые включают, помимо прочего, Саузерн- или Нозерн-анализ, анализ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и матрицы зондов. Один из методов определения уровней мРНК включает контакт выделенной мРНК с молекулой нуклеиновой

кислоты (зондом), которая может гибридизоваться с мРНК НТТ. В одном варианте осуществления мРНК иммобилизируют на твердой поверхности и подвергают контакту с зондом, например, путем разгона выделенной мРНК в агарозном геле и переноса мРНК с геля на мембрану, такую как нитроцеллюлоза. В альтернативном варианте осуществления зонд(ы) иммобилизируют на твердой поверхности, и мРНК подвергают контакту с зондом(ами), например, в матрице генных чипов Affymetrix®. Квалифицированный специалист может легко адаптировать известные способы обнаружения мРНК для использования при определении уровня мРНК НТТ.

Альтернативный способ определения уровня экспрессии НТТ в образце включает процесс амплификации нуклеиновой кислоты или обратную транскриптазу (для получения кДНК), например, мРНК в образце, например, с помощью ОТ-ПЦР (экспериментальный вариант описан 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 на основе транскрипции (Kwoh et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:1173-1177), Q-бета репликазы (Lizardi et al. (1988) Bio/Technology 6:1197), репликации по типу катящегося кольца (Lizardi et al., патент США 5,854,033) или любого другого метода амплификации нуклеиновых кислот с последующим обнаружением амплифицированных молекул с помощью методов, хорошо известных специалистам в данной области. Эти схемы обнаружения особенно полезны для обнаружения молекул нуклеиновых кислот, если такие молекулы присутствуют в очень небольшом количестве. В конкретных аспектах изобретения уровень экспрессии НТТ определяют с помощью количественной флуорогенной ОТ-ПЦР (т.е. системы TaqMan™), люциферазного анализа Dual-Glo® или другого известного в данной области способа измерения уровня экспрессии НТТ или мРНК.

Уровень экспрессии мРНК НТТ можно контролировать с помощью блоттинга на мембране (например, используемого в гибридизационном анализе, таком как Нозерн, Саузерн, дот и т.п.) или микролунок, пробирок для образцов, гелей, сфер 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 отсылки. Определение уровня экспрессии НТТ также может включать использование зондов на основе нуклеиновых кислот в растворе.

В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии мРНК оценивают с помощью анализов разветвленной ДНК (рДНК) или ПЦР в реальном времени (кПЦР). Применение этого метода ПЦР описано и проиллюстрировано в примерах, представленных в настоящем документе. Такие методы также можно использовать для обнаружения нуклеиновых кислот НТТ.

Уровень экспрессии белка НТТ можно определять с использованием любого известного в данной области метода измерения уровней белка. Такие методы включают, например, электрофорез, капиллярный электрофорез, высокоэффективную жидкостную

хроматографию (ВЭЖХ), тонкослойную хроматографию (ТСХ), гипердиффузионную хроматографию, реакции преципитации в жидкости или геле, абсорбционную спектроскопию, колориметрические анализы, спектрофотометрические анализы, проточную цитометрию, иммунодиффузию (одиночную или двойную), иммуноэлектрофорез, Вестерн-блоттинг, радиоиммуноанализ (РИА), твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), иммунофлуоресцентный анализ, электрохемилюминесцентный анализ и т.п. Такие анализы также могут использоваться для обнаружения белков, указывающих на присутствие или репликацию белков НТТ.

В некоторых вариантах осуществления эффективность способов согласно настоящему изобретению при лечении НТТ-ассоциированного заболевания оценивают по снижению уровня мРНК НТТ (например, путем оценки уровня НТТ в образце спинномозговой жидкости и/или образце плазмы, с помощью биопсии головного мозга или иным способом).

В некоторых вариантах осуществления способов согласно настоящему изобретению РНКи средство вводят субъекту таким образом, что РНКи средство поступает в конкретный участок в организме субъекта. Ингибирование экспрессии НТТ можно оценивать с помощью измерений уровня или изменения уровня мРНК НТТ или белка НТТ в образце, полученном из определенного участка в организме субъекта, например, клеток ЦНС. В некоторых вариантах осуществления способы включают клинически значимое ингибирование экспрессии НТТ, например, продемонстрированное клинически значимым результатом после лечения субъекта средством для снижения экспрессии НТТ, такое как, например, стабилизация или ингибирование атрофии хвостатого ядра (например, при оценке с помощью волюметрической МРТ (вМРТ)), стабилизация или снижение уровней легких цепей нейрофиламентов (Nfl) в образце спинномозговой жидкости субъекта, снижение мРНК мутантного НТТ или расщепленной мРНК или белка мутантного НТТ, например, одного или обоих из полноразмерного мРНК или белка мутантного НТТ и расщепленной мРНК или белка мутантного НТТ, а также стабилизация или улучшение при оценке по единой оценочной шкале болезни Хантингтона (UHDRS).

При использовании в настоящем документе термины обнаружение или определение уровня аналита означают проведение стадий для определения присутствия материала, например, белка, РНК. При использовании в настоящем документе методы обнаружения или определения включают обнаружение или определение уровня аналита, который ниже уровня обнаружения для используемого метода.

#### **IX. Способы лечения или профилактики НТТ-ассоциированных заболеваний**

В настоящем изобретении также предложены способы применения РНКи средства согласно изобретению или композиции, содержащей РНКи средство согласно изобретению, для уменьшения или ингибирования экспрессии НТТ в клетке. Способы включают контакт клетки с дцРНК согласно настоящему изобретению и поддержание клетки в течение времени, достаточного для деградации мРНК транскрипта гена НТТ, осуществляя, таким образом, ингибирование экспрессии гена НТТ в клетке. Снижение

экспрессии генов можно оценивать с помощью любых методов, известных в уровне техники. Например, снижение экспрессии НТТ можно определять путем определения уровня экспрессии мРНК НТТ при использовании методов, стандартных для специалистов в данной области, например Нозерн-блоттинга, кОТ-ПЦР; путем определения уровня белка НТТ с использованием стандартных для специалиста в данной области методов, таких как Вестерн-блоттинг, иммунологические методы.

В способах согласно настоящему изобретению контакт с клеткой может осуществляться *in vitro* или *in vivo*, т.е. клетка может находиться в организме субъекта.

Клетка, подходящая для лечения с применением способов согласно настоящему изобретению, может быть любой клеткой, которая экспрессирует ген НТТ. Клетка, подходящая для применения в способах согласно настоящему изобретению, может быть клеткой млекопитающего, например, клеткой примата (такой как клетка человека или клетка примата, не относящегося к человеку, например, клетка обезьяны или клетка шимпанзе), клеткой не примата (например, клеткой крысы или клеткой мыши). В одном варианте осуществления клетка является человеческой клеткой, например, человеческой клеткой ЦНС.

Экспрессия НТТ ингибируется в клетке по меньшей мере приблизительно на 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или приблизительно 100%, т.е. ниже уровня обнаружения. В предпочтительных вариантах осуществления экспрессия НТТ ингибируется по меньшей мере на 50%.

Способы *in vivo* согласно настоящему изобретению могут включать введение субъекту композиции, содержащей РНКи средство, где РНКи средство включает нуклеотидную последовательность, комплементарную по меньшей мере части РНК-транскрипта гена НТТ млекопитающего, подлежащего лечению. Если организмом, подлежащим лечению, является млекопитающее, такое как человек, композицию могут вводить любым способом, известным в уровне техники, в том числе, без ограничения этим, пероральным, внутривенным или парентеральным путями, включая внутривенное (например, интравентрикулярное, интрапаренхиматозное и интратекальное), внутривенное, внутримышечное, интравитреальное, подкожное, трансдермальное, воздушное (аэрозольное), назальное, ректальное и наружное (включая трансбуккальное и подъязычное) введение. 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 интратекальной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления введение осуществляется посредством инъекции депо. Инъекция депо может высвобождать РНКи средство постоянно в течение длительного периода времени. Таким образом, инъекция депо может позволить снизить частоту введения доз, необходимую для получения требуемого эффекта, например, требуемого ингибирования НТТ или терапевтического или профилактического эффекта. Инъекция депо также может обеспечить более стабильные концентрации в сыворотке.

Инъекции депо могут включать подкожные инъекции или внутримышечные инъекции. В предпочтительных вариантах осуществления инъекция депо является подкожной инъекцией.

В некоторых вариантах осуществления введение производят с помощью насоса. Насос может быть внешним насосом или насосом, имплантируемым хирургическим путем. В некоторых вариантах осуществления насос представляет собой подкожно имплантируемый осмотический насос. В других вариантах осуществления насос представляет собой инфузионный насос. Инфузионный насос может использоваться для внутривенных, подкожных, артериальных или эпидуральных инфузий. В предпочтительных вариантах осуществления инфузионный насос представляет собой подкожный инфузионный насос. В других вариантах осуществления насос представляет собой имплантируемый хирургическим путем насос, который доставляет РНКи средство в ЦНС.

Способ введения может быть выбран в зависимости от того, требуется ли местное или системное лечение, и в зависимости от обрабатываемой области. Путь и место введения могут быть выбраны для улучшения таргетинга.

В одном аспекте настоящего изобретения также предложены способы ингибирования экспрессии гена НТТ у млекопитающего. Способы включают введение млекопитающему композиции, включающей дцРНК, направленную на ген НТТ в клетке млекопитающего, и содержание млекопитающего в течение времени, достаточного для деградации транскрипта мРНК гена НТТ, осуществляя, таким образом, ингибирование экспрессию гена НТТ в клетке. Снижение экспрессии гена можно оценить любыми способами, известными в данной области техники, а также способами, например, кОТ-ПЦР, описанными в настоящем документе. Снижение продукции белка можно оценивать с помощью любых известных из уровня техники методов и методов, т.е. ИФА, описанных в настоящем документе. В одном варианте осуществления образец биопсии ЦНС или образец спинномозговой жидкости (СМЖ) служит в качестве тканевого материала для контроля снижения экспрессии гена или белка НТТ (или его аналогов).

В настоящем изобретении также предложены способы лечения нуждающегося в этом субъекта. Способы лечения согласно настоящему изобретению включают введение РНКи средства согласно настоящему изобретению субъекту, например, субъекту, у которого будет эффективным ингибирование экспрессии НТТ, в терапевтически эффективном количестве РНКи средства, направленного на ген НТТ, или фармацевтической композиции, включающей РНКи средство, направленное на ген НТТ.

Кроме того, в настоящем изобретении предложены способы предупреждения, лечения или ингибирования прогрессирования заболевания или нарушения, ассоциированного с НТТ (например, болезни Хантингтона), у субъекта, такого как прогрессирование заболевания или нарушения, ассоциированного с НТТ. Способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества любого РНКи средства, например, дцРНК средств, или фармацевтической композиции, предложенной в

настоящем документе, осуществляя, таким образом, предупреждение, лечение или ингибирование прогрессирования заболевания или нарушения, ассоциированного с НТТ, у субъекта.

РНКи средство согласно настоящему изобретению можно вводить в виде "свободного РНКи средства". Свободное РНКи средство вводят в отсутствие фармацевтической композиции. "Голое" РНКи средство может находиться в подходящем буферном растворе. Буферный раствор может включать ацетат, цитрат, проламин, карбонат или фосфат, или их любую комбинацию. В одном варианте осуществления буферный раствор представляет собой фосфатно-солевой буферный раствор (PBS). Значения pH и осмолярности буферного раствора, содержащего РНКи средство, можно регулировать таким образом, чтобы они подходили для введения субъекту.

В альтернативе РНКи средство согласно настоящему изобретению можно вводить в виде фармацевтической композиции, такой как липосомный состав дцРНК.

Субъекты, у которых может быть эффективным снижение или ингибирование экспрессии гена НТТ, имеют заболевание, ассоциированное с НТТ, например, болезнь Хантингтона.

В описании также представлены способы применения РНКи средства или его фармацевтической композиции, например, для лечения субъекта, у которого может быть эффективным снижение или ингибирование экспрессии НТТ, например, субъекта, страдающего нарушением, ассоциированным с НТТ, в комбинации с другими фармацевтическими препаратами или другие терапевтическими методами, например, с применением известных фармацевтических препаратов или известных терапевтических методов, таких как, например, те, которые в настоящее время применяются для лечения этих нарушений. Например, в некоторых вариантах осуществления РНКи средство, направленное на НТТ, вводят в комбинации, например, со средством, применимым для лечения нарушения, ассоциированного с НТТ, как описано в другом месте в настоящем документе или известно в данной области. Например, дополнительные средства, подходящие для лечения субъекта, у которого может быть эффективным снижение экспрессии НТТ, например, субъекта, имеющего нарушение, ассоциированное с НТТ, могут включать средства, применяемые в настоящее время для лечения симптомов НТТ. РНКи средство и дополнительные терапевтические средства можно вводить в одно время или в той же комбинации, например, интратекально, или дополнительное терапевтическое средство можно вводить как часть отдельной композиции или в другое время, или другим способом, известным в данной области или описанным в настоящем документе.

Примеры дополнительных терапевтических средств включают, например, ингибитор обратного захвата моноаминов, например, тетрабеназин (Ксеназин), деутетрабеназин (Аустедо) и резерпин, противосудорожное средство, например, вальпроевую кислоту (Депакот, Депакен, Депакон) и клоназепам (Клонопин), антипсихотическое средство, например, рисперидон (Риспердал) и галоперидол (Галдол), и антидепрессант, например, пароксетин (Паксил).



В одном варианте осуществления способ включает введение композиции, представленной в настоящем документе, таким образом, что экспрессия гена-мишени НТТ снижается в течение по меньшей мере одного месяца. В предпочтительных вариантах осуществления экспрессия снижается по меньшей мере в течение 2 месяцев, 3 месяцев или 6 месяцев.

Предпочтительно РНКи средства, применимые в способах и композициях, описанных в настоящем документе, специфически направлены на РНК (первичные или процессированные) гена-мишени НТТ. Композиции и способы ингибирования экспрессии этих генов с применением РНКи средств могут быть получены и реализованы, как описано в настоящем документе.

Введение дцРНК в соответствии со способами согласно настоящему изобретению может привести к снижению тяжести, признаков, симптомов или маркеров таких заболеваний или нарушений у пациента с НТТ-ассоциированным нарушением. Под "снижением" в данном контексте подразумевается статистически значимое или клинически значимое снижение такого уровня. Снижение может составлять, например, не менее 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или приблизительно 100%.

Эффективность лечения или профилактики заболевания можно оценить, например, путем измерения прогрессирования заболевания, ремиссии заболевания, тяжести симптомов, уменьшения боли, качества жизни, дозы лекарственного препарата, необходимой для поддержания эффекта лечения, уровня маркера заболевания или любого другого поддающегося измерению параметра, соответствующего данному заболеванию, подвергаемому лечению или являющемуся объектом профилактики. Специалист в данной области может контролировать эффективность лечения или профилактики путем измерения любого из таких параметров или любой комбинации параметров. Например, эффективность лечения нарушения, ассоциированного с НТТ, можно оценивать, например, путем периодического обследования субъекта. Сравнение более поздних показаний с первоначальными показаниями дает врачу представление об эффективности лечения. Специалист в данной области может контролировать эффективность лечения или профилактики путем измерения любого из таких параметров или любой комбинации параметров. В связи с введением РНКи средства, направленного на НТТ, или его фармацевтической композиции, "эффективный против" НТТ-ассоциированного нарушения указывает, что введение клинически приемлемым способом приводит к благоприятному эффекту, по меньшей мере, у статистически значимой части пациентов, такому как улучшение симптомов, излечение, уменьшение проявлений заболевания, продление жизни, улучшение качества жизни, или другому эффекту, обычно считающемуся положительным врачами, знакомыми с лечением НТТ-ассоциированных заболеваний и связанных с ними причин.

Лечебный или профилактический эффект очевиден, когда имеет место статистически значимое улучшение одного или более параметров статуса заболевания или

отсутствие ухудшения или развития симптомов, которые в противном случае можно было бы ожидать. Например, благоприятное изменение поддающегося измерению параметра заболевания не меньше чем на 10%, предпочтительно не меньше чем на 20%, 30%, 40%, 50% или более, может свидетельствовать об эффективном лечении. Эффективность данного лекарственного РНКи средства или состава такого лекарственного средства также можно оценивать с применением экспериментальной модели данного заболевания на животных, как известно в уровне техники. При использовании экспериментальной модели на животных эффективность лечения подтверждается, если наблюдается статистически значимое снижение маркера или симптома.

В альтернативе эффективность можно измерять по снижению тяжести заболевания, как определяет специалист в области диагностики на основании клинически принятой шкалы оценки тяжести заболевания. Любое положительное изменение, приводящее, например, к уменьшению тяжести заболевания, измеренному с использованием соответствующей шкалы, представляет собой адекватное лечение с применением РНКи средства или состава РНКи средства, как описано в настоящем документе.

Субъектам могут вводить терапевтическое количество дцРНК, например, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг.

РНКи средство могут вводить интратекально, путем интравитреальной инъекции или путем внутривенной инфузии в течение некоторого периода времени на регулярной основе. В некоторых вариантах осуществления после начальной схемы лечения лечение можно проводить реже. Введение РНКи средства может снижать уровни НТТ, например, в клетке, ткани, крови, образце спинномозговой жидкости или другом компартменте пациента по меньшей мере на 20%, 30%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или по меньшей мере приблизительно 99% или больше. В предпочтительном варианте осуществления введение РНКи средства может снижать уровни НТТ, например, в клетке, ткани, крови, образце спинномозговой жидкости или другом компартменте пациента по меньшей мере на 50%.

Перед введением полной дозы РНКи средства пациентам могут вводить меньшую дозу, такую как 5% реакции на инфузию, и контролировать побочные эффекты, такие как аллергическую реакцию. В другом примере пациента могут наблюдать на предмет нежелательных иммуностимулирующих эффектов, таких как повышенные уровни цитокинов (например, ФНО-альфа или INF-альфа).

В альтернативе РНКи средство могут вводить подкожно, т.е. посредством подкожной инъекции. Для доставки субъекту требуемой, например ежемесячной, дозы РНКи средства можно использовать одну или больше инъекций. Инъекции могут повторять в течение некоторого периода времени. Введение могут повторять на регулярной основе. В некоторых вариантах осуществления после начальной схемы лечения процедуры лечения могут проводить реже. Режим введения повторных доз может включать введение терапевтического количества РНКи средства на регулярной основе, например, ежемесячно или до одного раза в квартал, два раза в год, один раз в год. В некоторых вариантах

осуществления РНКи средство вводят приблизительно от одного раза в месяц до приблизительно одного раза в квартал (т.е. приблизительно один раз в три месяца).

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значение, которое обычно известно специалисту в области, к которой относится данное изобретение. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут использоваться при практической реализации или при тестировании РНКи средств и способов, представленных в изобретении, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патент, патенты и другие источники, указанные в настоящем документе, включены посредством отсылки во всей своей полноте. В случае противоречий настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры носят исключительно иллюстративный характер и не предназначены для ограничения.

#### ПРИМЕРЫ

##### **Пример 1. Коструирование, синтез, выбор и оценка *in vitro* РНКи средств**

В данном Примере описаны способы конструирования, синтеза, выбора и оценки *in vitro* РНКи средств к НТТ.

##### *Источник реагентов*

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

##### *Биоинформатика*

миРНК, направленные на транскрипт хантингтина человека (НТТ; человек NCBI refseqID NM\_002111.8; NCBI GeneID: 3064) или транскрипт НТТ мыши (НТТ; мышь NCBI refseqID NM\_010414.3; NCBI GeneID: 15194), были сконструированы при использовании собственных скриптов R и Python. Человеческая мРНК NM\_002111 REFSEQ, версия 8, имеет длину 13498 оснований. Мышиная мРНК NM\_010414REFSEQ, версия 3, имеет длину 13237 оснований.

Кроме того, миРНК, направленные на экзон 1 транскрипта хантингтина человека (НТТ; человек NCBI refseqID NM\_002111.8; NCBI GeneID: 3064), были сконструированы при использовании собственных скриптов R и Python.

Подробные списки немодифицированных нуклеотидных последовательностей смысловой и антисмысловой цепей НТТ показаны в Таблицах 2, 5, 8, 11, 14, 18, 21, 25, 28, 30 и 33. Подробные списки модифицированных нуклеотидных последовательностей смысловой и антисмысловой цепей НТТ показаны в Таблицах 3, 6, 9, 12, 15, 17, 20, 24, 27, 29 и 32.

Следует понимать, что по всему тексту настоящей заявки название дуплекса без десятичного знака эквивалентно названию дуплекса с десятичным знаком, который просто относится к номеру партии дуплекса. Например, AD-564727 эквивалентен AD-564727.1.

##### *Культура клеток и трансфекции*

Клетки трансфицировали путем добавления 4,9 мкл Opti-MEM плюс 0,1 мкл RNAiMAX на лунку (Invitrogen, Carlsbad CA, номер по кат. 13778-150) к 5 мкл дуплексов миРНК на лунку, с 4 повторностями каждого дуплекса миРНК, в 384-луночном планшете и инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем к смеси миРНК добавляли 40 мкл MEDIA, содержащей  $\sim 5 \times 10^3$  клеток. Клетки инкубировали в течение 24 часов перед очисткой РНК. Эксперименты проводили с концентрацией 50 нМ, 10 нМ, 1 нМ и 0,1 нМ. Эксперименты по трансфекции проводили в клетках нейробластомы человека BE(2)C (ATCC CRL-2268) со средой EMEM:F12 (номер по каталогу Gibco 11765054).

#### Культура клеток и трансфекция в 384-луночном формате

Первичные гепатоциты яванского макака (РСН), свежевыделенные менее чем за 1 час до трансфекции, выращивали в среде для первичных гепатоцитов. Клетки Hep3В выращивали в соответствующих средах. Трансфекцию проводили путем добавления 14,8 мкл Opti-MEM плюс 0,2 мкл Lipofectamine RNAiMax на лунку (Invitrogen, Carlsbad CA, номер по кат. 13778-150) к 5 мкл каждого дуплекса миРНК в отдельной лунке. Затем смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем к смеси миРНК добавляли 80 мкл полной питательной среды без антибиотика, содержащей  $\sim 2 \times 10^4$  клеток. Клетки инкубировали в течение 24 часов перед очисткой РНК. Эксперименты с однократной дозой Hep3В проводили при конечной концентрации дуплекса 50 нМ, 10 нМ, 1 нМ и 0,1 нМ. Эксперименты с однократной дозой в РСН проводили при конечной концентрации дуплекса 50 нМ, 10 нМ, 1 нМ и 0,1 нМ.

#### Выделение суммарной РНК с использованием набора для выделения мРНК DYNABEADS

РНК выделяли с использованием автоматизированного протокола на платформе BioTek-EL406 с использованием DYNABEAD (Invitrogen, номер по кат. 61012). Кратко, в планшет с клетками добавляли 70 мкл лизирующего/связывающего буфера и 10 мкл лизирующего буфера, содержащего 3 мкл магнитных гранул. Планшеты инкубировали на электромагнитном шейкере в течение 10 минут при комнатной температуре, затем собирали магнитные гранулы и удаляли супернатант. Затем связанную с гранулами РНК промывали 2 раза 150 мкл промывочного буфера А и один раз промывочным буфером В. Затем гранулы промывали 150 мкл элюирующего буфера, повторно собирали и удаляли супернатант.

#### Синтез кДНК с использованием набора для обратной транскрипции кДНК ABI High capacity (Applied Biosystems, Foster City, CA, номер по кат. 4368813)

Десять мкл мастер-микса, содержащего 1 мкл  $10 \times$  буфера, 0,4 мкл  $25 \times$  дНТФ, 1 мкл  $10 \times$  случайных праймеров, 0,5 мкл обратной транскриптазы, 0,5 мкл ингибитора РНКазы и 6,6 мкл  $H_2O$  на реакцию, добавляли к РНК, выделенной выше. Планшеты герметично закрывали, перемешивали и инкубировали на электромагнитном шейкере в течение 10 минут при комнатной температуре с последующим инкубированием в течение 2 часов при  $37^\circ C$ .

#### ПЦР в реальном времени

Два мкл кДНК добавляли к мастер-миксу, содержащему 0,5 мкл зонда TaqMan к

человеческому или мышинному GAPDH (ThermoFisher, номер по кат. 4352934E или 4351309) и 0,5 мкл соответствующего зонда НТТ (доступного в продаже, например, от Thermo Fisher) и 5 мкл мастер-микса для зондов Lightcycler 480 (номер по кат. 04887301001) на лунку в 384-луночных планшетах (номер по кат. 04887301001). ПЦР в реальном времени проводили в системе для ПЦР в реальном времени LightCycler480 (Roche). Каждый дуплекс тестировали при N=4, и данные нормализовали по клеткам, трансфицированным ненаправленной контрольной миРНК. Для расчета относительного кратного изменения данные ПЦР в реальном времени анализировали с использованием метода  $\Delta\Delta C_t$  и нормализовали по анализам, проведенным с клетками, трансфицированными ненаправленной контрольной миРНК.

Результаты скрининга дцРНК средств, перечисленных в Таблицах 2 и 3, в клетках BE(2)C представлены в Таблице 4.

Результаты скрининга дцРНК средств, перечисленных в Таблицах 5 и 6, в клетках BE(2)C представлены в Таблице 7.

Результаты скрининга дцРНК средств, перечисленных в Таблице 8 и 9, в клетках BE(2)C представлены в Таблице 10.

Результаты скрининга дцРНК средств, перечисленных в Таблицах 11 и 12, в клетках BE(2)C представлены в Таблице 13.

Результаты скрининга дцРНК средств, перечисленных в Таблицах 14 и 15, в клетках BE(2)C представлены в Таблице 16.

Результаты скрининга дцРНК средств, перечисленных в Таблицах 17 и 18, в клетках BE(2)C представлены в Таблице 19.

Результаты скрининга дцРНК средств, перечисленных в Таблицах 20 и 21, в клетках Нер3В представлены в Таблице 22.

Результаты скрининга дцРНК средств, перечисленных в Таблицах 20 и 21, в клетках первичных гепатоцитов яванского макака (РСН) представлены в Таблице 23.

Результаты скрининга дцРНК средств, перечисленных в Таблицах 24 и 25, в клетках BE(2)C представлены в Таблице 26.

Результаты скрининга дцРНК средств, перечисленных в Таблицах 27 и 28, в клетках BE(2)C представлены в Таблице 34.

Результаты скрининга дцРНК средств, перечисленных в Таблицах 29 и 30, в клетках BE(2)C представлены в Таблице 31.

**Таблица 1.** Сокращения нуклеотидных мономеров, используемые для представления последовательностей нуклеиновых кислот. Следует понимать, что эти мономеры, в случае их присутствия 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'-фосфоротиоат
Af	2'-фтораденозин-3'-фосфат

Afs	2'-фтораденозин-3'-фосфоротиоат
As	аденозин-3'-фосфоротиоат
C	цитидин-3'-фосфат
Cb	бета-L-цитидин-3'-фосфат
Cbs	бета-L-цитидин-3'-фосфоротиоат
Cf	2'-фторцитидин-3'-фосфат
Cfs	2'-фторцитидин-3'-фосфоротиоат
Cs	цитидин-3'-фосфоротиоат
G	гуанозин-3'-фосфат
Gb	бета-L-гуанозин-3'-фосфат
Gbs	бета-L-гуанозин-3'-фосфоротиоат
Gf	2'-фторгуанозин-3'-фосфат
Gfs	2'-фторгуанозин-3'-фосфоротиоат
Gs	гуанозин-3'-фосфоротиоат
T	5'-метилуридин-3'-фосфат
Tf	2'-фтор-5-метилуридин-3'-фосфат
Tfs	2'-фтор-5-метилуридин-3'-фосфоротиоат
Ts	5-метилуридин-3'-фосфоротиоат
U	Уридин-3'-фосфат
Uf	2'-фторуридин-3'-фосфат
Ufs	2'-фторуридин-3'-фосфоротиоат
Us	уридин -3'-фосфоротиоат
N	любой нуклеотид, модифицированный или немодифицированный
a	2'-О-метиладенозин-3'-фосфат
as	2'-О-метиладенозин-3'-фосфоротиоат
c	2'-О-метилцитидин-3'-фосфат
cs	2'-О-метилцитидин-3'-фосфоротиоат
g	2'-О-метилгуанозин-3'-фосфат
gs	2'-О-метилгуанозин-3'-фосфоротиоат
t	2'-О-метил-5-метилуридин-3'-фосфат
ts	2'-О-метил-5-метилуридин-3'-фосфоротиоат
u	2'-О-метилуридин-3'-фосфат
us	2'-О-метилуридин-3'-фосфоротиоат
s	фосфоротиоатная связь
L10	N-(холестерилкарбоксамидокапроил)-4-гидроксипролинол (Нур-С6-Chol)
L96	N-[трис(GalNAc-алкил)-амидодеканойл]-4-гидроксипролинол Нур-(GalNAc-алкил)3
Y34	2-гидроксиметил-тетрагидрофуран-4-метокси-3-фосфат (абазическая 2'-ОМе фураноза)
Y44	инвертированная абазическая ДНК (2-гидроксиметил-тетрагидрофуран-5-фосфат)
(Agn)	Аденозин-гликоль нуклеиновая кислота (GNA)
(Cgn)	Цитидин-гликоль нуклеиновая кислота (GNA)
(Ggn)	Гуанозин-гликоль нуклеиновая кислота (GNA)
(Tgn)	Тимидин-гликоль нуклеиновая кислота (GNA) S-изомер
P	Фосфат
VP	Финил-фосфонат
dA	2'-дезоксаденозин-3'-фосфат
dAs	2'-дезоксаденозин-3'-фосфоротиоат

dC	2'-дезоксцитидин-3'-фосфат
dCs	2'-дезоксцитидин-3'-фосфоротиоат
dG	2'-дезоксигуанозин-3'-фосфат
dGs	2'-дезоксигуанозин-3'-фосфоротиоат
dT	2'-дезокситимидин-3'-фосфат
dTs	2'-дезокситимидин-3'-фосфоротиоат
dU	2'-деоксиуридин
dUs	2'-деоксиуридин-3'-фосфоротиоат
(Ahd)	2'-О-гексадецил-аденозин-3'-фосфат
(Ahds)	2'-О-гексадецил-аденозин-3'-фосфоротиоат
(Chd)	2'-О-гексадецил-цитидин-3'-фосфат
(Chds)	2'-О-гексадецил-цитидин-3'-фосфоротиоат
(Ghd)	2'-О-гексадецил-гуанозин-3'-фосфат
(Ghds)	2'-О-гексадецил-гуанозин-3'-фосфоротиоат
(Uhd)	2'-О-гексадецил-уридин-3'-фосфат
(Uhds)	2'-О-гексадецил-уридин-3'-фосфоротиоат
(C2p)	цитидин-2'-фосфат
(G2p)	гуанозин-2'-фосфат
(U2p)	уридин-2'-фосфат
(A2p)	аденозин-2'-фосфат

Таблица 2. Немодифицированные последовательности смысловой и антисмысловой цепей дцРНК средств к хантингтину (НТТ)

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон
AD-384118.1	GGACUAAAACUUUUUAUC AAA	15	NM_010414.3_12016-12036_s	12016-12036	UUUGAUAAAAGUUUUUAG UCCCU	216	NM_010414.3_12014-12036_as	12014-12036
AD-380543.1	CUCUGUUACCAGCUACUA CAU	16	NM_010414.3_7846-7866 G21U_s	7846-7866	AUGUAGTAGCUGGUAACA GAGAA	217	NM_010414.3_7844-7866 C1A_as	7844-7866
AD-380533.1	CCUGUCCCUUCUCUGUUA CCA	17	NM_010414.3_7836-7856_s	7836-7856	UGGUAACAGAGAAGGGAC AGGAU	218	NM_010414.3_7834-7856_as	7834-7856
AD-384038.1	UUUGUGAGUCUAGCAUCU GAU	18	NM_010414.3_11916-11936 G21U_s	11916-11936	AUCAGATGCUAGACUCAC AAAGC	219	NM_010414.3_11914-11936 C1A_as	11914-11936
AD-380805.1	GAUCAGUGAAGUGGUUCG AUU	19	NM_010414.3_8189-8209 C21U_s	8189-8209	AAUCGAACCACUUCACUG AUCAG	220	NM_010414.3_8187-8209 G1A_as	8187-8209
AD-380117.1	CCUCUGGUUUGGAAACUC GGU	20	NM_010414.3_7338-7358 G21U_s	7338-7358	ACCGAGTUCCAUACCAG AGGAG	221	NM_010414.3_7336-7358 C1A_as	7336-7358
AD-381341.1	AGAGUCCUUGGUCAAGCU AAU	21	NM_010414.3_8789-8809 G21U_s	8789-8809	AUUAGCTUGACCAAGGAC UCUGU	222	NM_010414.3_8787-8809 C1A_as	8787-8809
AD-379426.1	UUCAACCUAAGCCUUUUG GCU	22	NM_010414.3_6525-6545_s	6525-6545	AGCCAAAAGGCUUAGGUU GAACU	223	NM_010414.3_6523-6545_as	6523-6545
AD-380888.1	UGACAGAACUACGGAGAG UGU	23	NM_010414.3_8272-8292 C21U_s	8272-8292	ACACUCTCCGUAGUUCUG UCAGC	224	NM_010414.3_8270-8292 G1A_as	8270-8292
AD-384841.1	CUCCAUGUGUCUUGUCA CAU	24	NM_010414.3_12871-12891 C21U_s	12871-12891	AUGUGACAAGCACACAUG GAGGG	225	NM_010414.3_12869-12891 G1A_as	12869-12891
AD-380853.1	CGAACGUACCCAGUUUGA AAU	25	NM_010414.3_8237-8257_s	8237-8257	AUUUCAAACUGGGUACGU UCGGU	226	NM_010414.3_8235-8257_as	8235-8257
AD-379602.1	AUACCACAUCAUACCAGU CUU	26	NM_010414.3_6739-6759 C21U_s	6739-6759	AAGACUGGUUUGAUGUGG UAUCA	227	NM_010414.3_6737-6759 G1A_as	6737-6759
AD-382484.1	CUGCAUGUGACAAAGUUU AUU	27	NM_010414.3_10129-10149 G21U_s	10129-10149	AAUAAACUUUGUCACAUG CAGCA	228	NM_010414.3_10127-10149 C1A_as	10127-10149
AD-380741.1	UUCACUCCUGUUCGCAGU UUC	28	NM_010414.3_8104-8124_s	8104-8124	GAAACUGCGAACAGGAGU GAAUA	229	NM_010414.3_8102-8124_as	8102-8124
AD-380534.1	CUGUCCCUUCUCUGUUAC CAU	29	NM_010414.3_7837-7857 G21U_s	7837-7857	AUGGUAACAGAGAAGGGA CAGGA	230	NM_010414.3_7835-7857 C1A_as	7835-7857
AD-384053.1	UCUGAGAAUGGGACUCAA UUU	30	NM_010414.3_11931-11951_s	11931-11951	AAAUUGAGUCCAUUCUC AGAUG	231	NM_010414.3_11929-11951_as	11929-11951
AD-380916.1	UCAGAAGAUGAGAUCUC AUU	31	NM_010414.3_8298-8318_s	8298-8318	AAUGAGGAUCUCAUCUUC UGAAG	232	NM_010414.3_8296-8318_as	8296-8318
AD-380402.1	CCACUGAAGGCUCUCGAU ACU	32	NM_010414.3_7704-7724 C21U_s	7704-7724	AGUAUCGAGAGCCUUCAG UGGCU	233	NM_010414.3_7702-7724 G1A_as	7702-7724



Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон
AD-381464.1	GAGUCUGUGAUUGUAGCU AUU	33	NM_010414.3_8946-8966 G21U_s	8946-8966	AAUAGCTACAAUCACAGACUCGC	234	NM_010414.3_8944-8966 C1A_as	8944-8966
AD-379729.1	UCAUGGCAUUUGAUCCAU GAU	34	NM_010414.3_6888-6908 G21U_s	6888-6908	AUCAUGGAUCAAUGCCAUUGACA	235	NM_010414.3_6886-6908 C1A_as	6886-6908
AD-381065.1	ACGGCAUCCUCUAUGUGU UGU	35	NM_010414.3_8452-8472 G21U_s	8452-8472	ACAACACAUAGAGGAUGC CGUGC	236	NM_010414.3_8450-8472 C1A_as	8450-8472
AD-379466.1	UGAGCGAGAUUGCUAAUG GCU	36	NM_010414.3_6565-6585 C21U_s	6565-6585	AGCCAUTAGCAAUCUCGC UCAUG	237	NM_010414.3_6563-6585 G1A_as	6563-6585
AD-380885.1	CGCUGACAGAACUACGGA GAU	37	NM_010414.3_8269-8289 G21U_s	8269-8289	AUCUCCGUAGUUCUGUCA GCGUC	238	NM_010414.3_8267-8289 C1A_as	8267-8289
AD-379897.1	AAGCAGGUCACAUACUCC AAU	38	NM_010414.3_7097-7117 G21U_s	7097-7117	AUUGGAGUAUGUGACCGU CUUUC	239	NM_010414.3_7095-7117 C1A_as	7095-7117
AD-381124.1	CCAGUUGUUAGUGACUAU CUU	39	NM_010414.3_8511-8531 G21U_s	8511-8531	AAGAUAGUCACUAACAAC UGGAA	240	NM_010414.3_8509-8531 C1A_as	8509-8531
AD-380807.1	UCAGUGAAGUGGUUCGAU CUU	40	NM_010414.3_8191-8211 C21U_s	8191-8211	AAGAUCGAACCACUUCAC UGAUC	241	NM_010414.3_8189-8211 G1A_as	8189-8211
AD-380806.1	AUCAGUGAAGUGGUUCGA UCU	41	NM_010414.3_8190-8210 s	8190-8210	AGAUCGAACCACUUCACU GAUCA	242	NM_010414.3_8188-8210 as	8188-8210
AD-384843.1	CCAUGUGUGCUUGUCACA CUU	42	NM_010414.3_12873-12893 C21U_s	12873-12893	AAGUGUGACAAGCACACA UGGAG	243	NM_010414.3_12871-12893 G1A_as	12871-12893
AD-381257.1	UUUCAGCAUCUGUGAUAC AGA	43	NM_010414.3_8653-8673 s	8653-8673	UCUGUATCACAGAUGCUG AAAAU	244	NM_010414.3_8651-8673 as	8651-8673
AD-380408.1	AAGGCUCUCGAUACCAGA UUU	44	NM_010414.3_7710-7730 s	7710-7730	AAAUCUGGUUUCGAGAGC CUUCA	245	NM_010414.3_7708-7730 as	7708-7730
AD-381570.1	UAGAUGACUUCUUCCAC CUU	45	NM_010414.3_9052-9072 C21U_s	9052-9072	AAGGUGGAAAGAAGUCAU CUAGG	246	NM_010414.3_9050-9072 G1A_as	9050-9072
AD-380093.1	GUUAACAGCUAUACUCGU GUU	46	NM_010414.3_7314-7334 G21U_s	7314-7334	AACACGAGUAUAGCUGUU AACUA	247	NM_010414.3_7312-7334 C1A_as	7312-7334
AD-381148.1	UCCAACCUCAAAGGAAUA GCU	47	NM_010414.3_8535-8555 C21U_s	8535-8555	AGCUAUTCCUUUGAGGUU GGACA	248	NM_010414.3_8533-8555 G1A_as	8533-8555
AD-379475.1	UUGCUAUUGGCCAAAAGA GUU	48	NM_010414.3_6574-6594 C21U_s	6574-6594	AACUCUTUUGGCCAUUAG CAAUC	249	NM_010414.3_6572-6594 G1A_as	6572-6594
AD-381142.1	CUGCUGUCCAACCUCAAA GGA	49	NM_010414.3_8529-8549 s	8529-8549	UCCUUUGAGGUUGGACAG CAGAU	250	NM_010414.3_8527-8549 as	8527-8549
AD-380852.1	CCGAACGUACCCAGUUUG AAA	50	NM_010414.3_8236-8256 s	8236-8256	UUUCAAAUCGGGUACGUU CGGUG	251	NM_010414.3_8234-8256 as	8234-8256
AD-379935.1	AAGUAGACUCAGAUUAC AAA	51	NM_010414.3_7135-7155 s	7135-7155	UUUGUATAUCUGAGUCUA CUUCC	252	NM_010414.3_7133-7155 as	7133-7155
AD-381117.1	GCUCAUCCAGUUGUUAG UGA	52	NM_010414.3_8504-8524 s	8504-8524	UCACUAACAACUGGAAUG AGCUG	253	NM_010414.3_8502-8524 as	8502-8524

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон
AD-380808.1	CAGUGAAGUGGUUCGAUCUCU	53	NM_010414.3_8192-8212_s	8192-8212	AGAGAUCGAACCACUUCACUGAU	254	NM_010414.3_8190-8212_as	8190-8212
AD-379471.1	GAGAUUGCUGAAUGGCCAAAU	54	NM_010414.3_6570-6590_G21U_s	6570-6590	AUUUUGGCCAUUAGCAAUCUCGC	255	NM_010414.3_6568-6590_C1A_as	6568-6590
AD-381342.1	GAGUCCUUGGUCAAGCUAAGU	55	NM_010414.3_8790-8810_s	8790-8810	ACUUAGCUUGACCAAGGACUCUG	256	NM_010414.3_8788-8810_as	8788-8810
AD-380411.1	GCUCUCGAUACCAGAUUUUGA	56	NM_010414.3_7713-7733_s	7713-7733	UCCAAATCUGGUUUCGAGAGCCU	257	NM_010414.3_7711-7733_as	7711-7733
AD-382487.1	CAUGUGACAAAGUUUAUGGAA	57	NM_010414.3_10132-10152_s	10132-10152	UCCAUAAACUUUGUCACAUUGCA	258	NM_010414.3_10130-10152_as	10130-10152
AD-380116.1	UCCUCUGGUUUGGAAACUCGU	58	NM_010414.3_7337-7357_G21U_s	7337-7357	ACGAGUTUCCAUACCAGAGGAGG	259	NM_010414.3_7335-7357_C1A_as	7335-7357
AD-381150.1	CAACCUCAAAGGAAUAGCCCA	59	NM_010414.3_8537-8557_s	8537-8557	UGGGCUAUUCCUUUGAGGUUGGA	260	NM_010414.3_8535-8557_as	8535-8557
AD-379476.1	UGCUAUUGGCCAAAAGAGUCU	60	NM_010414.3_6575-6595_C21U_s	6575-6595	AGACUCTUUUGGCCAUUAGCAAU	261	NM_010414.3_6573-6595_G1A_as	6573-6595
AD-382444.1	CCUAUGCCCUGUAAAGUGUU	61	NM_010414.3_10089-10109_G21U_s	10089-10109	AACACUTUACACGGGCAUAGGAA	262	NM_010414.3_10087-10109_C1A_as	10087-10109
AD-380883.1	GACGCUGACAGAACUACGGAU	62	NM_010414.3_8267-8287_G21U_s	8267-8287	AUCCGUAGUUCUGUCAGGUCAG	263	NM_010414.3_8265-8287_C1A_as	8265-8287
AD-379941.1	ACUCAGAUUACAAAACCUCA	63	NM_010414.3_7141-7161_s	7141-7161	UGAGGUTUUGUAUUAUCUGAGUCU	264	NM_010414.3_7139-7161_as	7139-7161
AD-381578.1	UUCUUUCCACCUCAAGAUUUU	64	NM_010414.3_9060-9080_C21U_s	9060-9080	AACAUCTUGAGGUGGAAAGAAGU	265	NM_010414.3_9058-9080_G1A_as	9058-9080
AD-381460.1	CAGCGAGUCUGUGAUUGUAGU	65	NM_010414.3_8942-8962_C21U_s	8942-8962	ACUACAUCACAGACUCGCUGUC	266	NM_010414.3_8940-8962_G1A_as	8940-8962
AD-379939.1	AGACUCAGAUUACAAAAACCU	66	NM_010414.3_7139-7159_s	7139-7159	AGGUUUTGUUAUUCUGAGUCUAC	267	NM_010414.3_7137-7159_as	7137-7159
AD-384039.1	UUGUGAGUCUAGCAUCUGAGA	67	NM_010414.3_11917-11937_s	11917-11937	UCUCAGAUGCUGACUCACAAAG	268	NM_010414.3_11915-11937_as	11915-11937
AD-380735.1	UUGAUUUCACUCCUGUUUCGU	68	NM_010414.3_8098-8118_C21U_s	8098-8118	ACGAACAGGAGUGAAUUAACAACC	269	NM_010414.3_8096-8118_G1A_as	8096-8118
AD-382525.1	UAGCUACUCAGUCUAGUCGGU	69	NM_010414.3_10188-10208_G21U_s	10188-10208	ACCGACTAGACUGAGUAGCUAC	270	NM_010414.3_10186-10208_C1A_as	10186-10208
AD-380713.1	CCUGUGUCUCCAGUCAAUUCU	70	NM_010414.3_8058-8078_C21U_s	8058-8078	AGAAUUGACUGGAGACACAGGUG	271	NM_010414.3_8056-8078_G1A_as	8056-8078
AD-382149.1	AGGGAACAUGCACUAUGUUGU	71	NM_010414.3_9696-9716_G21U_s	9696-9716	ACAACATAGUGCAUGUUCUUGC	272	NM_010414.3_9694-9716_C1A_as	9694-9716
AD-379855.1	AGCCAUUGCAGUACAACCUUGU	72	NM_010414.3_7055-7075_G21U_s	7055-7075	ACAGGUTGUACUGCAAUGGCUUC	273	NM_010414.3_7053-7075_C1A_as	7053-7075

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон
AD-383508.1	UGCAAGGUUCCCUACCAAACA	73	NM_010414.3_11251-11271_s	11251-11271	UGUUUGGUAGGGAACCUUGCAUC	274	NM_010414.3_11249-11271_as	11249-11271
AD-381273.1	ACAGAUGUGUGGAGUAAUGCU	74	NM_010414.3_8669-8689_s	8669-8689	AGCAUUACUCCACACAUCUGUAU	275	NM_010414.3_8667-8689_as	8667-8689
AD-382483.1	GCUGCAUGUGACAAAGUUUAU	75	NM_010414.3_10128-10148_s	10128-10148	AUAAACTUUGUCACAUGCAGCAC	276	NM_010414.3_10126-10148_as	10126-10148
AD-382481.1	GUGCUGCAUGUGACAAAGUUU	76	NM_010414.3_10126-10146_s	10126-10146	AAACUUTGUCACAUGCAGCACAG	277	NM_010414.3_10124-10146_as	10124-10146
AD-382485.1	UGCAUGUGACAAAGUUUAUGU	77	NM_010414.3_10130-10150 G21U_s	10130-10150	ACAUAACUUUGUCACAUUGCAGC	278	NM_010414.3_10128-10150 C1A_as	10128-10150
AD-380092.1	AGUUAACAGCUAUACUCGUGU	78	NM_010414.3_7313-7333_s	7313-7333	ACACGAGUAUAGCUGUUAACUAG	279	NM_010414.3_7311-7333_as	7311-7333
AD-379420.1	GCUCGGAGUUCAACCUAAAGCU	79	NM_010414.3_6517-6537 C21U_s	6517-6537	AGCUUAGGUUGAACUCCGAGCUC	280	NM_010414.3_6515-6537 G1A_as	6515-6537
AD-380800.1	AUCCUGAUCAGUGAAGUGGUU	80	NM_010414.3_8184-8204_s	8184-8204	AACCACTUCACUGAUCAGGAUGA	281	NM_010414.3_8182-8204_as	8182-8204
AD-384030.1	CAGUCAGCUUUGUGAGUCUAU	81	NM_010414.3_11908-11928 G21U_s	11908-11928	AUAGACTCACAAAGCUGACUGUA	282	NM_010414.3_11906-11928 C1A_as	11906-11928
AD-380737.1	GAUUAUCACUCCUGUUCGCAU	82	NM_010414.3_8100-8120 G21U_s	8100-8120	AUGCGAACAGGAGUGAAUAUCAA	283	NM_010414.3_8098-8120 C1A_as	8098-8120
AD-382780.1	UUGAUGCACUCUCCUAGUCUU	83	NM_010414.3_10463-10483 C21U_s	10463-10483	AAGACUAGGAGAGUGCAUCAACA	284	NM_010414.3_10461-10483 G1A_as	10461-10483
AD-379944.1	CAGAUUAACAAAACCUCAUUU	84	NM_010414.3_7144-7164 C21U_s	7144-7164	AACUGAGGUUUUGUAUUAUCUGAG	285	NM_010414.3_7142-7164 G1A_as	7142-7164
AD-379461.1	UGGCAUGAGCGAGAUUGC UAA	85	NM_010414.3_6560-6580_s	6560-6580	UUAGCAAUCUCGCUCAUGC CCAAG	286	NM_010414.3_6558-6580_as	6558-6580
AD-381856.1	ACAGGUGGAUGUGAACCUUUU	86	NM_010414.3_9353-9373_s	9353-9373	AAAAGGTUCACAUCCACCUGUUC	287	NM_010414.3_9351-9373_as	9351-9373
AD-379418.1	GAGCUCGGAGUUCAACCUAAU	87	NM_010414.3_6515-6535 G21U_s	6515-6535	AUUAGGTUGAACUCCGAGCUCAU	288	NM_010414.3_6513-6535 C1A_as	6513-6535
AD-382924.1	UGUCCCUUUGUAUCUUCUGCA	88	NM_010414.3_10607-10627_s	10607-10627	UGCAGAAGUAUCAAAGGGACAGA	289	NM_010414.3_10605-10627_as	10605-10627
AD-383759.1	ACUCCUCAUGGUAGAUGUCA	89	NM_010414.3_11578-11598_s	11578-11598	UGAACATCUACCAUGAGGAGUAA	290	NM_010414.3_11576-11598_as	11576-11598
AD-380409.1	AGGCUCUCGAUACCAGAUUUG	90	NM_010414.3_7711-7731_s	7711-7731	CAAAUCTGGUAUCGAGAGCCUUC	291	NM_010414.3_7709-7731_as	7709-7731
AD-379380.1	CUCGGAGUUCAACCUAAGCCU	91	NM_002111.8_6562-6582_s	6562-6582	AGGCUUAGGUUGAACUCCGAGCU	292	NM_010414.3_6516-6538_as	6562-6582
AD-381145.1	CUGUCCAACCUCAAAGGAUAU	92	NM_010414.3_8532-8552_s	8532-8552	UAUUCCTUUGAGGUUGGACAGCA	293	NM_010414.3_8530-8552_as	8530-8552

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон
AD-384054.1	CUGAGAAUGGGACUCAUUVU	93	NM_010414.3_11932-11952_s	11932-11952	AAAAUUGAGUCCCAUUCUCAGAU	294	NM_010414.3_11930-11952_as	11930-11952
AD-380796.1	CGUCAUCCUGAUCAGUGAGU	94	NM_010414.3_8180-8200_s	8180-8200	ACUUCACUGAUCAGGAUGACGGG	295	NM_010414.3_8178-8200_as	8178-8200
AD-382960.1	CAAAGGUGUCUCUGAGCUAUU	95	NM_010414.3_10663-10683_G21U_s	10663-10683	AAUAGCTCAGAGACACCUUUGGG	296	NM_010414.3_10661-10683_C1A_as	10661-10683
AD-380555.1	CUACUACAGGUGCUCUUAUCA	96	NM_010414.3_7858-7878_s	7858-7878	UGAUAAAGAGCACCUGUAGUAGCU	297	NM_010414.3_7856-7878_as	7856-7878
AD-379462.1	GGCAUGAGCGAGAUUGCUAAU	97	NM_010414.3_6561-6581_s	6561-6581	AUUAGCAAUCUCGCUCAUGCCAA	298	NM_010414.3_6559-6581_as	6559-6581
AD-382118.1	UGGCAGGAGUGCUUUGCAAUU	98	NM_010414.3_9665-9685_G21U_s	9665-9685	AAUUGCAAAGCACUCCUGCCAUAU	299	NM_010414.3_9663-9685_C1A_as	9663-9685
AD-380414.1	CUCGAUACCAGAUUUGGAGA	99	NM_010414.3_7716-7736_s	7716-7736	UCUUCCAAUUCUGGUAUCGAGAG	300	NM_010414.3_7714-7736_as	7714-7736
AD-380091.1	UAGUUAACAGCUAUACUCGUU	100	NM_010414.3_7312-7332_G21U_s	7312-7332	AACGAGTAUAGCUGUUAACUAGG	301	NM_010414.3_7310-7332_C1A_as	7310-7332
AD-383761.1	UCCUCAUGGUAGAUGUUCUAU	101	NM_010414.3_11580-11600_s	11580-11600	UAUGAACAUUCUACCAUGAGGAGU	302	NM_010414.3_11578-11600_as	11578-11600
AD-380740.1	AUUCACUCCUGUUCGCAGUUU	102	NM_010414.3_8103-8123_s	8103-8123	AAACUGCGAACAGGAGUGAAUAU	303	NM_010414.3_8101-8123_as	8101-8123
AD-379945.1	AGAUAUACAAAACCUCAGUCA	103	NM_010414.3_7145-7165_s	7145-7165	UGACUGAGGUUUUGUAUAUCUGA	304	NM_010414.3_7143-7165_as	7143-7165
AD-379425.1	GUUCAACCUAAGCCUUUUUGU	104	NM_010414.3_6524-6544_C21U_s	6524-6544	ACCAAAGGCUUAGGUUGAACUC	305	NM_010414.3_6522-6544_G1A_as	6522-6544
AD-380886.1	GCUGACAGAACUACGGGAGAGU	105	NM_010414.3_8270-8290_s	8270-8290	ACUCUCCGUAGUUCUGUCAGCGU	306	NM_010414.3_8268-8290_as	8268-8290
AD-384366.1	CUGCACAUGUACCCUUCAGGA	106	NM_010414.3_12307-12327_s	12307-12327	UCCUGAAGGGUACAUGUGCAGAC	307	NM_010414.3_12305-12327_as	12305-12327
AD-380798.1	UCAUCCUGAUCAGUGAAGUGU	107	NM_010414.3_8182-8202_G21U_s	8182-8202	ACACUUCACUGAUCAGGAUGACG	308	NM_010414.3_8180-8202_C1A_as	8180-8202
AD-379463.1	GCAUGAGCGAGAUUGCUAAU	108	NM_010414.3_6562-6582_G21U_s	6562-6582	AAUUAGCAAUCUCGCUCAUGCCA	309	NM_010414.3_6560-6582_C1A_as	6560-6582
AD-382148.1	CAGGGAACAUGCACUAUGUUU	109	NM_010414.3_9695-9715_G21U_s	9695-9715	AAACAUAUGUCAUGUUCUCUGCA	310	NM_010414.3_9693-9715_C1A_as	9693-9715
AD-357754.1	UUGUUCUUUCUCGUAUUCAGU	110	NM_002111.8_5223-5243_G21U_s	5223-5243	ACUGAATACGAGAAAGAACAAUA	311	NM_002111.8_5221-5243_C1A_as	5221-5243
AD-356938.1	UGCAGAUAAAGAAUGCUAUUCA	111	NM_002111.8_4387-4407_s	4387-4407	UGAAUAGCAUUCUUAUCUGCACG	312	NM_002111.8_4385-4407_as	4385-4407
AD-355054.1	CAAACUCUAAAAGUUCUCU	112	NM_002111.8_2347-2367_s	2347-2367	AGAGGAACUUUAUAGAGUUUGCU	313	NM_002111.8_2345-2367_as	2345-2367

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон
AD-357748.1	AAGAUUUGUUCUUUCUC GUA	113	NM_002111.8_5217 -5237_s	5217-5237	UACGAGAAAGAACAUAU CUUCA	314	NM_002111.8_5215- 5237_as	5215-5237
AD-355704.1	CUGAAACUUCUCAUGCAU GAU	114	NM_002111.8_3035 -3055_G21U_s	3035-3055	AUCAUGCAUGAGAAGUUU CAGGU	315	NM_002111.8_3033- 3055_C1A_as	3033-3055
AD-356946.1	AGAAUGCUAUUCAUAAUC ACA	115	NM_002111.8_4395 -4415_s	4395-4415	UGUGAUTAUGAAUAGCAU UCUUA	316	NM_002111.8_4393- 4415_as	4393-4415
AD-353499.1	UCAACAAAGUUAUCAAAAG CUU	116	NM_002111.8_603- 623_s	603-623	AAGCUUTGAUAACUUUGU UGAGG	317	NM_002111.8_601- 623_as	601-623
AD-354076.1	GAACUGACGUUACAUCAU ACA	117	NM_002111.8_1226 -1246_s	1226-1246	UGUAUGAUGUAACGUCAG UUCAU	318	NM_002111.8_1224- 1246_as	1224-1246
AD-356630.1	CCUGAAAUCCUGCUUUAG UCU	118	NM_002111.8_4039 -4059_G21U_s	4039-4059	AGACUAAAGCAGGAUUUC AGGUA	319	NM_002111.8_4037- 4059_C1A_as	4037-4059
AD-353351.1	CAUUGUCUGACAAUUGU GAA	119	NM_002111.8_455- 475_s	455-475	UUCACATAUUGUCAGACA AUGAU	320	NM_002111.8_453- 475_as	453-475
AD-359803.1	CAGUCGUACUCAGUUUGA AGA	120	NM_002111.8_7528 -7548_s	7528-7548	UCUCAAACUGAGUACGA CUGGU	321	NM_002111.8_7526- 7548_as	7526-7548
AD-382526.1	AGCUACUCAGUCUAGUCG GGU	121	NM_010414.3_1018 9-10209_C21U_s	10189-10209	ACCCGACUAGACUGAGUA GCUAC	322	NM_010414.3_10187- 10209_G1A_as	10187-10209
AD-356975.1	UUUGAACCUUGUUUAUA AAA	122	NM_002111.8_4424 -4444_s	4424-4444	UUUUUAACAAGAGGUUC AAACA	323	NM_002111.8_4422- 4444_as	4422-4444
AD-356974.1	GUUUGAACCUUGUUUAU AAA	123	NM_002111.8_4423 -4443_s	4423-4443	UUUUAUAACAAGAGGUUCA AACAA	324	NM_002111.8_4421- 4443_as	4421-4443
AD-355117.1	CUUGAACUACAUCGAUCA UGU	124	NM_002111.8_2410 -2430_G21U_s	2410-2430	ACAUGATCGAUGUAGUUC AAGAU	325	NM_002111.8_2408- 2430_C1A_as	2408-2430
AD-357755.1	UGUUCUUUCUGUAUUCA GGA	125	NM_002111.8_5224 -5244_s	5224-5244	UCCUGAAUACGAGAAAGA ACAAU	326	NM_002111.8_5222- 5244_as	5222-5244
AD-356382.1	GCAGUUCUAGACAAUCU GAU	126	NM_002111.8_3773 -3793_s	3773-3793	AUCAGATUGUCUAGAAGC UGCAC	327	NM_002111.8_3771- 3793_as	3771-3793
AD-356973.1	UGUUUGAACCUUGUUUA UAA	127	NM_002111.8_4422 -4442_s	4422-4442	UUUAUAACAAGAGGUUCA ACAAA	328	NM_002111.8_4420- 4442_as	4420-4442
AD-358488.1	GAAAACCUUUCACUCCA ACU	128	NM_002111.8_6035 -6055_C21U_s	6035-6055	AGUUGGAGUUGAAAGGUU UUCAC	329	NM_002111.8_6033- 6055_G1A_as	6033-6055
AD-354078.1	ACUGACGUUACAUCAUAC ACA	129	NM_002111.8_1228 -1248_s	1228-1248	UGUGUATGAUGUAACGUC AGUUC	330	NM_002111.8_1226- 1248_as	1226-1248
AD-356638.1	CCUGCUUUAGUCGAGAAC CAA	130	NM_002111.8_4047 -4067_s	4047-4067	UUGGUUCUCGACUAAAGC AGGAU	331	NM_002111.8_4045- 4067_as	4045-4067
AD-357096.1	UGGAUUCAGAUCAAGGUGU UUA	131	NM_002111.8_4545 -4565_s	4545-4565	UAAACACCUGAUCUGAAU CCAGA	332	NM_002111.8_4543- 4565_as	4543-4565
AD-361492.1	CUGCGACUUGUUACGA AAU	132	NM_002111.8_9536 -9556_s	9536-9556	AUUUCGTAAACAAGUCAG CAGCC	333	NM_002111.8_9534- 9556_as	9534-9556

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон
AD-382775.1	UGGUGUUGAUGCACUCUC CUA	133	NM_010414.3_1045 8-10478_s	10458-10478	UAGGAGAGUGCAUCAACA CCAGG	334	NM_010414.3_10456- 10478_as	10456-10478
AD-357239.1	CAGAUCAUUGGAAUCCU AAA	134	NM_002111.8_4688 -4708_s	4688-4708	UUUAGGAAUCCAAUGAU CUGUU	335	NM_002111.8_4686- 4708_as	4686-4708
AD-357756.1	GUUCUUUCUCGUAUUCAG GAU	135	NM_002111.8_5225 -5245_G21U_s	5225-5245	AUCCUGAAUACGAGAAAG AACAA	336	NM_002111.8_5223- 5245_C1A_as	5223-5245
AD-356384.1	AGCUUCUAGACAAUCUGA UAU	136	NM_002111.8_3775 -3795_C21U_s	3775-3795	AUAUCAGAUUGUCUAGAA GCUGC	337	NM_002111.8_3773- 3795_G1A_as	3773-3795
AD-357879.1	AUUUUCAAGGUUUCUAUU ACA	137	NM_002111.8_5368 -5388_s	5368-5388	UGUAAUAGAAACCUUGAA AAUGU	338	NM_002111.8_5366- 5388_as	5366-5388
AD-356386.1	CUUCUAGACAAUCUGAUA CCU	138	NM_002111.8_3777 -3797_s	3777-3797	AGGUAUCAGAUUGUCUAG AAGCU	339	NM_002111.8_3775- 3797_as	3775-3797
AD-356995.1	AGCUUUAAAACAGUACAC GAU	139	NM_002111.8_4444 -4464_C21U_s	4444-4464	AUCGUGTACUGUUUUAAA GCUUU	340	NM_002111.8_4442- 4464_G1A_as	4442-4464
AD-353516.1	GCUUGAUGGAUUCUAUU CUU	140	NM_002111.8_620- 640_s	620-640	AAGAUUAGAAUCCAUCAA AGCUU	341	NM_002111.8_618- 640_as	618-640
AD-354079.1	CUGACGUUACAUCUAACA CAU	141	NM_002111.8_1229 -1249_G21U_s	1229-1249	AUGUGUAUGAUGUAACGU CAGUU	342	NM_002111.8_1227- 1249_C1A_as	1227-1249
AD-356639.1	CUGCUUUAGUCGAGAACC AAU	142	NM_002111.8_4048 -4068_s	4048-4068	AUUGGUTCUCGACUAAAG CAGGA	343	NM_002111.8_4046- 4068_as	4046-4068
AD-357649.1	UGUUCGCACUCCAAACA CAA	143	NM_002111.8_5118 -5138_s	5118-5138	UUGUGUTUGGAGUGACGA ACAUUA	344	NM_002111.8_5116- 5138_as	5116-5138
AD-361496.1	UGACUUGUUUACGAAAUG UCU	144	NM_002111.8_9540 -9560_C21U_s	9540-9560	AGACAUTUCGUAACAAG UCAGC	345	NM_002111.8_9538- 9560_G1A_as	9538-9560
AD-382777.1	GUGUUGAUGCACUCUCCU AGU	145	NM_010414.3_1046 0-10480_s	10460-10480	ACUAGGAGAGUGCAUCA CACCA	346	NM_010414.3_10458- 10480_as	10458-10480
AD-353525.1	GAUUCUAUUCUCCAAGG UUA	146	NM_002111.8_629- 649_s	629-649	UAACCUTGGAAGAUUAGA AUCCA	347	NM_002111.8_627- 649_as	627-649
AD-358480.1	CUCGUUGUGAAAACUUU CAA	147	NM_002111.8_6027 -6047_s	6027-6047	UUGAAAGGUUUUCACAAC GAGAC	348	NM_002111.8_6025- 6047_as	6025-6047
AD-356388.1	UCUAGACAAUCUGAUACC UCA	148	NM_002111.8_3779 -3799_s	3779-3799	UGAGGUUAUCAGAUUGUCU AGAAG	349	NM_002111.8_3777- 3799_as	3777-3799
AD-353500.1	CAACAAAGUUAUCAAGC UUU	149	NM_002111.8_604- 624_s	604-624	AAAGCUTUGAUACUUUG UUGAG	350	NM_002111.8_602- 624_as	602-624
AD-356407.1	CAGGUCCUGUUACAACAA GUA	150	NM_002111.8_3798 -3818_s	3798-3818	UACUUGTUGUAACAGGAC CUGAG	351	NM_002111.8_3796- 3818_as	3796-3818
AD-357068.1	GUUCAGUUACGGGUAAU UAU	151	NM_002111.8_4517 -4537_C21U_s	4517-4537	AUAAUUAAACCCGUACUG AACCA	352	NM_002111.8_4515- 4537_G1A_as	4515-4537
AD-359802.1	CCAGUCGUACUCAGUUUG AAU	152	NM_002111.8_7527 -7547_G21U_s	7527-7547	AUUCAACUGAGUACGAC UGGUC	353	NM_002111.8_7525- 7547_C1A_as	7525-7547

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон
AD-354638.1	UCUGAAAUUGUGUUAGACGGU	153	NM_002111.8_1886-1906_s	1886-1906	ACCGUCTAACACAAUUUCAGAAC	354	NM_002111.8_1884-1906_as	1884-1906
AD-356663.1	GGCAACUGUUUGUGUUCACA	154	NM_002111.8_4072-4092_s	4072-4092	UGUUGAACACAAACAGUUGCCAU	355	NM_002111.8_4070-4092_as	4070-4092
AD-357651.1	UUCGUCACUCCAAACACA AUU	155	NM_002111.8_5120-5140_G21U_s	5120-5140	AAUUGUGUUUGGAGUGACGAACA	356	NM_002111.8_5118-5140_C1A_as	5118-5140
AD-362085.1	CUGACAUUUCGGUUGUAC AUU	156	NM_002111.8_10314-10334_G21U_s	10314-10334	AAUGUACAACGGAAAUGUCAGCG	357	NM_002111.8_10312-10334_C1A_as	10312-10334
AD-384329.1	CCACUGCCAAGUGCCUUU AUU	157	NM_010414.3_12270-12290_s	12270-12290	AUAAAGGGCACUUGGCAGUGGCU	358	NM_010414.3_12268-12290_as	12268-12290
AD-354067.1	CAGGUUUUGAAGCUGACG UUA	158	NM_002111.8_1217-1237_s	1217-1237	UAACGUCAGUUCAUAAAC CUGGA	359	NM_002111.8_1215-1237_as	1215-1237
AD-353526.1	AUUCUAAUCUCCAAGGU AUU	159	NM_002111.8_630-650_C21U_s	630-650	AUAACCTUGGAAGAUUAGAAUCC	360	NM_002111.8_628-650_G1A_as	628-650
AD-356422.1	CAAGUAAAUCUCAUCAC UGU	160	NM_002111.8_3813-3833_G21U_s	3813-3833	ACAGUGAUGAGGAUUUACUUGUU	361	NM_002111.8_3811-3833_C1A_as	3811-3833
AD-353519.1	UUGAUGGAUUCUAAUCUU CCA	161	NM_002111.8_623-643_s	623-643	UGGAAGAUUAGAAUCCAUCAAAG	362	NM_002111.8_621-643_as	621-643
AD-356443.1	CUUCAUACCUCAACUGC AUU	162	NM_002111.8_3852-3872_G21U_s	3852-3872	AAUGCAGUUUGAGGUUUGAAGGA	363	NM_002111.8_3850-3872_C1A_as	3850-3872
AD-357115.1	UAUUGGCUUUGUAUUGAA ACA	163	NM_002111.8_4564-4584_s	4564-4584	UGUUUCAAUACAAAGCCA AUAAA	364	NM_002111.8_4562-4584_as	4562-4584
AD-361493.1	UGCUGACUUGUUUACGAA AUU	164	NM_002111.8_9537-9557_G21U_s	9537-9557	AAUUUCGUAACAAGUCA GCAGC	365	NM_002111.8_9535-9557_C1A_as	9535-9557
AD-354639.1	CUGAAAUUGUGUUAGACG GUA	165	NM_002111.8_1887-1907_s	1887-1907	UACCGUCUAACACAAUUUCAGAA	366	NM_002111.8_1885-1907_as	1885-1907
AD-356955.1	UUCAUAAUCACAUUCGUU UGU	166	NM_002111.8_4404-4424_s	4404-4424	ACAAACGAAUGUGAUUUUUGAAUA	367	NM_002111.8_4402-4424_as	4402-4424
AD-358471.1	CAAUUCAGUCUCGUUGUG AAA	167	NM_002111.8_6018-6038_s	6018-6038	UUUCACAACGAGACUGAAUUGCC	368	NM_002111.8_6016-6038_as	6016-6038
AD-354066.1	CCAGGUUUUGAACUGAC GUU	168	NM_002111.8_1216-1236_s	1216-1236	AACGUCAGUUCAUAAACCUGGAC	369	NM_002111.8_1214-1236_as	1214-1236
AD-384665.1	CCUCCAGGGAUUGGUUUG UGU	169	NM_010414.3_12695-12715_G21U_s	12695-12715	ACACAUACCAAUCCUGGAGGAC	370	NM_010414.3_12693-12715_C1A_as	12693-12715
AD-355045.1	UUUCUUCAGCAAACUCUA UAA	170	NM_002111.8_2338-2358_s	2338-2358	UUUAGAGUUUUGCUAAGAAAGA	371	NM_002111.8_2336-2358_as	2336-2358
AD-353715.1	UGUCCCCAAAUAUUGGC UUU	171	NM_002111.8_844-864_C21U_s	844-864	AAAGCCAUAAUUUUGGGAACAGC	372	NM_002111.8_842-864_G1A_as	842-864
AD-356429.1	UUUCUAUCAUCUCCUUC AUA	172	NM_002111.8_3838-3858_s	3838-3858	UAUGAAGGAAGAUUUGAAACU	373	NM_002111.8_3836-3858_as	3836-3858

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон
AD-359761.1	CUUUUAAGGAGUUCAUCUA CCU	173	NM_002111.8_7486 -7506_G21U_s	7486-7506	AGGUAGAUGAACUCCUUA AAGAC	374	NM_002111.8_7484- 7506_C1A_as	7484-7506
AD-356669.1	UGUUGUGUUCAACAAUU GUU	174	NM_002111.8_4078 -4098_s	4078-4098	AACAAUTGUUGAACACAA ACAGU	375	NM_002111.8_4076- 4098_as	4076-4098
AD-357684.1	ACUGUUCAACUGUGGAUA UCU	175	NM_002111.8_5153 -5173_G21U_s	5153-5173	AGAUAUCCACAGUUGAAC AGUGC	376	NM_002111.8_5151- 5173_C1A_as	5151-5173
AD-361981.1	UAACGUAACUCUUCUUAU GCU	176	NM_002111.8_1017 3-10193_C21U_s	10173-10193	AGCAUAGAAAGAGUUACG UUAUA	377	NM_002111.8_10171- 10193_G1A_as	10171-10193
AD-355423.1	UCUGAGGAACAGUCCUA UUU	177	NM_002111.8_2716 -2736_G21U_s	2716-2736	AAAUAGGAACUGUCCUC AGAGU	378	NM_002111.8_2714- 2736_C1A_as	2714-2736
AD-356956.1	UCAUAAUCACAUUCGUUU GUU	178	NM_002111.8_4405 -4425_s	4405-4425	AACAAACGAAUGUGAUUA UGAAU	379	NM_002111.8_4403- 4425_as	4403-4425
AD-353522.1	AUGGAUUCUAAUCUCCA AGU	179	NM_002111.8_626- 646_G21U_s	626-646	ACUUGGAAGAUUAGAAUC CAUCA	380	NM_002111.8_624- 646_C1A_as	624-646
AD-354075.1	UGAACUGACGUUACAUA UAU	180	NM_002111.8_1225 -1245_C21U_s	1225-1245	AUAUGATGUAACGUCAGU UCAUA	381	NM_002111.8_1223- 1245_G1A_as	1223-1245
AD-355059.1	UCUAUAAAGUCCUCUUG ACA	181	NM_002111.8_2352 -2372_s	2352-2372	UGUCAAGAGGAACUUUAU AGAGU	382	NM_002111.8_2350- 2372_as	2350-2372
AD-356951.1	GCUAUUCAUAAUCACAUU CGU	182	NM_002111.8_4400 -4420_s	4400-4420	ACGAAUGUGAUUAUGAAU AGCAU	383	NM_002111.8_4398- 4420_as	4398-4420
AD-353871.1	GCUACUAAAUGGCUCUU AGU	183	NM_002111.8_1021 -1041_G21U_s	1021-1041	ACUAAGAGCACAUUUAGU AGCCA	384	NM_002111.8_1019- 1041_C1A_as	1019-1041
AD-356996.1	GCUUUAAAACAGUACACG ACU	184	NM_002111.8_4445 -4465_s	4445-4465	AGUCGUGUACUGUUUUA AGCUU	385	NM_002111.8_4443- 4465_as	4443-4465
AD-354068.1	AGGUUUUAUGAACUGACGU UAU	185	NM_002111.8_1218 -1238_C21U_s	1218-1238	AUAACGTCAGUUCAUAAA CCUGG	386	NM_002111.8_1216- 1238_G1A_as	1216-1238
AD-356678.1	UCAACAAUUGUUGAAGAC UCU	186	NM_002111.8_4087 -4107_s	4087-4107	AGAGUCTUCAACAAUUGU UGAAC	387	NM_002111.8_4085- 4107_as	4085-4107
AD-357963.1	GCAACAUACUUUCUAUUG CCA	187	NM_002111.8_5452 -5472_s	5452-5472	UGGCAATAGAAAGUAUGU UGCUG	388	NM_002111.8_5450- 5472_as	5450-5472
AD-362090.1	AUUUCCGUUGUACAUGUU CCU	188	NM_002111.8_1031 9-10339_s	10319-10339	AGGAACAUGUACAACGGA AAUGU	389	NM_002111.8_10317- 10339_as	10317-10339
AD-355745.1	CUCCGUCAGCACAAUAAC CAU	189	NM_002111.8_3076 -3096_G21U_s	3076-3096	AUGGUUAUUGUCGACG GAGAA	390	NM_002111.8_3074- 3096_C1A_as	3074-3096
AD-357066.1	UGGUUCAGUUACGGGUUA AUU	190	NM_002111.8_4515 -4535_s	4515-4535	AAUUAACCCGUAACUGAA CCAGC	391	NM_002111.8_4513- 4535_as	4513-4535
AD-353527.1	UUCUAAUCUCCAAGGUU ACA	191	NM_002111.8_631- 651_s	631-651	UGUAACCUUGGAAGAUUA GAAUC	392	NM_002111.8_629- 651_as	629-651
AD-354236.1	GAGUAUUGUGGAACUUUAU AGU	192	NM_002111.8_1405 -1425_C21U_s	1405-1425	ACUAUAAGUCCACAAUA CUCCC	393	NM_002111.8_1403- 1425_G1A_as	1403-1425



Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон
AD-357750.1	GAUAAUUGUUCUUUCUCGU AUU	193	NM_002111.8_5219 -5239 s	5219-5239	AAUACGAGAAAAGAACA AUCUU	394	NM_002111.8_5217- 5239 as	5217-5239
AD-356389.1	CUAGACAAUCUGAUACCU CAU	194	NM_002111.8_3780 -3800 G21U s	3780-3800	AUGAGGTAUCAGAUUGUC UAGAA	395	NM_002111.8_3778- 3800 C1A as	3778-3800
AD-354939.1	CGCCUUUUUAUCGCUUCG UUU	195	NM_002111.8_2207 -2227 s	2207-2227	AAACGAAGCAGAUAAAAG GCGGA	396	NM_002111.8_2205- 2227 as	2205-2227
AD-357218.1	UAUGAACGCUAUCAUUCA AAA	196	NM_002111.8_4667 -4687 s	4667-4687	UUUUGAAUGAUAGCGUUC AUAAG	397	NM_002111.8_4665- 4687 as	4665-4687
AD-354640.1	UGAAAUUGUGUUAGACGG UAU	197	NM_002111.8_1888 -1908 C21U s	1888-1908	AUACCGTCUAACACA UCAGA	398	NM_002111.8_1886- 1908 G1A as	1886-1908
AD-358018.1	AUCUUCAGUCUGGAAUG UUU	198	NM_002111.8_5507 -5527 C21U s	5507-5527	AAACAUTCCAGACUUGAA GAUGU	399	NM_002111.8_5505- 5527 G1A as	5505-5527
AD-362093.1	UCCGUUGUACAUGUCCU GUU	199	NM_002111.8_1032 2-10342 s	10322-10342	AACAGGAACAUGUACAAC GGAAA	400	NM_002111.8_10320- 10342 as	10320-10342
AD-356385.1	GCUUCUAGACAAUCUGAU ACU	200	NM_002111.8_3776 -3796 C21U s	3776-3796	AGUAUCAGAUUGUCUAGA AGCUG	401	NM_002111.8_3774- 3796 G1A as	3774-3796
AD-357069.1	UUCAGUUACGGGUAAUU ACU	201	NM_002111.8_4518 -4538 s	4518-4538	AGUAUTAACCCGUAACU GAACC	402	NM_002111.8_4516- 4538 as	4516-4538
AD-358764.1	CAUGCAAGACUCACUUAG UCU	202	NM_002111.8_6349 -6369 C21U s	6349-6369	AGACUAAGUGAGUCUUGC AUGGU	403	NM_002111.8_6347- 6369 G1A as	6347-6369
AD-354316.1	GAUGACUCUGAAUCGAGA UCU	203	NM_002111.8_1508 -1528 G21U s	1508-1528	AGAUCUCGAUUCAGAGUC AUCCU	404	NM_002111.8_1506- 1528 C1A as	1506-1528
AD-355775.1	AGGCUAUAACCUACUACC AAU	204	NM_002111.8_3106 -3126 G21U s	3106-3126	AUUGGUAGUAGGUUAUAG CCUCU	405	NM_002111.8_3104- 3126 C1A as	3104-3126
AD-354320.1	ACUCUGAAUCGAGAUCCG AUU	205	NM_002111.8_1512 -1532 G21U s	1512-1532	AAUCCGAUCUCGAUUCAG AGUCA	406	NM_002111.8_1510- 1532 C1A as	1510-1532
AD-355783.1	ACCUACUACCAAGCAUAA CAU	206	NM_002111.8_3114 -3134 G21U s	3114-3134	AUGUUATGCUUGGUAGUA GGUUA	407	NM_002111.8_3112- 3134 C1A as	3112-3134
AD-354322.1	UCUGAAUCGAGAUCCGAU GUU	207	NM_002111.8_1514 -1534 C21U s	1514-1534	AACAUCGAUCUCGAUUC AGAGU	408	NM_002111.8_1512- 1534 G1A as	1512-1534
AD-356408.1	AGGUCCUGUUACAACAAG UAA	208	NM_002111.8_3799 -3819 s	3799-3819	UUACUUGUUGUAAACAGGA CCUGA	409	NM_002111.8_3797- 3819 as	3797-3819
AD-354805.1	ACAGCAGUGUUGAUAAU UUG	209	NM_002111.8_2073 -2093 s	2073-2093	CAAAUUTAUCAACACUGC UGUCA	410	NM_002111.8_2071- 2093 as	2071-2093
AD-356409.1	GGUCCUGUUACAACAAGU AAA	210	NM_002111.8_3800 -3820 s	3800-3820	UUUACUTGUUGUAAACAGG ACCUG	411	NM_002111.8_3798- 3820 as	3798-3820
AD-355118.1	UUGAACUACAUCGAUCAU GGA	211	NM_002111.8_2411 -2431 s	2411-2431	UCCAUGAUCGAUGUAGUU CAAGA	412	NM_002111.8_2409- 2431 as	2409-2431
AD-358958.1	ACUCGGAGUUCAACCUAA GCU	212	NM_002111.8_6561 -6581 C21U s	6561-6581	AGCUUAGGUUGAACUCCG AGUUC	413	NM_002111.8_6559- 6581 G1A as	6559-6581

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон
AD-355422.1	CUCUGAGGAACAGUCCU AUU	213	NM_002111.8_2715 -2735_s	2715-2735	AAUAGGAACUGUCCUCA GAGUC	414	NM_002111.8_2713- 2735_as	2713-2735
AD-358959.1	CUCGGAGUUCAACCUAAG CCU	91	NM_002111.8_6562 -6582_s	6562-6582	AGGCUUAGGUUGAACUCC GAGUU	415	NM_002111.8_6560- 6582_as	6560-6582
AD-355424.1	CUGAGGAACAGUCCUUAU UGU	214	NM_002111.8_2717 -2737_G21U_s	2717-2737	ACAAUAGGAACUGUCCU CAGAG	416	NM_002111.8_2715- 2737_C1A_as	2715-2737
AD-379420.2	GCUCGGAGUUCAACCUAA GCU	79	NM_010414.3_6517 -6537_C21U_s	6517-6537	AGCUUAGGUUGAACUCCG AGCUC	280	NM_010414.3_6515- 6537_G1A_as	6515-6537
AD-355524.1	AUCAUUUACAGGGCUUU UAA	215	NM_002111.8_2835 -2855_s	2835-2855	UUAAAAGCCUGUUAUAAU GAUGA	417	NM_002111.8_2833- 2855_as	2833-2855
AD-379380.2	CUCGGAGUUCAACCUAAG CCU	91	NM_002111.8_6562 -6582_s	6562-6582	AGGCUUAGGUUGAACUCC GAGCU	292	NM_010414.3_6516- 6538_as	6562-6582

Таблица 3. Модифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-384118.1	gsgsacuaAfaAfCfUfuuuuaucaaaL96	418	usUfsugau (Agn) aaaaguUfuUfaguccscsu	619	AGGGACUAAAACUUUUUAUCAA	821
AD-380543.1	csuscuguUfaCfCfAfgcuacuacauL96	419	asUfsguag (Tgn) agcuggUfaAfcagagsasa	620	UUCUCUGUUACCAGCUACUACAG	822
AD-380533.1	cscsugucCfcUfUfCfucuguuaccaL96	420	usGfsguaa (Cgn) agagaaGfgGfacaggsasu	621	AUCCUGUCCUUCUCUGUUACCA	823
AD-384038.1	ususugugAfgUfCfUfagcaucugauL96	421	asUfscaga (Tgn) gcuagaCfuCfacaasgsc	622	GCUUUGUGAGUCUAGCAUCUGAG	824
AD-380805.1	gsasucagUfgAfAfGfugguucgauL96	422	asAfsucga (Agn) ccacuuCfaCfugaucsasg	623	CUGAUCAGUGAAGUGGUUCGAUC	825
AD-380117.1	cscsucugGfuAfUfGfgaaacucgguL96	423	asCfscgag (Tgn) uuccauAfcCfagaggsasg	624	CUCCUCUGGUUUGGAAACUCGGG	826
AD-381341.1	asgsagucCfuUfGfGfucaagcuauL96	424	asUfsuagc (Tgn) ugaccaAfgGfacucusgsu	625	ACAGAGUCCUUGGUCAAGCUAAG	827
AD-379426.1	ususcaacCfuAfAfGfccuuuuggcuL96	425	asGfsccaa (Agn) agccuuAfgGfuugaascsu	626	AGUUCAACCUAAGCCUUUUGGCU	828
AD-380888.1	usgsacagAfaCfUfAfcggagaguguL96	426	asCfsacuc (Tgn) ccguagUfuCfugucasgsc	627	GCUGACAGAACUACGGAGAGUGC	829
AD-384841.1	csusccauGfuGfUfGfcuugucacauL96	427	asUfsguga (Cgn) aagcacAfcAfuggagsgsg	628	CCCUCCAUGUGUCUUGUCACAC	830
AD-380853.1	csgsaacgUfaCfCfCfaguugaaauL96	428	asUfsuua (Agn) acugggUfaCfguucgsgsu	629	ACCGAACGUACCCAGUUUGAAAU	831
AD-379602.1	asusaccaCfaUfCfAfuaccagucuuL96	429	asAfsagcu (Ggn) guaugaUfgUfgguauscsa	630	UGAUACCACAUCUACCAGUCUC	832

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-382484.1	csusgcGfUfGfAfCfaaaguuuuuL96	430	asAfsuaaa (Cgn) uuugucAfcAfugcagscsa	631	UGCUGCAUGUGACAAAGUUUUAUG	833
AD-380741.1	ususcacuCfcUfGfUfucgcaguuuL96	431	gsAfsaacu (Ggn) cgaacaGfgAfgugaasusa	632	UAUUCACUCCUGUUCGCAGUUUC	834
AD-380534.1	csusguccCfuUfCfUfucguuaccuL96	432	asUfsggua (Agn) cagagaAfgGfgacagsgsa	633	UCCUGUCCCUUCUCUGUUACCAG	835
AD-384053.1	uscsugagAfaUfGfGfgacucauuuL96	433	asAfsauug (Agn) gucccaUfuCfucagasusg	634	CAUCUGAGAAUGGGACUCAUUU	836
AD-380916.1	uscsagaaGfaUfGfAfgauccuauL96	434	asAfsugag (Ggn) aucucaUfuCfucugasasg	635	CUUCAGAAGAUGAGAUCCUCAUU	837
AD-380402.1	csacsacugAfaGfGfCfucucgauacuL96	435	asGfsuauC (Ggn) agagccUfuCfaguggscsu	636	AGCCACUGAAGGCUCUCGAUACC	838
AD-381464.1	gsasgucuGfUfGfAfUfuguagcuuuL96	436	asAfsuagc (Tgn) acaaucAfcAfgacucsgsc	637	GCGAGUCUGUGAUUGUAGCUAUG	839
AD-379729.1	uscsauggCfaUfUfUfgauccaugauL96	437	asUfscaug (Ggn) aucaaaUfgCfcaugascsa	638	UGUCAUGGCAUUUGAUCCAUGAG	840
AD-381065.1	ascsggcaUfcCfUfCfuauuguguL96	438	asCfsaaca (Cgn) auagagGfaUfgccgusgsc	639	GCACGGCAUCCUCUAUGUGUUGG	841
AD-379466.1	usgsagcgAfgAfUfUfgcuaauggcuL96	439	asGfscacu (Tgn) agcaauCfuCfucucasusg	640	CAUGAGCGAGAUUGC UAUGGCC	842
AD-380885.1	csgscugaCfaGfAfAfcuacggagauL96	440	asUfscucc (Ggn) uaguucUfgUfcagcgsusc	641	GACGCUGACAGAACUACGGAGAG	843
AD-379897.1	asasgcagGfuCfAfCfauacuccaauL96	441	asUfsugga (Ggn) uaugugAfcCfugcuususc	642	GAAAGCAGGUCACAUACUCCAAG	844
AD-381124.1	cscsaguuGfuUfAfGfugacuauuuL96	442	asAfsgaua (Ggn) ucacuaAfcAfacuggsasa	643	UUCAGUUGUAGUGACUAUCUG	845
AD-380807.1	uscsagugAfaGfUfGfguucgauuuL96	443	asAfsuagc (Ggn) aaccacUfuCfucugasusc	644	GAUCAGUGAAGUGGUUCGAUCUC	846
AD-380806.1	asuscaguGfaAfGfUfgguucgauuuL96	444	asGfsaucg (Agn) accacuUfcAfcugauscsa	645	UGAUCAGUGAAGUGGUUCGAUCUC	847
AD-384843.1	cscsauguGfuGfCfUfugucacacuL96	445	asAfsuguu (Ggn) acaagcAfcAfcuuggsasg	646	CUCCAUGUGUCUUGUCACACUC	848
AD-381257.1	ususucagCfaUfCfUfugauacagaL96	446	usCfsugua (Tgn) cacagaUfgCfugaasasu	647	AUUUUCAGCAUCUGUGAUACAGA	849
AD-380408.1	asasggcuCfuCfGfAfuaccagauuuL96	447	asAfsaucu (Ggn) guaucgAfgAfgccuuscsa	648	UGAAGGCUCUCGAUACCAGAUUU	850
AD-381570.1	usasgaugAfcUfUfCfuuccaccuuL96	448	asAfsuggug (Ggn) aaagaaGfuCfaucuasgsg	649	CCUAGAUGACUUCUUCACCUC	851
AD-380093.1	gsusuaacAfgCfUfAfuacucguguL96	449	asAfsacag (Agn) guauagCfuGfuuaacsusa	650	UAGUUAACAGCUAUACUCUGUG	852
AD-381148.1	uscscaacCfuCfAfAfaggaauagcuL96	450	asGfscuau (Tgn) ccuuugAfgGfuuggascsa	651	UGUCCAACCUCAAAGGAAUAGCC	853
AD-379475.1	ususgcuaAfuGfGfCfcaaaagaguuL96	451	asAfsucuu (Tgn) uuggccAfuUfagcaasusc	652	GAUUGCUAAUGGCCAAAAGAGUC	854
AD-381142.1	csusgcugUfcCfAfAfccucaaggaL96	452	usCfscuuu (Ggn) agguugGfaCfagcagsasu	653	AUCUGCUGUCCAACCUC AAAGGA	855
AD-380852.1	cscsgaacGfuAfcCfCfcaguuugaaaL96	453	usUfsucaa (Agn) cuggguAfcGfuucggsusg	654	CACCGAACGUACCCAGUUUGAAA	856

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-379935.1	asasguagAfcUfCfAfgauauacaaaL96	454	usUfsugua (Tgn) aucugaGfuCfuacuuscsc	655	GGAAGUAGACUCAGAUUACAAA	857
AD-381117.1	gsacsucauUfcCfAfGfuuguuagugaL96	455	usCfsacua (Agn) caacugGfaAfugagcsusg	656	CAGCUCAUUCAGUUGUUAGUGA	858
AD-380808.1	csasgugaAfgUfGfGfuucgaucucuL96	456	asGfsagau (Cgn) gaaccaCfuUfcacugsasu	657	AUCAGUGAAGUGGUUCGAUCUCU	859
AD-379471.1	gsasgauuGfcUfAfAfuggccaaaauL96	457	asUfsuuug (Ggn) ccuuuGfcAfaucucsgsc	658	GCGAGAUUGCUAAUGGCCAAAAG	860
AD-381342.1	gsasguccUfuGfGfUfcaagcuaaguL96	458	asCfsuuag (Cgn) uugaccAfaGfgacucsusg	659	CAGAGUCCUUGGUCAAGCUAAGU	861
AD-380411.1	gsacsucucGfaUfAfCfcagauuuggaL96	459	usCfscaaa (Tgn) cugguaUfcGfagagcsusu	660	AGGCUCUCGAUACCAGAUUUUGGA	862
AD-382487.1	csasugugAfcAfAfAfguuuauuggaaL96	460	usUfscacu (Agn) aacuuuGfuCfacaugscsa	661	UGCAUGUGACAAAGUUUUAUGGAA	863
AD-380116.1	uscsucucuGfgUfAfUfggaaacucguL96	461	asCfsgagu (Tgn) uccaauCfcAfgaggasgsg	662	CCUCCUCUGGUAUGGAAACUCGG	864
AD-381150.1	csasaccuCfaAfAfGfgaaauagcccaL96	462	usGfsggcu (Agn) uccuuUfgAfgguugsgsa	663	UCCAACCUCAAAGGAAUAGCCCA	865
AD-379476.1	usgscuaaUfgGfCfCfaaaagagucuL96	463	asGfsacuc (Tgn) uuuggcCfaUfuagcasasu	664	AUUGCUAUUGGCCAAAAGAGUCC	866
AD-382444.1	cscsuauGfcCfGfUfguaaaguguuL96	464	asAfscau (Tgn) uacacGfGfCfauaggsasa	665	UCCUAUGCCCGUGUAAAGUGUG	867
AD-380883.1	gsascgcuGfaCfAfGfaacuagcgauL96	465	asUfscgcu (Agn) guucugUfcAfgcgucsasg	666	CUGACGCGACAGAACUACGGAG	868
AD-379941.1	ascsucagAfuAfUfAfcaaaaccucaL96	466	usGfsaggu (Tgn) uuguauAfuCfugaguscsu	667	AGACUCAGAUUACAAAACCUCA	869
AD-381578.1	ususcuuuUfcAfCfCfucaagauguuL96	467	asAfscauc (Tgn) ugagguGfgAfaagaasgsu	668	ACUUCUUCCACCUCUAGAUGUC	870
AD-381460.1	csasgcgaGfuCfUfGfugauuguaguL96	468	asCfsuaca (Agn) ucacagAfcUfcgcugsusc	669	GACAGCGAGUCUGUGAUUGUAGC	871
AD-379939.1	asgsacucAfgAfUfAfuaaaaaccuL96	469	asGfsguuu (Tgn) guauauCfuGfagucusasc	670	GUAGACUCAGAUUACAAAACCU	872
AD-384039.1	usugugaGfuCfUfAfgcaucugagaL96	470	usCfsucag (Agn) ugcuaGfcUfcacaasag	671	CUUUGUGAGUCUAGCAUCUGAGA	873
AD-380735.1	usugauaUfuCfAfCfuccuguuucguL96	471	asCfsgaac (Agn) ggagugAfaUfaucaascsc	672	GGUUGAUUUCACUCCUGUUCGC	874
AD-382525.1	usasgcuaCfuCfAfGfucuaugcgguL96	472	asCfscgac (Tgn) agacugAfgUfagcuascsa	673	UGUAGCUACUCAGUCUAGUCGGG	875
AD-380713.1	cscsugugUfcUfCfCfagucuuuucguL96	473	asGfsaaau (Ggn) acuggaGfaCfacaggsusg	674	CACCUUGUGUCUCCAGUCAAUUCC	876
AD-382149.1	asgsggaaCfaUfGfCfacuauguuguL96	474	asCfsaaca (Tgn) agugcaUfgUfucucsgsc	675	GCAGGGAACAUGCACUAUGUUGG	877
AD-379855.1	asgsccauUfgCfAfGfuacaaccugguL96	475	asCfsaggu (Tgn) guacugCfaAfuggcususc	676	GAAGCCAUUGCAGUACAACCUGG	878
AD-383508.1	usgscagGfuUfCfCfcuacaaacaL96	476	usGfsuuug (Ggn) uagggAfcCfuugcasusc	677	GAUGCAAGGUUCCUACCAAACA	879
AD-381273.1	ascsagauGfuGfUfGfgaguuuagcuL96	477	asGfscuuu (Agn) cuccacAfcAfcugusasu	678	AUACAGAUUGUGGAGUAAUGCU	880

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-382483.1	gscsugcaUfgUFGfAfaaaguuuauL96	478	asUfsaaac (Tgn) uugucaCfaUfgcagcsasc	679	GUGCUGCAUGUGACAAAGUUUAU	881
AD-382481.1	gsusgcugCfaUfGfUfgacaaguuuL96	479	asAfsacuu (Tgn) gucacaUfgCfagcacsasg	680	CUGUGCUGCAUGUGACAAAGUUU	882
AD-382485.1	usgscaugUfgAfCfAfaaguuuauL96	480	asCfsauaa (Agn) cuuuguCfaCfaugcasgsc	681	GCUGCAUGUGACAAAGUUUAUGG	883
AD-380092.1	asgsuuaaCfaGfCfUfauacucguguL96	481	asCfsacga (Ggn) uauagcUfgUfuaacusasg	682	CUAGUUAACAGCUAUACUCGUGU	884
AD-379420.1	gscsucggAfgUfUfCfaaccuaagcuL96	482	asGfscuuu (Ggn) guugaaCfuCfcgagcsusc	683	GAGCUCGGAGUUCAACCUAAGCC	885
AD-380800.1	asusccugAfuCfAfGfugaagugguuL96	483	asAfsccac (Tgn) ucacugAfuCfaggausgsa	684	UCAUCCUGAUCAGUGAAGUGGUU	886
AD-384030.1	csasgucaGfcUfUfUfgugagucuauL96	484	asUfsagac (Tgn) cacaaaGfcUfgacugsusa	685	UACAGUCAGCUUUGUGAGUCUAG	887
AD-380737.1	gsasuauuCfaCfUfCfcguguucgcauL96	485	asUfsgcga (Agn) caggagUfgAfauaucsasa	686	UUGAUUUCACUCCUGUUCGCAG	888
AD-382780.1	ususgaugCfaCfUfCfuccuagucuuL96	486	asAfsagcu (Agn) ggagagUfgCfaucaascsa	687	UGUUGAUGCACUCUCCUAGUCUC	889
AD-379944.1	csasgauUfaCfAfAfaaccucaguL96	487	asAfsucga (Ggn) guuuugUfaUfaucugsasg	688	CUCAGAUUAACAAACCUCAGUC	890
AD-379461.1	usgsgcauGfaGfCfGfagauugcuuaL96	488	usUfsagca (Agn) ucucgcUfCfugccasasg	689	CUUGGCAUGAGCGAGAUUGCUIA	891
AD-381856.1	ascsagguGfgAfUfGfugaaccuuuuL96	489	asAfsaagg (Tgn) ucacauCfcAfccugususc	690	GAACAGGUGGAGUGAACCUIUUU	892
AD-379418.1	gsasgcucGfgAfGfUfucaaccuauL96	490	asUfsuagg (Tgn) ugaacuCfcGfagcucsasu	691	AUGAGCUCGGAGUUCACCUAAG	893
AD-382924.1	usgsuccUfuUfGfUfaucucugcaL96	491	usGfscaga (Agn) gauacaAfaGfggacagsa	692	UCUGUCCUUGUAUCUUCUGCA	894
AD-383759.1	ascsuccuCfaUfGfGfuagauuuaL96	492	usGfsaaca (Tgn) cuaccaUfgAfggagusasa	693	UUACUCCUCAUGGUAGAUGUUA	895
AD-380409.1	asgsgcucUfcGfAfUfaccagauuugL96	493	csAfsaauc (Tgn) gguaucGfaGfagccususc	694	GAAGGCUCUCGAUACCAGAUUUG	896
AD-379380.1	csuscggaGfuUfCfAfaccuaagccuL96	494	asGfsgcuu (Agn) gguugaAfcUfccgagcsu	695	CAAUCUGGUUUCGAGAGCCUUC	897
AD-381145.1	csusguccAfaCfCfUfcaaggaauaL96	495	usAfsuucc (Tgn) uugaggUfuGfagacagsca	696	UGCUGUCCAACCUCAAAGGAAUA	898
AD-384054.1	csusgagaAfuGfGfGfacucauuuuL96	496	asAfsaaau (Ggn) agucccAfuUfucagcsasu	697	AUCUGAGAAUGGGACUCAUUUU	899
AD-380796.1	csgsucauCfcUfGfAfucagugaaguL96	497	asCfsuuca (Cgn) ugaucaGfgAfugacgsgsg	698	CCCGUCAUCCUGAUCAGUGAAGU	900
AD-382960.1	csasaaggUfgUfCfUfucgagcuauL96	498	asAfsuagc (Tgn) cagagaCfaCfcuuugsgsg	699	CCCAAAGGUGUCUCUGAGCUAUG	901
AD-380555.1	csusacuaCfaGfGfUfgcucuuaucL96	499	usGfsauaa (Ggn) agcaccUfgUfaguagscu	700	AGCUACUACAGGUGUCUUAUCA	902
AD-379462.1	gsgscaugAfgCfGfAfgauugcuauL96	500	asUfsuagc (Agn) aucucgCfuCfaguccsasa	701	UUGGCAUGAGCGAGAUUGCUIAAU	903
AD-382118.1	usgsgcagGfaGfUfGfcuuugcauuL96	501	asAfsuagc (Agn) aagcacUfcCfugccasusu	702	AAUGGCAGGAGUGCUUUGCAAUG	904

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-380414.1	csuscgauAfcCEAfGfauuuggaagaL96	502	usCfsuucc (Agn) aaucugGfuAFucgagsasg	703	CUCUCGAUACCAGAUUUGGAAGA	905
AD-380091.1	usasguuaAfcAfGfCfuauacucguuL96	503	asAfsfcgag (Tgn) auagcuGfuUfaacuasgsg	704	CCUAGUUAACAGCUAUACUCGUG	906
AD-383761.1	uscsucaUfgGfUfAfgauguucuaL96	504	usAfsugaa (Cgn) aucuacCfaUfgaggasgsu	705	ACUCCUCAUGGUAGAUGUUCUAUA	907
AD-380740.1	asusucacUfcCfUfGfuucgcaguuuL96	505	asAfsacug (Cgn) gaacagGfaGfugaausasu	706	AUAUUCACUCCUGUUCGCAGUUU	908
AD-379945.1	asgsauauAfcAfAfAfacccagucal96	506	usGfsacug (Agn) gguuuuGfuAfuaucusgsa	707	UCAGAUUAACAAAACCUCAGUCA	909
AD-379425.1	gsusucaaCfcUfAfAfgccuuuugguL96	507	asCfscaaa (Agn) ggcuuaGfgUfugaacsusc	708	GAGUUCAACCUAAGCCUUUUGGC	910
AD-380886.1	gscsugacAfgAfAfCfuacggagaguL96	508	asCfsucuc (Cgn) guaguuCfuGfucagcsgsu	709	ACGCUGACAGAACUACGGAGAGU	911
AD-384366.1	csusgcacAfuGfUfAfcccuucaggaL96	509	usCfscuga (Agn) ggguacAfuGfugcagsasc	710	GUCUGCACAUUGACCCUUCAGGA	912
AD-380798.1	uscsauccUfgAFUfCfagugaaguguL96	510	asCfsacuu (Cgn) acugauCfaGfgaugascsg	711	CGUCAUCCUGAUCAUGAGAAGUGG	913
AD-379463.1	gscsaugaGfcGfAfGfauugcuaauuL96	511	asAfsuuag (Cgn) aaucucGfcUfcaugcscsa	712	UGGCAUGAGCGAGAUUGCUAAUG	914
AD-382148.1	csasgggaAfcAfUfGfcacuauguuuL96	512	asAfsacau (Agn) gugcauGfuUfcccugscsa	713	UGCAGGGAACAUGCACUAUGUUG	915
AD-357754.1	ususguucUfuUfCfUfCguaucaguL96	513	asCfsugaa (Tgn) acgagaAfaGfaacaasusa	714	UAUUGUUCUUUCUGAUUCAGG	916
AD-356938.1	usgscagaUfaAfGfAfaugcuauucaL96	514	usGfsaaua (Ggn) cauucuUfaUfucgascsg	715	CGUGCAGAUAGAAGUCUAUUCA	917
AD-355054.1	csasaacuCfuAfUfAfaaguuccucuL96	515	asGfsagga (Agn) cuuuauAfgAfguuugscsu	716	AGCAAACUCUAUAAAGUUCUCU	918
AD-357748.1	asasgauaUfuGfUfUfcuuucuguaL96	516	usAfsfcgag (Agn) aagaacAfaUfaucuuSCsa	717	UGAAGAUUUGUUCUUUCUGUA	919
AD-355704.1	csusgaaaCfuUfCfUfcaugcaugauL96	517	asUfscaug (Cgn) augagaAfgUfuucagsgsu	718	ACCGAAACUUCUCAUGCAUGAG	920
AD-356946.1	asgsaaugCfuAfUfUfcauaaucacaL96	518	usGfsugau (Tgn) augaauAfgCfauucususa	719	UAAGAAUGCUAUUCAUAUCACA	921
AD-353499.1	uscsaacaAfaGfUfUfaucaaaagcuuL96	519	asAfsfcuu (Tgn) gauaacUfuUfguugasgsg	720	CCUCAACAAAGUUAUCAAGCUU	922
AD-354076.1	gsasacugAfcGfUfUfacaucuaL96	520	usGfsuaug (Agn) uguaacGfuCfaguucsas	721	AUGAACUGACGUUACAUCUAUCA	923
AD-356630.1	cscsugaaAfuCfCfUfGcuuuagucuL96	521	asGfsacua (Agn) agcaggAfuUfucaggsusa	722	UACCUGAAAUCUGCUUUAGUCG	924
AD-353351.1	csasuuguCfuGfAfCfaauaugugaaL96	522	usUfscaca (Tgn) auugucAfgAfcaaugsas	723	AUCAUUGUCUGACAAUAUGUGAA	925
AD-359803.1	csasgucgUfaCfUfCfaguuugaagaL96	523	usCfsuuca (Agn) acugagUfaCfGacugsgsu	724	ACCAGUCGUACUCAGUUUGAAGA	926
AD-382526.1	asgscuacUfcAfGfUfCfagucggguL96	524	asCfscgga (Cgn) uagacuGfaGfuagcusasc	725	GUAGCUACUCAGUCUAGUCGGGC	927
AD-356975.1	ususugaaCfcUfCfUfuguuuaaaaaL96	525	usUfsuuau (Agn) acaagaGfgUfucuaascsa	726	UGUUUGAACCUUGUUUAUAAAA	928

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-356974.1	gsusuugaAfcCfUfCfuuguuuuuuuL96	526	usUfsuaua (Agn) caagagGfuUfcaaacsasa	727	UUGUUUGAACCCUCUUGUUUAAAA	929
AD-355117.1	csusugaaCfuAfCfAfucgaucauguL96	527	asCfsauga (Tgn) cgauguAfgUfucaagsasu	728	AUCUUGAACUACAUCGAUCAUGG	930
AD-357755.1	usgsuucuUfuCfUfCfuguauucaggaL96	528	usCfscuga (Agn) uacgagAfaAfgaacasasu	729	AUUGUUCUUUCUCGUUUUCAGGA	931
AD-356382.1	gscsagcuUfcUfAfGfacaauucgauL96	529	asUfscaga (Tgn) ugucuaGfaAfgcugcsasc	730	GUGCAGCUUCUAGACAAUCUGAU	932
AD-356973.1	usgsuuugAfaCfCfUfcuuguuuuuuuL96	530	usUfsauaa (Cgn) aagaggUfuCfaaacasasa	731	UUUGUUUGAACCCUCUUGUUUAAA	933
AD-358488.1	gsasaaacCfuUfUfCfaacuccaacuL96	531	asGfsuugg (Agn) guugaaAfgGfuuuucsasc	732	GUGAAAACCUUUAACUCCAACC	934
AD-354078.1	ascugacGfuUfAfCfaucacuacacaL96	532	usGfsugua (Tgn) gauguaAfcGfucagususc	733	GAACUGACGUUACAUCAUACACA	935
AD-356638.1	csugcuUfuAfGfUfcgagaaacaaL96	533	usUfsgguu (Cgn) ucgacuAfaAfgcaggsasu	734	AUCCUGCUUUAGUCGAGAACCAA	936
AD-357096.1	usgsgauuCfaGfAfUfcagguguuuuuL96	534	usAfsaaca (Cgn) cugaucUfgAfauccasgsa	735	UCUGGAUUCAGAUCAAGGUGUUUA	937
AD-361492.1	csusgcugAfcUfUfGfuuuacgaaauL96	535	asUfsuucg (Tgn) aaacaaGfuCfagcagscsc	736	GGCUGCUGACUUGUUUACGAAAU	938
AD-382775.1	usgsguguUfgAfUfGfcacucuccuaL96	536	usAfsagg (Agn) gugcauCfaAfcaccasgsg	737	CCUGGUGUUGAUGCACUCUCCUA	939
AD-357239.1	csasgaucAfuUfGfGfaauuccuuuuL96	537	usUfsuagg (Agn) auuccaAfuGfaucugsusu	738	AACAGAUCAUUGGAAUCCUAAA	940
AD-357756.1	gsusucuuUfcUfCfGfuaucaggauL96	538	asUfscug (Agn) auacgaGfaAfgaacasasa	739	UUGUUCUUUCUGUAUUCAGGAG	941
AD-356384.1	asgsuucUfaGfAfCfaucugauuuL96	539	asUfsauca (Ggn) auugucUfaGfaagcugsc	740	GCAGCUUCUAGACAAUCUGAUAC	942
AD-357879.1	asusuuucAfaGfGfUfuucuuuuacaL96	540	usGfsuaua (Agn) gaaaccUfuGfaaausgsu	741	ACAUUUUCAAGGUUUUAUUAACA	943
AD-356386.1	csusucuaGfaCfAfAfucugauaccuL96	541	asGfsguau (Cgn) agauugUfuUfagaagscsu	742	AGCUUCUAGACAAUCUGAUACCU	944
AD-356995.1	asgsuuuAfaAfAfCfaguacacgauL96	542	asUfscgug (Tgn) acuguuUfuAfaagcususu	743	AAAGCUUUAAAACAGUACACGAC	945
AD-353516.1	gscsuuugAfuGfGfAfuucuuuuuuL96	543	asAfsgauu (Agn) gaauccAfuCfaagcsusu	744	AAGCUUUGAUGGAUUCUAAUCUU	946
AD-354079.1	csusgacgUfuAfCfAfucacuacacauL96	544	asUfsgugu (Agn) ugauguAfaCfugcagsusu	745	AACUGACGUUACAUCAUACACAG	947
AD-356639.1	csusgcuUfaGfUfCfGfagaaccaaL96	545	asUfsuggu (Tgn) cucgacUfaAfgcagsgsa	746	UCCUGCUUUAGUCGAGAACCAAU	948
AD-357649.1	usgsuucgUfcAfCfUfccaaacacaaL96	546	usUfsgugu (Tgn) uggaguGfaCfgaacasusa	747	UAUGUUCGUCACUCCAACACAA	949
AD-361496.1	usgsacuuGfuUfUfAfcgaaugucuL96	547	asGfsacau (Tgn) ucguaaAfcAfgucagsc	748	GCUGACUUGUUUACGAAAUGUCC	950
AD-382777.1	gsusguugAfuGfCfAfcucuccuaguL96	548	asCfsuagg (Agn) gagugcAfuCfaaacscsa	749	UGGUGUUGAUGCACUCUCCUAGU	951
AD-353525.1	gsasuucUfaUfCfUfuccaagguuuL96	549	usAfsaccu (Tgn) ggaagaUfuAfgaaucscsa	750	UGGAUUCUAAUCUCCAAGGUUA	952

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-358480.1	csuscguuGfuGFafAfaaccuuucaaL96	550	usUfsgaaa (Ggn) guuuucAfcAfacgagsasc	751	GUCUCGUUGUGAAAACCUUUCAA	953
AD-356388.1	uscsuagaCfaAfUfCfugauaccucaL96	551	usGfsaggu (Agn) ucagauUfgUfcuagasaki	752	CUUCUAGACAAUCUGAUACCUCA	954
AD-353500.1	csasacaaAfgUfUfAfucacaaagcuuuL96	552	asAfsagcu (Tgn) ugauaaCfuUfuguugsasi	753	CUCAACAAAGUUUAUCAAGCUUU	955
AD-356407.1	csasggucCfuGfUfUfacaacaaguaL96	553	usAfsuug (Tgn) uguaacAfgGfacuugsasi	754	CUCAGGUCCUGUUACAACAAGUA	956
AD-357068.1	gsusucagUfuAfcfGfgguuaauuuL96	554	asUfsaaau (Agn) acccgUfAfcfugaacscsa	755	UGGUUCAGUUACGGGUUAAUUAAC	957
AD-359802.1	cscsagucGfuAfcfUfcaguuugaauL96	555	asUfsucaa (Agn) cugaguAfcGfacuugsusc	756	GACCAGUCGUACUCAGUUUGAAG	958
AD-354638.1	uscsugaaAfuUfGfUfguuagacggL96	556	asCfscguc (Tgn) aacacaAfuUfcagasaki	757	GUUCUGAAAUUGUGUUAGACGGU	959
AD-356663.1	gsgscaacUfgUfUfUfguguucaacaL96	557	usGfsuuga (Agn) cacaaaCfaGfuugccsasi	758	AUGGCAACUGUUUGUGUUAACA	960
AD-357651.1	ususcgucAfcUfCfCfaaacacaaauL96	558	asAfsuugu (Ggn) uuuggaGfuGfacgaacscsa	759	UGUUCGUCACUCCAAACACAUG	961
AD-362085.1	csusgacaUfuUfCfCfuguuacauuL96	559	asAfsugua (Cgn) aacggaAfaUfgucagascsg	760	CGCUGACAUUUCGGUUGUACAUG	962
AD-384329.1	csacsacugCfcAfaGfugccuuuuL96	560	asUfsaaag (Ggn) gcacuuGfgCfaguggscsu	761	AGCCACUGCCAAGUGCCCUUUAU	963
AD-354067.1	csasgguuUfaUfGfAfacugacguuaL96	561	usAfsacgu (Cgn) aguucaUfaAfacuugsgsa	762	UCCAGGUUUUAUGAACUGACGUUA	964
AD-353526.1	asusucuaAfuCfUfUfccaaagguuuL96	562	asUfsaac (Tgn) uggaagAfuUfagaauuscsc	763	GGAUUCUAAUCUCCAAGGUUAC	965
AD-356422.1	csasaguaAfaUfCfCfucacucugL96	563	asCfsagug (Agn) ugaggaUfuUfacuugsusu	764	AACAAGUAAAUCUCAUCACUGG	966
AD-353519.1	ususgaugGfaUfUfCfuaaucuuccaL96	564	usGfsgaag (Agn) uuagaaUfcCfaucaasasi	765	CUUUGAUGGAUUCUAAUCUCCA	967
AD-356443.1	csusucauAfcCfUfCfaaacugcauuL96	565	asAfsugca (Ggn) uuugagGfuAfuagaagsasi	766	UCCUUCUACCUCAAACUGCAUG	968
AD-357115.1	usasuuggCfuUfUfGfuaauugaacaL96	566	usGfsuuuc (Agn) auacaaAfgCfcaauasasi	767	UUUAUUGGCUUUGUAUUGAAACA	969
AD-361493.1	usgscugaCfuUfGfUfuuaacgaaauL96	567	asAfsuuuc (Ggn) uaaacaAfgUfcagcascsc	768	GCUGCUGACUUGUUUACGAAUG	970
AD-354639.1	csusgaaaUfuGfUfGfuuaagacgguaL96	568	usAfsccgu (Cgn) uaacacAfaUfuucagsasi	769	UUCUGAAAUUGUGUUAGACGGUA	971
AD-356955.1	ususcauaAfuCfAfcfaucguuuL96	569	asCfsaac (Ggn) aaugugAfuUfaugaasasi	770	UAUUCUAAUCACAUUCGUUUGU	972
AD-358471.1	csasauucAfgUfCfUfcguugugaaaL96	570	usUfsucac (Agn) acgagaCfuGfaauugscsc	771	GGCAUUCAGUCUCUGUUGGAAA	973
AD-354066.1	cscsagguUfuAfuUfGfaacugacguuL96	571	asAfsaguc (Agn) guucauAfaAfcuugsasc	772	GUCCAGGUUUUAUGAACUGACGUU	974
AD-384665.1	cssucgaGfgGfAfuUfgguauguguL96	572	asCfsacau (Agn) ccaaucCfUfggaggsasc	773	GUCCUCCAGGGAUUGGUUGUGG	975
AD-355045.1	ususucuuCfaGfCfAfaacucuaaaL96	573	usUfsauag (Agn) guuugcUfgAfaagaasgsa	774	UCUUUCUUCAGCAAACUCUUAUA	976



ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-353715.1	usgsuuccCfaAfAfAfuauggcuuuL96	574	asAfsagcc (Agn) uaauuuUfgGfgaacasgsc	775	GCUGUCCCCAAAUAUUGGCUUC	977
AD-356429.1	ususucuaUfcAfUfCfuuccuucuaL96	575	usAfsugaa (Ggn) gaagauGfaUfagaaascsu	776	AGUUUCAUCAUCUCCUUCUAUA	978
AD-359761.1	csusuuaaGfgAfGfUfucaucuccuL96	576	asGfsguag (Agn) ugaacuCfcUfuaaagsasc	777	GUCUUUAAGGAGUUCAUCUACCG	979
AD-356669.1	usgsuuugUfgUfUfCfaacaauguuL96	577	asAfscaau (Tgn) guugaaCfaCfaaacasgsu	778	ACUGUUUGUGUUAACAAUUGUU	980
AD-357684.1	ascsuguuCfaAfCfUfguggauaucuL96	578	asGfsauau (Cgn) cacaguUfgAfacagusgsc	779	GCACUGUUAACUGUGGAUAUCG	981
AD-361981.1	usasacguAfaCfUfCfuuccuauL96	579	asGfscaua (Ggn) aaagagUfuAfcguuasasa	780	UUUAACGUAAUCUUUCUAUGCC	982
AD-355423.1	uscsugagGfaAfCfAfguuccuauuuL96	580	asAfsauag (Ggn) aacuguUfcCfucagasgsu	781	ACUCUGAGGAACAGUCCUAUUG	983
AD-356956.1	uscsauaaUfcAfCfAfuucguuuguuL96	581	asAfscaaa (Cgn) gaauguGfaUfuaugasasu	782	AUUCAUAAUCACAUUCGUUUGUU	984
AD-353522.1	asusggauUfcUfAfAfucuccaaguL96	582	asCfsuugg (Agn) agauuaGfaAfuccauscsa	783	UGAUGGAUUCUAAUCUCCAAAGG	985
AD-354075.1	usgsaacuGfaCfGfUfuacaucauauL96	583	asUfsauga (Tgn) guaacgUfcAfguucasusa	784	UAUGAACUGACGUUACAUCAUAC	986
AD-355059.1	uscsuauaAfaGfUfUfccucuugacaL96	584	usGfsuca (Ggn) aggaacUfuUfauagasgsu	785	ACUCUAVAAAGUCCUCUUGACA	987
AD-356951.1	gscsuauuUfcUfAfAfucacauucguL96	585	asCfsgaa (Ggn) ugauuaUfgAfauagcsasu	786	AUGCUAUUCAUAAUCACAUUCGU	988
AD-353871.1	gscsuacuAfaAfUfGfugcucuaguL96	586	asCfsuaag (Agn) gcacauUfuAfguagcsasa	787	UGGCUACUAAAUGUGCUCUAGG	989
AD-356996.1	gscsuuaaAfaAfCfAfguacacgacuL96	587	asGfsucgu (Ggn) uacuguUfuUfaaagcsusu	788	AAGCUUUAAAACAGUACACGACU	990
AD-354068.1	asgsuuuAfuGfAfAfcugacguuauL96	588	asUfsaacg (Tgn) caguucAfuAfaaccusgs	789	CCAGGUUUAUGAACUGACGUUAC	991
AD-356678.1	uscsaacaAfuUfGfUfugaagacucuL96	589	asGfsaguc (Tgn) ucaacaAfuUfguugasasc	790	GUUCAACAAUUGUUGAAGACUCU	992
AD-357963.1	gscsaacaUfaCfUfUfucuaauugccaL96	590	usGfsgcaa (Tgn) agaaagUfaUfguugcsusg	791	CAGCAACAUACUUUCUAUUGCCA	993
AD-362090.1	asusuuccGfuUfGfUfacauguuccuL96	591	asGfsgaac (Agn) uguacaAfcGfgaausgsu	792	ACAUUCCGUUGUACAUGUUCU	994
AD-355745.1	csusccguCfaGfCfAfcauaaccuL96	592	asUfsgguu (Agn) uugugcUfgAfcggagsasa	793	UUCUCCGUCAGCACAAUAACCAG	995
AD-357066.1	usgsguucAfgUfUfAfcggguuaauuL96	593	asAfsuuua (Cgn) ccguaaCfuGfaaccasgsc	794	GCUGGUUCAGUUAACGGGUUAAUU	996
AD-353527.1	ususcuuaUfcUfUfCfcaagguuacaL96	594	usGfsuaac (Cgn) uuggaaGfaUfugaasusc	795	GAUUCUAAUCUCCAGGUUACA	997
AD-354236.1	gsasguauUfgUfGfGfaacuuauaguL96	595	asCfsuaua (Agn) guuccaCfaAfuaucuscsc	796	GGGAGUAUUGUGGAACUUAUAGC	998
AD-357750.1	gsasuauuGfuUfCfUfuucucguauuL96	596	asAfsuacg (Agn) gaaagaAfcAfauaucsusu	797	AAGAUUUGUUCUUUCUCGUUUU	999
AD-356389.1	csusagacAfaUfCfUfgauaccuL96	597	asUfsgagg (Tgn) aucagaUfuGfucuaagsasa	798	UUCUAGACAAUCUGAUACCUCAG	1000

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-матрицы 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-354939.1	csgscuuUfuAfUfCfugcuucguuuL96	598	asAfsacga (Agn) gcagauAfaAfaggcgsgsa	799	UCCGCCUUUUUUCUGCUUCGUUU	1001
AD-357218.1	usasugaaCfGcfUfAfucauucaaaaL96	599	usUfsuuga (Agn) ugauagCfGUfucauasag	800	CUUAUGAACGCUAUCAUUCAAAA	1002
AD-354640.1	usgsaaaUfGfUfUfagacggauuL96	600	asUfsaccg (Tgn) cuaacaCfaAfuucasgsa	801	UCUGAAAUUGUUAGACGGUAC	1003
AD-358018.1	asuscuuCfaGfUfCfuggaauuuL96	601	asAfsacau (Tgn) ccagacUfuGfaagusgsu	802	ACAUCUUCAGUCUGGAAUGUUC	1004
AD-362093.1	uscscguuGfuAfCfAfuguuuccguuL96	602	asAfsaccg (Agn) acauguAfcAfacggasasa	803	UUUCCGUUGUACAUGUCCUGUU	1005
AD-356385.1	gscsuucuAfgAfCfAfaucgauacuL96	603	asGfsuauC (Agn) gauuguCfuAfgaagcsusg	804	CAGCUUCUAGACAAUCUGAUACC	1006
AD-357069.1	ususcaguUfaCfGfGfguuauuuacuL96	604	asGfsuuuu (Tgn) aacccgUfaAfcugaascsc	805	GGUUCAGUUCGGGUUAAUUAUCU	1007
AD-358764.1	csasugcaAfgAfCfUfcacuuagucuL96	605	asGfsacua (Agn) gugaguCfuUfgcaugsgsu	806	ACCAUGCAAGACUCACUAGUCC	1008
AD-354316.1	gsasugacUfcUfGfAfaucgagaucuL96	606	asGfsaucu (Cgn) gauucaGfaGfucaucscsu	807	AGGAUGACUCUGAAUCGAGAUCCG	1009
AD-355775.1	asgsgcuaUfaAfCfCfuacuaccaaL96	607	asUfsuggu (Agn) guagguUfaUfagccuscsu	808	AGAGGCUAUAACCUACUACCAAG	1010
AD-354320.1	ascsucugAfaUfCfGfagaucggauuL96	608	asAfsuccg (Agn) ucucgaUfuCfagaguscsa	809	UGACUCUGAAUCGAGAUCCGAUG	1011
AD-355783.1	ascscuacUfaCfCfAfaucgaaacauL96	609	asUfsguua (Tgn) gcuuggUfaGfuaggususa	810	UAACCUACUACCAAGCAUACAG	1012
AD-354322.1	uscugaaUfcGfAfgfaucggauguuL96	610	asAfscauc (Cgn) gaucucGfaUfcagagsu	811	ACUCUGAAUCGAGAUCCGAUGUC	1013
AD-356408.1	asgsguccUfGUfUfAfaacaaguuaL96	611	usUfsacuu (Ggn) uuguaaCfaGfgaccusgsa	812	UCAGGUCCUGUACAACAAGUAA	1014
AD-354805.1	asczagcaGfuGfUfUfgauaaaauuL96	612	csAfsaaau (Tgn) aucaacAfcUfgcuguscsa	813	UGACAGCAGUGUUGAUAAAUUUG	1015
AD-356409.1	gsgsuccuGfuUfAfaacaaguuaaL96	613	usUfsuacu (Tgn) guuguaAfcAfggaccsusg	814	CAGGUCCUGUACAACAAGUAAA	1016
AD-355118.1	usugaacUfaCfAfUfcgaucauggaL96	614	usCfscaug (Agn) ucgaugUfaGfuucaasgsa	815	UCUUGAACUACAUCGAUCAUGGA	1017
AD-358958.1	ascsucggAfgUfUfCfaaccuaagcuL96	615	asGfscuuu (Ggn) guugaaCfuCfcgagususc	816	GAACUCGGAGUUCAACCUAAGCC	1018
AD-355422.1	csuscugaGfgAfAfCfaguuccuauuL96	616	asAfsuagg (Agn) acuguuCfcUfcagagsusc	817	GACUCUGAGGAACAGUUCUUAUU	1019
AD-358959.1	csuscggaGfuUfCfAfaaccuaagccuL96	494	asGfsgcuu (Agn) gguugaAfcUfccgagsusu	818	AACUCGGAGUUCAACCUAAGCCU	1020
AD-355424.1	csusgaggAfaCfAfGfuuccuauuguL96	617	asCfsaaau (Ggn) gaacugUfuCfcucagsasg	819	CUCUGAGGAACAGUUCUUAUUGG	1021
AD-379420.2	gscsucggAfgUfUfCfaaccuaagcuL96	482	asGfscuuu (Ggn) guugaaCfuCfcgagcsusc	683	GAGCUCGGAGUUCAACCUAAGCC	885
AD-355524.1	asuscuuAfuAfCfAfgggcuuuuaaL96	618	usUfsaaaa (Ggn) cccuguAfuAfaugausgsa	820	UCAUCAUUAUACAGGGCUUUUAA	1022
AD-379380.2	csuscggaGfuUfCfAfaaccuaagccuL96	494	asGfsgcuu (Agn) gguugaAfcUfccgagscsu	695	AGGCUUAGGUUGAACUCCGAGCU	292

Таблица 5. Немодифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8
AD-953583.1	GCUGCCGGGACGGGUCCAA	1023	1-19	UUGGACCCGUCGCCGGCAGC	1194	1-19
AD-953591.1	GACGGGUCCAAGAUGGACG	1024	9-27	CGUCCAUCUUGGACCCGUC	1195	9-27
AD-953599.1	CAAGAUGGACGGCCGCUCA	1025	17-35	UGAGCGGCCGUCCAUCUUG	1196	17-35
AD-953607.1	ACGGCCGCUCAGGUUCUGC	1026	25-43	GCAGAACCUGAGCGGCCGU	1197	25-43
AD-953615.1	UCAGGUUCUGCUUUUACCU	1027	33-51	AGGUAAAAGCAGAACCUGA	1198	33-51
AD-953623.1	UGCUIUUUACCUUGCGGCCCA	1028	41-59	UGGGCCGCAGGUAAAAGCA	1199	41-59
AD-953630.1	ACCUGCGGCCCAGAGCCCC	1029	48-66	GGGGCUCUGGGCCGCAGGU	1200	48-66
AD-953638.1	CCCAGAGCCCCAUUCAUUG	1030	56-74	CAAUGAAUGGGGCUUGGG	1201	56-74
AD-953646.1	CCCAUUCAUUGCCCCGGUG	1031	64-82	CACCGGGGCAAUGAAUGGG	1202	64-82
AD-953654.1	UUGCCCCGGUGCUGAGCGG	1032	72-90	CCGCUCAGCACCGGGGCAA	1203	72-90
AD-953662.1	GUGCUGAGCGGCCCGCGA	1033	80-98	UCGCGGCGCCGCUCAGCAC	1204	80-98
AD-953670.1	CGGCGCCGCGAGUCGGCCC	1034	88-106	GGGCGACUCGCGGCGCCG	1205	88-106
AD-953584.1	CUGCCGGGACGGGUCCAAG	1035	2-20	CUUGGACCCGUCCCGGCAG	1206	2-20
AD-953592.1	ACGGGUCCAAGAUGGACGG	1036	10-28	CCGUCCAUCUUGGACCCGU	1207	10-28
AD-953600.1	AAGAUGGACGGCCGCUCAG	1037	18-36	CUGAGCGGCCGUCCAUCUU	1208	18-36
AD-953608.1	CGGCCGCUCAGGUUCUGCU	1038	26-44	AGCAGAACCUGAGCGGCCG	1209	26-44
AD-953616.1	CAGGUUCUGCUUUUACCUUG	1039	34-52	CAGGUAAAAGCAGAACCUG	1210	34-52
AD-953624.1	GCUUUUACCUUGCGGCCAG	1040	42-60	CUGGGCCGCAGGUAAAAGC	1211	42-60
AD-953631.1	CCUGCGGCCCAGAGCCCCA	1041	49-67	UGGGGUCUCUGGGCCGCAGG	1212	49-67
AD-953639.1	CCAGAGCCCCAUUCAUUGC	1042	57-75	GCAAUGAAUGGGGUCUUGG	1213	57-75
AD-953647.1	CCAUUCAUUGCCCCGGUGC	1043	65-83	GCACCGGGGCAAUGAAUGG	1214	65-83
AD-953655.1	UGCCCCGGUGCUGAGCGGC	1044	73-91	GCCGCUCAGCACCGGGGCA	1215	73-91

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-953663.1	UGCUGAGCGGCGCCGCGAG	1045	81-99	CUCGCGGCGCCGUCAGCA	1216	81-99
AD-953671.1	GGCGCCGCGAGUCGGCCCCG	1046	89-107	CGGGCCGACUCGCGGGCGCC	1217	89-107
AD-953585.1	UGCCGGGACGGGUCCAAGA	1047	3-21	UCUUGGACCCGUCCCGGCA	1218	3-21
AD-953593.1	CGGGUCCAAGAUUGGACGGC	1048	11-29	GCCGUCCAUCUUGGACCCG	1219	11-29
AD-953601.1	AGAUGGACGGCCGUCAGG	1049	19-37	CCUGAGCGGCCGUCCAUCU	1220	19-37
AD-953609.1	GGCCGCUCAGGUUCUGCUU	1050	27-45	AAGCAGAACCUGAGCGGCC	1221	27-45
AD-953617.1	AGGUUCUGCUUUUACCUGC	1051	35-53	GCAGGUAAAAGCAGAACCU	1222	35-53
AD-953625.1	CUUUUACCUGCGGCCCAGA	1052	43-61	UCUGGGCCGCAGGUAAAAG	1223	43-61
AD-953632.1	CUGCGGCCCAGAGCCCAU	1053	50-68	AUGGGGCUCUGGGCCGCAG	1224	50-68
AD-953640.1	CAGAGCCCCAUUCAUUGCC	1054	58-76	GGCAAUGAUGGGGCUCUG	1225	58-76
AD-953648.1	CAUUCAUUGCCCCGGUGCU	1055	66-84	AGCACCGGGGCAAUGAAUG	1226	66-84
AD-953656.1	GCCCCGGUGCUGAGCGGCG	1056	74-92	CGCCGCUCAGCACCGGGGC	1227	74-92
AD-953664.1	GCUGAGCGGCGCCGCGAGU	1057	82-100	ACUCGCGGCGCCGUCAGC	1228	82-100
AD-953672.1	GCGCCGCGAGUCGGCCCGA	1058	90-108	UCGGGCCGACUCGCGGGCGC	1229	90-108
AD-953586.1	GCCGGGACGGGUCCAAGAU	1059	4-22	AUCUUGGACCCGUCCGGGC	1230	4-22
AD-953594.1	GGGUCCAAGAUGGACGGCC	1060	12-30	GGCCGUCCAUCUUGGACCC	1231	12-30
AD-953602.1	GAUGGACGGCCGUCAGGU	1061	20-38	ACCUGAGCGGCCGUCCAUC	1232	20-38
AD-953610.1	GCCGCUCAGGUUCUGCUUU	1062	28-46	AAAGCAGAACCUGAGCGGC	1233	28-46
AD-953618.1	GGUUCUGCUUUUACCUGCG	1063	36-54	CGCAGGUAAAAGCAGAACC	1234	36-54
AD-953626.1	UUUUACCUGCGGCCCAGAG	1064	44-62	CUCUGGGCCGCAGGUAAAA	1235	44-62
AD-953633.1	UGCGGCCCAGAGCCCAU	1065	51-69	AAUGGGGCUCUGGGCCGCA	1236	51-69
AD-953641.1	AGAGCCCAUUCAUUGCCC	1066	59-77	GGGCAAUGAUGGGGCUCU	1237	59-77
AD-953649.1	AUUCAUUGCCCCGGUGCUG	1067	67-85	CAGCACCGGGGCAAUGAAU	1238	67-85
AD-953657.1	CCCCGGUGCUGAGCGGCGC	1068	75-93	GCGCCGCUCAGCACCGGGG	1239	75-93

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8
AD-953665.1	CUGAGCGGGCCCGGAGUC	1069	83-101	GACUCGCGGGCCCGCUCAG	1240	83-101
AD-953673.1	CGCCGCGAGUCGGCCCGAG	1070	91-109	CUCGGGCGGACUCGCGGGCG	1241	91-109
AD-953587.1	CCGGGACGGGUCCAAGAUG	1071	5-23	CAUCUUGGACCCGUCCCGG	1242	5-23
AD-953595.1	GGUCCAAGAUGGACGGCCG	1072	13-31	CGGCCGUCCAUCUUGGACC	1243	13-31
AD-953603.1	AUGGACGGCCGCUCAGGUU	1073	21-39	AACCUGAGCGGCCGUCCAU	1244	21-39
AD-953611.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUU	1074	29-47	AAAAGCAGAACCUGAGCGG	1245	29-47
AD-953619.1	GUUCUGCUUUUACCGCGG	1075	37-55	CCGCAGGUAAAAGCAGAAC	1246	37-55
AD-953627.1	UUUACCGCGGCCAGAGC	1076	45-63	GCUCUGGGCCGCAGGUAAA	1247	45-63
AD-953634.1	GCGGCCAGAGCCCAUUC	1077	52-70	GAAUGGGGCUUGGGCCGC	1248	52-70
AD-953642.1	GAGCCCAUUCAUUGCCCC	1078	60-78	GGGGCAAUGAAUGGGGCUC	1249	60-78
AD-953650.1	UUCAUUGCCCCGGUGCUGA	1079	68-86	UCAGCACCGGGGCAAUGAA	1250	68-86
AD-953658.1	CCCGGUGCUGAGCGGGCC	1080	76-94	GGCGCCGCUCAGCACCGGG	1251	76-94
AD-953666.1	UGAGCGGGCCCGGAGUCG	1081	84-102	CGACUCGGGGCCCGCUCA	1252	84-102
AD-953674.1	GCCGCGAGUCGGCCGAGG	1082	92-110	CCUCGGGCCGACUCGCGGC	1253	92-110
AD-953588.1	CGGGACGGGUCCAAGAUGG	1083	6-24	CCAUCUUGGACCCGUCCCG	1254	6-24
AD-953596.1	GUCCAAGAUGGACGGCCGC	1084	14-32	GCGGCCGUCCAUCUUGGAC	1255	14-32
AD-953604.1	UGGACGGCCGCUCAGGUUC	1085	22-40	GAACCGAGCGGCCGUCCA	1256	22-40
AD-953612.1	CGCUCAGGUUCUGCUUUUA	1086	30-48	UAAAAGCAGAACCUGAGCG	1257	30-48
AD-953620.1	UUCUGCUUUUACCGCGGC	1087	38-56	GCCGCAGGUAAAAGCAGAA	1258	38-56
AD-953628.1	UUACCGCGGCCAGAGCC	1088	46-64	GGCUCUGGGCCGCAGGUAA	1259	46-64
AD-953635.1	CGGCCAGAGCCCAUUCA	1089	53-71	UGAAUGGGGCUUGGGCCG	1260	53-71
AD-953643.1	AGCCCAUUCAUUGCCCG	1090	61-79	CGGGCAAUGAAUGGGGCU	1261	61-79
AD-953651.1	UCAUUGCCCCGGUGCUGAG	1091	69-87	CUCAGCACCGGGCAAUGA	1262	69-87
AD-953659.1	CCGGUGCUGAGCGGGCCG	1092	77-95	CGCGCCGCUCAGCACCGG	1263	77-95

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-953667.1	GAGCGGCGCCGCGAGUCGG	1093	85-103	CCGACUCGCGGCGCCGCUC	1264	85-103
AD-953675.1	CCGCGAGUCGGCCCGAGGC	1094	93-111	GCCUCGGGCGGACUCGCGG	1265	93-111
AD-953589.1	GGGACGGGUCCAAGAUGGA	1095	7-25	UCCAUCUUGGACCCGUCCC	1266	7-25
AD-953597.1	UCCAAGAUGGACGGCCGCU	1096	15-33	AGCGGCCGUCCAUCUUGGA	1267	15-33
AD-953605.1	GGACGGCCGCUCAGGUUCU	1097	23-41	AGAACCUGAGCGCCGUCC	1268	23-41
AD-953613.1	GCUCAGGUUCUGCUUUUAC	1098	31-49	GUAAAAGCAGAACCUGAGC	1269	31-49
AD-953621.1	UCUGCUUUUACCGCGGCC	1099	39-57	GGCCGCAGGUAAAAGCAGA	1270	39-57
AD-953629.1	UACCUGCGGCCAGAGCCC	1100	47-65	GGCUCUGGGCCGCAGGUA	1271	47-65
AD-953636.1	GGCCAGAGCCCAUUCAU	1101	54-72	AUGAAUUGGGCUCUGGGCC	1272	54-72
AD-953644.1	GCCCAUUCAUUGCCCCGG	1102	62-80	CCGGGGCAUCAAUGGGGC	1273	62-80
AD-953652.1	CAUUGCCCCGGUGCUGAGC	1103	70-88	GCUCAGCACCGGGGCAAUG	1274	70-88
AD-953660.1	CGGUGCUGAGCGGCGCCGC	1104	78-96	GCGGCGCCGCUCAGCACCG	1275	78-96
AD-953676.1	CGCGAGUCGGCCCGAGGCC	1105	94-112	GGCUCGGGCGGACUCGCG	1276	94-112
AD-953590.1	GGACGGGUCCAAGAUGGAC	1106	8-26	GUCCAUCUUGGACCCGUCC	1277	8-26
AD-953598.1	CCAAGAUGGACGGCCGCUC	1107	16-34	GAGCGGCCGUCCAUCUUGG	1278	16-34
AD-953606.1	GACGGCCGCUCAGGUUCUG	1108	24-42	CAGAACCUGAGCGGCCGUC	1279	24-42
AD-953614.1	CUCAGGUUCUGCUUUUACC	1109	32-50	GGUAAAAGCAGAACCUGAG	1280	32-50
AD-953622.1	CUGCUUUUACCGCGGCC	1110	40-58	GGGCCGCAGGUAAAAGCAG	1281	40-58
AD-953637.1	GCCAGAGCCCAUUCAUU	1111	55-73	AAUGAAUGGGGCUCUGGGC	1282	55-73
AD-953645.1	CCCAUUCAUUGCCCCGGU	1112	63-81	ACCGGGCAUCAAUGGGG	1283	63-81
AD-953653.1	AUUGCCCCGGUGCUGAGCG	1113	71-89	CGCUCAGCACCGGGGCAAU	1284	71-89
AD-953661.1	GGUGCUGAGCGGCGCCGCG	1114	79-97	CGCGGCGCCGCUCAGCACC	1285	79-97
AD-953677.1	GCGAGUCGGCCCGAGGCCU	1115	95-113	AGGCCUCGGGCGGACUCGC	1286	95-113
AD-953685.1	GCCCGAGGCCUCCGGGGAC	1116	103-121	GUCCCCGAGGCCUCGGGC	1287	103-121

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-953693.1	CCUCCGGGGACUGCCGUGC	1117	111-129	GCACGGCAGUCCCCGGAGG	1288	111-129
AD-953701.1	GACUGCCGUGCCGGGCGGG	1118	119-137	CCCGCCCGGCACGGCAGUC	1289	119-137
AD-953709.1	UGCCGGGCGGGAGACCGCC	1119	127-145	GGCGGUCUCCGCCCGGCA	1290	127-145
AD-953717.1	GGGAGACCGCCAUGGCGAC	1120	135-153	GUCGCCAUGGGGUCUCCC	1291	135-153
AD-953724.1	CGCCAUGGCGACCCUGGAA	1121	142-160	UUCCAGGGUCGCCAUGGCG	1292	142-160
AD-953732.1	CGACCCUGGAAAAGCUGAU	1122	150-168	AUCAGCUUUUCCAGGGUCG	1293	150-168
AD-953702.1	ACUGCCGUGCCGGGCGGGA	1123	120-138	UCCCGCCCGGCACGGCAGU	1294	120-138
AD-953710.1	GCCGGGCGGGAGACCGCCA	1124	128-146	UGGCGGUCUCCGCCCGGC	1295	128-146
AD-953718.1	GGAGACCGCCAUGGCGACC	1125	136-154	GGUCGCCAUGGGGUCUCC	1296	136-154
AD-953733.1	GACCCUGGAAAAGCUGAUG	1126	151-169	CAUCAGCUUUUCCAGGGUC	1297	151-169
AD-953741.1	AAAAGCUGAUGAAGGCCUU	1127	159-177	AAGGCCUUCAUCAGCUUUU	1298	159-177
AD-953749.1	AUGAAGGCCUUCGAGUCCC	1128	167-185	GGGACUCGAAGGCCUUCAU	1299	167-185
AD-953757.1	CUUCGAGUCCUCAAGUCC	1129	175-193	GGACUUGAGGGACUCGAAG	1300	175-193
AD-953679.1	GAGUCGGCCCGAGGCCUCC	1130	97-115	GGAGGCCUCGGGCCGACUC	1301	97-115
AD-953687.1	CCGAGGCCUCCGGGGACUG	1131	105-123	CAGUCCCCGGAGGCCUCGG	1302	105-123
AD-953695.1	UCCGGGGACUGCCGUGCCG	1132	113-131	CGGCACGGCAGUCCCCGGA	1303	113-131
AD-953703.1	CUGCCGUGCCGGGCGGGAG	1133	121-139	CUCCCGCCCGGCACGGCAG	1304	121-139
AD-953711.1	CCGGGCGGGAGACCGCCAU	1134	129-147	AUGGCGGUCUCCGCCCGG	1305	129-147
AD-953719.1	GAGACCGCCAUGGCGACCC	1135	137-155	GGGUCGCCAUGGGGUCUC	1306	137-155
AD-953726.1	CCAUGGCGACCCUGGAAAA	1136	144-162	UUUUCCAGGGUCGCCAUGG	1307	144-162
AD-953734.1	ACCCUGGAAAAGCUGAUGA	1137	152-170	UCAUCAGCUUUUCCAGGGU	1308	152-170
AD-953742.1	AAAGCUGAUGAAGGCCUUC	1138	160-178	GAAGGCCUUCACAGCUUU	1309	160-178
AD-953750.1	UGAAGGCCUUCGAGUCCCU	1139	168-186	AGGGACUCGAAGGCCUUCA	1310	168-186
AD-953758.1	UUCGAGUCCUCAAGUCCU	1140	176-194	AGGACUUGAGGGACUCGAA	1311	176-194

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-953680.1	AGUCGGCCCCGAGGCCUCCG	1141	98-116	CGGAGGCCUCGGGCCGACU	1312	98-116
AD-953688.1	CGAGGCCUCCGGGGACUGC	1142	106-124	GCAGUCCCCGGAGGCCUCG	1313	106-124
AD-953696.1	CCGGGGACUGCCGUGCCGG	1143	114-132	CCGGCACGGCAGUCCCCGG	1314	114-132
AD-953704.1	UGCCGUGCCGGGCGGGAGA	1144	122-140	UCUCCCCGCCGGCACGGCA	1315	122-140
AD-953712.1	CGGGCGGGAGACCGCCAUG	1145	130-148	CAUGGCGGUCUCCCGCCCG	1316	130-148
AD-953720.1	AGACCGCCAUGGCGACCCU	1146	138-156	AGGGUCGCCAUGGCGGUCU	1317	138-156
AD-953727.1	CAUGGCGACCCUGGAAAAG	1147	145-163	CUUUUCCAGGGUCGCCAUG	1318	145-163
AD-953735.1	CCCUGGAAAAGCUGAUGAA	1148	153-171	UUCAUCAGCUUUUCCAGGG	1319	153-171
AD-953743.1	AAGCUGAUGAAGGCCUUCG	1149	161-179	CGAAGGCCUUCAUCAGCUU	1320	161-179
AD-953751.1	GAAGGCCUUCGAGUCCUC	1150	169-187	GAGGGACUCGAAGGCCUUC	1321	169-187
AD-953759.1	UCGAGUCCCUCAAGUCCUU	1151	177-195	AAGGACUUGAGGGACUCGA	1322	177-195
AD-953681.1	GUCGGCCCCGAGGCCUCCGG	1152	99-117	CCGGAGGCCUCGGGCCGAC	1323	99-117
AD-953689.1	GAGGCCUCCGGGACUGCC	1153	107-125	GGCAGUCCCCGGAGGCCUC	1324	107-125
AD-953697.1	CGGGGACUGCCGUGCCGGG	1154	115-133	CCCGGCACGGCAGUCCCCG	1325	115-133
AD-953705.1	GCCGUGCCGGGCGGGAGAC	1155	123-141	GUCUCCCCGCCGGCACGGC	1326	123-141
AD-953713.1	GGGCGGGAGACCGCCAUGG	1156	131-149	CCAUGGCGGUCUCCCGCCC	1327	131-149
AD-953721.1	GACCGCCAUGGCGACCCUG	1157	139-157	CAGGGUCGCCAUGGCGGUC	1328	139-157
AD-953728.1	AUGGCGACCCUGGAAAAGC	1158	146-164	GCUUUUCCAGGGUCGCCAU	1329	146-164
AD-953736.1	CCUGGAAAAGCUGAUGAAG	1159	154-172	CUUCAUCAGCUUUUCCAGG	1330	154-172
AD-953744.1	AGCUGAUGAAGGCCUUCGA	1160	162-180	UCGAAGGCCUUCAUCAGCU	1331	162-180
AD-953752.1	AAGGCCUUCGAGUCCCUCA	1161	170-188	UGAGGGACUCGAAGGCCUU	1332	170-188
AD-953760.1	CGAGUCCCUCAAGUCCUUC	1162	178-196	GAAGGACUUGAGGGACUCG	1333	178-196
AD-953682.1	UCGGCCCCGAGGCCUCCGGG	1163	100-118	CCCGGAGGCCUCGGGCCGA	1334	100-118
AD-953690.1	AGGCCUCCGGGGACUGCCG	1164	108-126	CGGCAGUCCCCGGAGGCCU	1335	108-126



ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-953698.1	GGGGACUGCCGUGCCGGGC	1165	116-134	GCCCGGCACGGCAGUCCCC	1336	116-134
AD-953706.1	CCGUGCCGGGCGGGAGACC	1166	124-142	GGUCUCCCCGCCCGGCACGG	1337	124-142
AD-953714.1	GGCGGGAGACCGCCAUGGC	1167	132-150	GCCAUGGCGGUCUCCCGCC	1338	132-150
AD-953722.1	ACCGCCAUGGCGACCCUGG	1168	140-158	CCAGGGUCGCCAUGGCGGU	1339	140-158
AD-953729.1	UGGCGACCCUGGAAAAGCU	1169	147-165	AGCUUUUCCAGGGUCGCCA	1340	147-165
AD-953737.1	CUGGAAAAGCUGAUGAAGG	1170	155-173	CCUUCAUCAGCUUUUCCAG	1341	155-173
AD-953745.1	GCUGAUGAAGGCCUUCGAG	1171	163-181	CUCGAAGGCCUUCAUCAGC	1342	163-181
AD-953753.1	AGGCCUUCGAGUCCCUCAA	1172	171-189	UUGAGGGACUCGAAGGCCU	1343	171-189
AD-953761.1	GAGUCCCUCAAGUCCUUC	1173	179-197	GGAAGGACUUGAGGGACUC	1344	179-197
AD-953683.1	CGGCCCGAGGCCUCCGGGG	1174	101-119	CCCCGGAGGCCUCGGGCCG	1345	101-119
AD-953691.1	GGCCUCCGGGGACUGCCGU	1175	109-127	ACGGCAGUCCCCGGAGGCC	1346	109-127
AD-953699.1	GGGACUGCCGUGCCGGGCG	1176	117-135	CGCCCGGCACGGCAGUCCC	1347	117-135
AD-953707.1	CGUGCCGGGCGGGAGACCG	1177	125-143	CGGUCUCCCCGCCCGGCACG	1348	125-143
AD-953715.1	GCGGGAGACCGCCAUGGCG	1178	133-151	CGCCAUGGCGGUCUCCCGC	1349	133-151
AD-953723.1	CCGCCAUGGCGACCCUGGA	1179	141-159	UCCAGGGUCGCCAUGGCGG	1350	141-159
AD-953730.1	GGCGACCCUGGAAAAGCUG	1180	148-166	CAGCUUUUCCAGGGUCGCC	1351	148-166
AD-953738.1	UGGAAAAGCUGAUGAAGGC	1181	156-174	GCCUUCAUCAGCUUUUCCA	1352	156-174
AD-953746.1	CUGAUGAAGGCCUUCGAGU	1182	164-182	ACUCGAAGGCCUUCAUCAG	1353	164-182
AD-953754.1	GGCCUUCGAGUCCCUAAG	1183	172-190	CUUGAGGGACUCGAAGGCC	1354	172-190
AD-953762.1	AGUCCCUCAAGUCCUCCA	1184	180-198	UGGAAGGACUUGAGGGACU	1355	180-198
AD-953684.1	GGCCCCGAGGCCUCCGGGGA	1185	102-120	UCCCCGGAGGCCUCGGGCC	1356	102-120
AD-953692.1	GCCUCCGGGGACUGCCGUG	1186	110-128	CACGGCAGUCCCCGGAGGC	1357	110-128
AD-953700.1	GGACUGCCGUGCCGGGCGG	1187	118-136	CCGCCCGGCACGGCAGUCC	1358	118-136
AD-953708.1	GUGCCGGGCGGGAGACCGC	1188	126-144	GCGGUCUCCCCGCCCGGCAC	1359	126-144

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-953716.1	CGGGAGACCGCCAUUGGCGA	1189	134-152	UCGCCAUGGCGGUCUCCCG	1360	134-152
AD-953731.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGA	1190	149-167	UCAGCUUUUCCAGGGUCGC	1361	149-167
AD-953739.1	GGAAAAGCUGAUGAAGGCC	1191	157-175	GGCCUUCaucagCUUUUCC	1362	157-175
AD-953747.1	UGAUGAAGGCCUUCGAGUC	1192	165-183	GACUCGAAGGCCUUCAUCA	1363	165-183
AD-953755.1	GCCUUCGAGUCCCUCAAGU	1193	173-191	ACUUGAGGGACUCGAAGGC	1364	173-191

Таблица 6. Модифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-953583.1	GCUGCCGGGACGGGUCCAAdTdT	1365	UUGGACCCGUCGCCGAGCdTdT	1536	GCUGCCGGGACGGGUCCAA	1023
AD-953591.1	GACGGGUCCAAGAUUGGACGdTdT	1366	CGUCCAUCUUGGACCCGUCdTdT	1537	GACGGGUCCAAGAUGGACG	1024
AD-953599.1	CAAGAUGGACGGCCGCUCAdTdT	1367	UGAGCGGCCGUCCAUCUUGdTdT	1538	CAAGAUGGACGGCCGCUCA	1025
AD-953607.1	ACGGCCGCUCAGGUUCUGCdTdT	1368	GCAGAACCUGAGCGGCCGUdTdT	1539	ACGGCCGCUCAGGUUCUGC	1026
AD-953615.1	UCAGGUUCUGCUUUUACCUdTdT	1369	AGGUAAAAGCAGAACCUGAdTdT	1540	UCAGGUUCUGCUUUUACCU	1027
AD-953623.1	UGCUIUUUACCUUGCGGCCAdTdT	1370	UGGGCCGCAGGUAAAAGCdTdT	1541	UGCUIUUUACCUUGCGGCCA	1028
AD-953630.1	ACCUGCGGCCCAGAGCCCCdTdT	1371	GGGGCUCUGGGCCGAGGUdTdT	1542	ACCUGCGGCCCAGAGCCCC	1029
AD-953638.1	CCCAGAGCCCCAUUCAUUGdTdT	1372	CAAUGAAUGGGGUCUCUGGdTdT	1543	CCCAGAGCCCCAUUCAUUG	1030
AD-953646.1	CCCAUUCAUUGCCCCGGUGdTdT	1373	CACCGGGGCAAUGAAUGGGdTdT	1544	CCCAUUCAUUGCCCCGGUG	1031
AD-953654.1	UUGCCCCGGUGCUGAGCGGdTdT	1374	CCGCUCAGCACGGGGCAAdTdT	1545	UUGCCCCGGUGCUGAGCGG	1032
AD-953662.1	GUGCUGAGCGGCCCGCGAdTdT	1375	UCGCGGCCCGCCUCAGCACdTdT	1546	GUGCUGAGCGGCCCGCGA	1033
AD-953670.1	CGGCGCCGAGUCGGCCdTdT	1376	GGCCGACUCGGCGCCGdTdT	1547	CGGCGCCGAGUCGGCCC	1034
AD-953584.1	CUGCCGGGACGGGUCCAAGdTdT	1377	CUUGGACCCGUCGCCGAGdTdT	1548	CUGCCGGGACGGGUCCAAG	1035
AD-953592.1	ACGGGUCCAAGAUGGACGGdTdT	1378	CCGUCCAUCUUGGACCCGUdTdT	1549	ACGGGUCCAAGAUGGACGG	1036
AD-953600.1	AAGAUGGACGGCCGCUCAGdTdT	1379	CUGAGCGGCCGUCCAUCUdTdT	1550	AAGAUGGACGGCCGCUCAG	1037
AD-953608.1	CGGCCGCUCAGGUUCUGCUdTdT	1380	AGCAGAACCUGAGCGGCCGdTdT	1551	CGGCCGCUCAGGUUCUGCU	1038
AD-953616.1	CAGGUUCUGCUUUUACCUgTdTdT	1381	CAGGUAAAAGCAGAACCUGdTdT	1552	CAGGUUCUGCUUUUACCUg	1039

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-953624.1	GCUUUUACCUGCGGCCAGdTdT	1382	CUGGGCCGCAAGUAAAAGcTdT	1553	GCUUUUACCUGCGGCCAG	1040
AD-953631.1	CCUGCGGCCAGAGCCCCAdTdT	1383	UGGGGUCUCUGGGCCGAGGdTdT	1554	CCUGCGGCCAGAGCCCCA	1041
AD-953639.1	CCAGAGCCCCAUUCAUUGCdTdT	1384	GCAAUGAAUGGGGUCUGGdTdT	1555	CCAGAGCCCCAUUCAUUGC	1042
AD-953647.1	CCAUUCAUUGCCCCGGUGCdTdT	1385	GCACCGGGCAAUGAUGGdTdT	1556	CCAUUCAUUGCCCCGGUGC	1043
AD-953655.1	UGCCCCGGUGCUGAGCGGcTdT	1386	GCCGCUCAGCACCGGGCAdTdT	1557	UGCCCCGGUGCUGAGCGGC	1044
AD-953663.1	UGCUGAGCGGCGCCGAGdTdT	1387	CUCGCGGCGCCGUCAGCdTdT	1558	UGCUGAGCGGCGCCGAG	1045
AD-953671.1	GGCGCCGAGUCGGCCCCdTdT	1388	CGGGCCGACUCGCGGCGCdTdT	1559	GGCGCCGAGUCGGCCCCG	1046
AD-953585.1	UGCCGGGACGGGUCCAAGdTdT	1389	UCUUGGACCCGUCCGGCAdTdT	1560	UGCCGGGACGGGUCCAAGA	1047
AD-953593.1	CGGGUCCAAGAUGGACGGCdTdT	1390	GCCGUCCAUCUUGGACCCdTdT	1561	CGGGUCCAAGAUGGACGGC	1048
AD-953601.1	AGAUGGACGGCCGUCAGGdTdT	1391	CCUGAGCGCCGUCCAUCdTdT	1562	AGAUGGACGGCCGUCAGG	1049
AD-953609.1	GGCCGCUCAGGUUCUGCUdTdT	1392	AAGCAGAACCUGAGCGGCCdTdT	1563	GGCCGCUCAGGUUCUGCUU	1050
AD-953617.1	AGGUUCUGCUUUACCUGCdTdT	1393	GCAGUAAAAGCAGAACCdTdT	1564	AGGUUCUGCUUUACCUGC	1051
AD-953625.1	CUUUUACCUGCGGCCAGdTdT	1394	UCUGGGCCGAGUAAAAGdTdT	1565	CUUUUACCUGCGGCCAGA	1052
AD-953632.1	CUGCGGCCAGAGCCCCAUdTdT	1395	AUGGGGUCUCUGGGCCGAGdTdT	1566	CUGCGGCCAGAGCCCCAU	1053
AD-953640.1	CAGAGCCCCAUUCAUUGCCdTdT	1396	GGCAUGAAUGGGGUCUCGdTdT	1567	CAGAGCCCCAUUCAUUGCC	1054
AD-953648.1	CAUUCAUUGCCCCGGUGCUdTdT	1397	AGCACCGGGCAAUGAUGdTdT	1568	CAUUCAUUGCCCCGGUGCU	1055
AD-953656.1	GCCCCGGUGCUGAGCGGcTdT	1398	CGCCGCUCAGCACCGGGCAdTdT	1569	GCCCCGGUGCUGAGCGGCG	1056
AD-953664.1	GCUGAGCGGCGCCGAGUdTdT	1399	ACUCGCGGCGCCGUCAGCdTdT	1570	GCUGAGCGGCGCCGAGU	1057
AD-953672.1	GCGCCGAGUCGGCCGAdTdT	1400	UCGGGCCGACUCGCGGCGCdTdT	1571	GCGCCGAGUCGGCCCGA	1058
AD-953586.1	GCCGGGACGGGUCCAAGAUdTdT	1401	AUCUUGGACCCGUCCGGCdTdT	1572	GCCGGGACGGGUCCAAGAU	1059
AD-953594.1	GGGUCCAAGAUGGACGGCCdTdT	1402	GGCCGUCCAUCUUGGACCCdTdT	1573	GGGUCCAAGAUGGACGGCC	1060
AD-953602.1	GAUGGACGGCCGUCAGGUdTdT	1403	ACCUGAGCGCCGUCCAUCdTdT	1574	GAUGGACGGCCGUCAGGU	1061
AD-953610.1	GCCGCUCAGGUUCUGCUUdTdT	1404	AAAGCAGAACCUGAGCGGcTdT	1575	GCCGCUCAGGUUCUGCUUU	1062
AD-953618.1	GGUUCUGCUUUACCUGGdTdT	1405	CGCAGUAAAAGCAGAACCdTdT	1576	GGUUCUGCUUUACCUGCG	1063
AD-953626.1	UUUUACCUGCGGCCAGAdTdT	1406	CUCUGGGCCGAGUAAAAdTdT	1577	UUUUACCUGCGGCCAGAG	1064
AD-953633.1	UGCGGCCAGAGCCCCAUdTdT	1407	AAUGGGGUCUCUGGGCCGAdTdT	1578	UGCGGCCAGAGCCCCAUU	1065
AD-953641.1	AGAGCCCCAUUCAUUGCCdTdT	1408	GGGCAAUGAAUGGGGUCUdTdT	1579	AGAGCCCCAUUCAUUGCCC	1066
AD-953649.1	AUUCAUUGCCCCGGUGCUGdTdT	1409	CAGCACCGGGCAAUGAUGdTdT	1580	AUUCAUUGCCCCGGUGCUG	1067

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-953657.1	CCCCGGUGCUGAGCGGGCGCdTdT	1410	GCGCCGCUCAGCACCGGGGdTdT	1581	CCCCGGUGCUGAGCGGGCGC	1068
AD-953665.1	CUGAGCGGGCGCCGCGAGUCdTdT	1411	GACUCGCGGGCGCCGUCAGdTdT	1582	CUGAGCGGGCGCCGCGAGUC	1069
AD-953673.1	CGCCGCGAGUCGGCCCCGAGdTdT	1412	CUCGGGCCGACUCGCGGGdTdT	1583	CGCCGCGAGUCGGCCCCGAG	1070
AD-953587.1	CCGGGACGGGUCCAAGAUGdTdT	1413	CAUCUUGGACCCGUCCCdTdT	1584	CCGGGACGGGUCCAAGAUG	1071
AD-953595.1	GGUCCAAGAUGGACGGCCGdTdT	1414	CGGCCGUCCAUCUUGGACdTdT	1585	GGUCCAAGAUGGACGGCCG	1072
AD-953603.1	AUGGACGGCCGUCAGGUUdTdT	1415	AACCUGAGCGGCCGUCCAUDdTdT	1586	AUGGACGGCCGUCAGGUU	1073
AD-953611.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUdTdT	1416	AAAAGCAGAACCUGAGCGGdTdT	1587	CCGCUCAGGUUCUGCUUUU	1074
AD-953619.1	GUUCUGCUUUUACCUGCGGdTdT	1417	CCGCAGGUAAAAGCAGAAdTdT	1588	GUUCUGCUUUUACCUGCGG	1075
AD-953627.1	UUUACCUGCGGGCCAGAGCdTdT	1418	GCUCUGGGCCGCGAGUAAAdTdT	1589	UUUACCUGCGGGCCAGAGC	1076
AD-953634.1	GCGGCCAGAGCCCAUUCdTdT	1419	GAAUGGGGCUUGGGCCGdTdT	1590	GCGGCCAGAGCCCAUUC	1077
AD-953642.1	GAGCCCAUUCAUUGCCCCdTdT	1420	GGGGCAAUGAAUGGGGCUdTdT	1591	GAGCCCAUUCAUUGCCCC	1078
AD-953650.1	UUCAUUGCCCCGGUGCUGAdTdT	1421	UCAGCACCGGGGCAAUGAdTdT	1592	UUCAUUGCCCCGGUGCUGA	1079
AD-953658.1	CCCGGUGCUGAGCGGCGCdTdT	1422	GGCGCCGCUCAGCACCGGGdTdT	1593	CCCGGUGCUGAGCGGCGCC	1080
AD-953666.1	UGAGCGGGCGCCGCGAGUCdTdT	1423	CGACUCGCGGGCGCCGUCAdTdT	1594	UGAGCGGGCGCCGCGAGUCG	1081
AD-953674.1	GCCGCGAGUCGGCCGAGGdTdT	1424	CCUCGGGCCGACUCGCGGdTdT	1595	GCCGCGAGUCGGCCGAGG	1082
AD-953588.1	CGGGACGGGUCCAAGAUGGdTdT	1425	CCAUCUUGGACCCGUCCCdTdT	1596	CGGGACGGGUCCAAGAUGG	1083
AD-953596.1	GUCCAAGAUGGACGGCCGdTdT	1426	GCGGCCGUCCAUCUUGGACdTdT	1597	GUCCAAGAUGGACGGCCG	1084
AD-953604.1	UGGACGGCCGUCAGGUUCdTdT	1427	GAACCUGAGCGGCGGUCCAdTdT	1598	UGGACGGCCGUCAGGUUC	1085
AD-953612.1	CGCUCAGGUUCUGCUUUUAdTdT	1428	UAAAAGCAGAACCUGAGCGdTdT	1599	CGCUCAGGUUCUGCUUUUA	1086
AD-953620.1	UUCUGCUUUUACCUGCGGdTdT	1429	GCCGCAGGUAAAAGCAGAAdTdT	1600	UUCUGCUUUUACCUGCGG	1087
AD-953628.1	UUACCUGCGGGCCAGAGCCdTdT	1430	GGCUCUGGGCCGCGAGUAAAdTdT	1601	UUACCUGCGGGCCAGAGCC	1088
AD-953635.1	CGGCCAGAGCCCAUUCAdTdT	1431	UGAAUGGGGCUUGGGCCGdTdT	1602	CGGCCAGAGCCCAUUCA	1089
AD-953643.1	AGCCCAUUCAUUGCCCCGdTdT	1432	CGGGCAAUGAUGGGGCUdTdT	1603	AGCCCAUUCAUUGCCCCG	1090
AD-953651.1	UCAUUGCCCCGGUGCUGAdTdT	1433	CUCAGCACCGGGCAAUGAdTdT	1604	UCAUUGCCCCGGUGCUGAG	1091
AD-953659.1	CCGGUGCUGAGCGGCGCCdTdT	1434	CGGCCCGUCAGCACCGGdTdT	1605	CCGGUGCUGAGCGGCGCCG	1092
AD-953667.1	GAGCGGCGCCGCGAGUCGdTdT	1435	CCGACUCGCGGCGCCGUCdTdT	1606	GAGCGGCGCCGCGAGUCGG	1093
AD-953675.1	CCGCGAGUCGGCCGAGGCdTdT	1436	GCCUCGGGCCGACUCGCGGdTdT	1607	CCGCGAGUCGGCCGAGGC	1094
AD-953589.1	GGGACGGGUCCAAGAUGGAdTdT	1437	UCCAUCUUGGACCCGUCCCdTdT	1608	GGGACGGGUCCAAGAUGGA	1095

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-953597.1	UCCAAGAUGGACGGCCGCUdTdT	1438	AGCGGCCGUCCAUCUUGGAdTdT	1609	UCCAAGAUGGACGGCCGCU	1096
AD-953605.1	GGACGGCCGCUCAGGUUCUdTdT	1439	AGAACCUGAGCGCCGUCdTdT	1610	GGACGGCCGCUCAGGUUCU	1097
AD-953613.1	GCUCAGGUUCUGCUUUUACdTdT	1440	GUAAAAGCAGAACCUGAGCdTdT	1611	GCUCAGGUUCUGCUUUUAC	1098
AD-953621.1	UCUGCUUUUACCUGCGGCCdTdT	1441	GGCCGCAGGUAAAAGCAGAdTdT	1612	UCUGCUUUUACCUGCGGCC	1099
AD-953629.1	UACCUGCGGCCAGAGCCdTdT	1442	GGCUCUGGGCCGAGGUAdTdT	1613	UACCUGCGGCCAGAGCCC	1100
AD-953636.1	GGCCAGAGCCCAUUCAUdTdT	1443	AUGAAUGGGGCUUGGGCCdTdT	1614	GGCCAGAGCCCAUUCAU	1101
AD-953644.1	GCCCAUUCAUUGCCCCGGdTdT	1444	CCGGGGCAAUGAAUGGGGdTdT	1615	GCCCAUUCAUUGCCCCGG	1102
AD-953652.1	CAUUGCCCCGGUGCUGAGCdTdT	1445	GCUCAGCACCGGGCAAUGdTdT	1616	CAUUGCCCCGGUGCUGAGC	1103
AD-953660.1	CGGUGCUGAGCGGCCCGCdTdT	1446	GCGGCGCCGCUCAGCACCGdTdT	1617	CGGUGCUGAGCGGCCCGC	1104
AD-953676.1	CGCGAGUCGGCCGAGGCCdTdT	1447	GGCCUCGGGCCGACUCGCGdTdT	1618	CGCGAGUCGGCCGAGGCC	1105
AD-953590.1	GGACGGGUCCAAGAUGGACdTdT	1448	GUCCAUCUUGGACCCGUCdTdT	1619	GGACGGGUCCAAGAUGGAC	1106
AD-953598.1	CCAAGAUGGACGGCCGUCdTdT	1449	GAGCGGCCGUCCAUCUUGdTdT	1620	CCAAGAUGGACGGCCGUC	1107
AD-953606.1	GACGGCCGCUCAGGUUCUGdTdT	1450	CAGAACCUGAGCGCCGUCdTdT	1621	GACGGCCGCUCAGGUUCUG	1108
AD-953614.1	CUCAGGUUCUGCUUUUACdTdT	1451	GGUAAAAGCAGAACCUGAGdTdT	1622	CUCAGGUUCUGCUUUUACC	1109
AD-953622.1	CUGCUUUUACCUGCGGCCdTdT	1452	GGCCCGCAGGUAAAAGCAGdTdT	1623	CUGCUUUUACCUGCGGCC	1110
AD-953637.1	GCCCAGAGCCCAUUCAUdTdT	1453	AAUGAAUGGGGCUUGGGCdTdT	1624	GCCCAGAGCCCAUUCAU	1111
AD-953645.1	CCCAUUCAUUGCCCCGGUdTdT	1454	ACCGGGCAAUGAAUGGGdTdT	1625	CCCAUUCAUUGCCCCGGU	1112
AD-953653.1	AUUGCCCCGGUGCUGAGCGdTdT	1455	CGCUCAGCACCGGGCAAUdTdT	1626	AUUGCCCCGGUGCUGAGCG	1113
AD-953661.1	GGUGCUGAGCGGCCCGCdTdT	1456	CGCGGCGCCGCUCAGCACdTdT	1627	GGUGCUGAGCGGCCCGC	1114
AD-953677.1	GCGAGUCGGCCGAGGCCUdTdT	1457	AGCCUCGGGCGACUCGdTdT	1628	GCGAGUCGGCCGAGGCCU	1115
AD-953685.1	GCCCGAGGCCUCCGGGGACdTdT	1458	GUCCCCGGAGGCCUCGGGdTdT	1629	GCCCGAGGCCUCCGGGGAC	1116
AD-953693.1	CCUCCGGGGACUGCCGUGCdTdT	1459	GCACGGCAGUCCCCGGAGdTdT	1630	CCUCCGGGGACUGCCGUGC	1117
AD-953701.1	GACUGCCGUGCCGGGCGGGdTdT	1460	CCCGCCCGGCACGGCAGUcdTdT	1631	GACUGCCGUGCCGGGCGGG	1118
AD-953709.1	UGCCGGGCGGGAGACCGCCdTdT	1461	GGCGGUCUCCCGCCGGCAdTdT	1632	UGCCGGGCGGGAGACCGCC	1119
AD-953717.1	GGGAGACCGCAUGGCGACdTdT	1462	GUCGCCAUGGCGGUCUCCdTdT	1633	GGGAGACCGCAUGGCGAC	1120
AD-953724.1	CGCCAUGGCGACCCUGGAAdTdT	1463	UUCCAGGGUCGCCAUGGCGdTdT	1634	CGCCAUGGCGACCCUGGAA	1121
AD-953732.1	CGACCCUGGAAAAGCUGAUdTdT	1464	AUCAGCUUUUCCAGGGUCGdTdT	1635	CGACCCUGGAAAAGCUGAU	1122
AD-953702.1	ACUGCCGUGCCGGGCGGGAdTdT	1465	UCCCGCCCGGCACGGCAGUdTdT	1636	ACUGCCGUGCCGGGCGGGA	1123

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-953710.1	GCCGGGCGGGAGACCGCCAdTdT	1466	UGGCGGUCUCCGCCCCGGCdTdT	1637	GCCGGGCGGGAGACCGCCA	1124
AD-953718.1	GGAGACCGCCAUAGGCGACcdTdT	1467	GGUCGCCAUAGGCGGUCUCCdTdT	1638	GGAGACCGCCAUAGGCGACC	1125
AD-953733.1	GACCCUGGAAAAGCUGAUGdTdT	1468	CAUCAGCUUUUCCAGGGUCdTdT	1639	GACCCUGGAAAAGCUGAUG	1126
AD-953741.1	AAAAGCUGAUGAAGGCCUudTdT	1469	AAGGCCUUCaucagCUUUudTdT	1640	AAAAGCUGAUGAAGGCCUU	1127
AD-953749.1	AUGAAGGCCUUCGAGUCCcdTdT	1470	GGGACUCGAAGGCCUUCAdTdT	1641	AUGAAGGCCUUCGAGUCCC	1128
AD-953757.1	CUUCGAGUCCCUCAAGUCCdTdT	1471	GGACUUGAGGGACUCGAAGdTdT	1642	CUUCGAGUCCCUCAAGUCC	1129
AD-953679.1	GAGUCGGCCCCGAGGCCUCCdTdT	1472	GGAGGCCUCGGGCCGACUCdTdT	1643	GAGUCGGCCCCGAGGCCUCC	1130
AD-953687.1	CCGAGGCCUCGGGGACUGdTdT	1473	CAGUCCCCGGAGGCCUCGGdTdT	1644	CCGAGGCCUCGGGGACUG	1131
AD-953695.1	UCCGGGGACUGCCGUGCCGdTdT	1474	CGGCACGGCAGUCCCCGGAdTdT	1645	UCCGGGGACUGCCGUGCCG	1132
AD-953703.1	CUGCCGUGCCGGGCGGGAGdTdT	1475	CUCCCGCCGGCACGGCAGdTdT	1646	CUGCCGUGCCGGGCGGGAG	1133
AD-953711.1	CCGGGCGGGAGACCGCCAudTdT	1476	AUGGCGGUCUCCGCCCCGGdTdT	1647	CCGGGCGGGAGACCGCAU	1134
AD-953719.1	GAGACCGCCAUGGCGACCCdTdT	1477	GGGUCGCCAUAGGCGGUCUcdTdT	1648	GAGACCGCCAUGGCGACCC	1135
AD-953726.1	CCAUGGCGACCCUGGAAAAdTdT	1478	UUUUCAGGGUCGCCAUGGdTdT	1649	CCAUGGCGACCCUGGAAAA	1136
AD-953734.1	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAdTdT	1479	UCAUCAGCUUUUCCAGGGUdTdT	1650	ACCCUGGAAAAGCUGAUGA	1137
AD-953742.1	AAAGCUGAUGAAGGCCUUCdTdT	1480	GAAGCCUUCaucagCUUUdTdT	1651	AAAGCUGAUGAAGGCCUUC	1138
AD-953750.1	UGAAGGCCUUCGAGUCCCUdTdT	1481	AGGGACUCGAAGGCCUUCAdTdT	1652	UGAAGGCCUUCGAGUCCCU	1139
AD-953758.1	UUCGAGUCCCUCAAGUCCUdTdT	1482	AGGACUUGAGGGACUCGAAdTdT	1653	UUCGAGUCCCUCAAGUCCU	1140
AD-953680.1	AGUCGGCCCCGAGCCUCCGdTdT	1483	CGGAGGCCUCGGGCCGACUdTdT	1654	AGUCGGCCCCGAGGCCUCCG	1141
AD-953688.1	CGAGGCCUCCGGGGACUGCdTdT	1484	GCAGUCCCCGGAGGCCUCGdTdT	1655	CGAGGCCUCCGGGGACUGC	1142
AD-953696.1	CCGGGGACUGCCGUGCCGGdTdT	1485	CCGGCACGGCAGUCCCCGGdTdT	1656	CCGGGGACUGCCGUGCCGG	1143
AD-953704.1	UGCCGUGCCGGGCGGGAGAdTdT	1486	UCUCCCGCCCGGCACGGCAdTdT	1657	UGCCGUGCCGGGCGGGAGA	1144
AD-953712.1	CGGGCGGGAGACCGCAUGdTdT	1487	CAUGGCGGUCUCCGCCCCGdTdT	1658	CGGGCGGGAGACCGCCAUG	1145
AD-953720.1	AGACCGCCAUGGCGACCCUdTdT	1488	AGGGUCGCCAUAGGCGGUCUdTdT	1659	AGACCGCCAUGGCGACCCU	1146
AD-953727.1	CAUGGCGACCCUGGAAAAGdTdT	1489	CUUUUCCAGGGUCGCCAUUGdTdT	1660	CAUGGCGACCCUGGAAAAG	1147
AD-953735.1	CCCUUGGAAAAGCUGAUGAAAdTdT	1490	UUCAUCAGCUUUUCCAGGGdTdT	1661	CCCUUGGAAAAGCUGAUGAA	1148
AD-953743.1	AAGCUGAUGAAGGCCUUCGdTdT	1491	CGAAGGCCUUCaucagCUUdTdT	1662	AAGCUGAUGAAGGCCUUCG	1149
AD-953751.1	GAAGGCCUUCGAGUCCCUcdTdT	1492	GAGGGACUCGAAGGCCUUCdTdT	1663	GAAGGCCUUCGAGUCCUC	1150
AD-953759.1	UCGAGUCCCUCAAGUCCUudTdT	1493	AAGGACUUGAGGGACUCGAdTdT	1664	UCGAGUCCCUCAAGUCCUU	1151

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-953681.1	GUCGGCCCCGAGGCCUCCGGdTdT	1494	CCGGAGGCCUCCGGCCGACdTdT	1665	GUCGGCCCCGAGGCCUCCGG	1152
AD-953689.1	GAGGCCUCCGGGGACUGCCdTdT	1495	GGCAGUCCCCGGAGGCCUCdTdT	1666	GAGGCCUCCGGGGACUGCC	1153
AD-953697.1	CGGGGACUGCCGUGCCGGdTdT	1496	CCCGGCACGGCAGUCCCCGdTdT	1667	CGGGGACUGCCGUGCCGGG	1154
AD-953705.1	GCCGUGCCGGGCGGGAGACdTdT	1497	GUCUCCCCGCCCGCACGGCdTdT	1668	GCCGUGCCGGGCGGGAGAC	1155
AD-953713.1	GGGCGGGAGACCGCCAUGGdTdT	1498	CCAUGGCGGUCUCCCCGCCdTdT	1669	GGGCGGGAGACCGCCAUGG	1156
AD-953721.1	GACCGCCAUGGCGACCCUGdTdT	1499	CAGGGUCGCCAUGGCGGUCdTdT	1670	GACCGCCAUGGCGACCCUG	1157
AD-953728.1	AUGGGGACCCUGGAAAAGCdTdT	1500	GCUUUUCCAGGGUCGCCAUdTdT	1671	AUGGGGACCCUGGAAAAGC	1158
AD-953736.1	CCUGGAAAAGCUGAUGAAGdTdT	1501	CUUCAUCAGCUUUUCCAGGdTdT	1672	CCUGGAAAAGCUGAUGAAG	1159
AD-953744.1	AGCUGAUGAAGGCCUUCGAdTdT	1502	UCGAAGGCCUUCaucagCuDtDt	1673	AGCUGAUGAAGGCCUUCGA	1160
AD-953752.1	AAGGCCUUCGAGUCCUCAdTdT	1503	UGAGGGACUCGAAGGCCUUDtDt	1674	AAGGCCUUCGAGUCCUCA	1161
AD-953760.1	CGAGUCCCUCAAGUCCUUCdTdT	1504	GAAGGACUUGAGGGACUCGdTdT	1675	CGAGUCCCUCAAGUCCUUC	1162
AD-953682.1	UCGGCCCCGAGGCCUCCGGdTdT	1505	CCCGGAGGCCUCCGGCCGAdTdT	1676	UCGGCCCCGAGGCCUCCGGG	1163
AD-953690.1	AGGCCUCCGGGACUGCCGdTdT	1506	CGGCAGUCCCGGAGGCCUdTdT	1677	AGGCCUCCGGGACUGCCG	1164
AD-953698.1	GGGACUGCCGUGCCGGGcdTdT	1507	GCCCCGCACGGCAGUCCcdTdT	1678	GGGACUGCCGUGCCGGGC	1165
AD-953706.1	CCGUGCCGGGCGGGAGACcdTdT	1508	GGUCUCCCGCCGGCACGGdTDt	1679	CCGUGCCGGGCGGGAGACC	1166
AD-953714.1	GGCGGGAGACCGCCAUGGcdTdT	1509	GCCAUGGGGUCUCCCGCCdTDt	1680	GGCGGGAGACCGCCAUGGC	1167
AD-953722.1	ACCGCCAUGGCGACCCUGGdTDt	1510	CCAGGGUCGCCAUGGCGGUdTDt	1681	ACCGCCAUGGCGACCCUGG	1168
AD-953729.1	UGGCGACCCUGGAAAAGCUdTDt	1511	AGCUUUUCCAGGGUCGCCAdTdT	1682	UGGCGACCCUGGAAAAGCU	1169
AD-953737.1	CUGGAAAAGCUGAUGAAGgdTdT	1512	CCUUCAUCAGCUUUUCCAGdTDt	1683	CUGGAAAAGCUGAUGAAGG	1170
AD-953745.1	GCUGAUGAAGGCCUUCGAGdTDt	1513	CUCGAAGGCCUUCaucagCdTdT	1684	GCUGAUGAAGGCCUUCGAG	1171
AD-953753.1	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAdTdT	1514	UUGAGGGACUCGAAGGCCUdTDt	1685	AGGCCUUCGAGUCCCUCAA	1172
AD-953761.1	GAGUCCCUCAAGUCCUUCcdTdT	1515	GGAAGGACUUGAGGGACUCdTDt	1686	GAGUCCCUCAAGUCCUUC	1173
AD-953683.1	CGCCCCGAGGCCUCCGGGdTDt	1516	CCCCGGAGGCCUCCGGCCGdTDt	1687	CGCCCCGAGGCCUCCGGGG	1174
AD-953691.1	GGCCUCCGGGGACUGCCGUdTDt	1517	ACGGCAGUCCCGGAGGCCdTDt	1688	GGCCUCCGGGGACUGCCGU	1175
AD-953699.1	GGGACUGCCGUGCCGGGCGdTDt	1518	CGCCCGGCACGGCAGUCCcdTdT	1689	GGGACUGCCGUGCCGGGCG	1176
AD-953707.1	CGUGCCGGGCGGGAGACCGdTDt	1519	CGGUCUCCCGCCGGCACGdTDt	1690	CGUGCCGGGCGGGAGACCG	1177
AD-953715.1	GCGGGAGACCGCCAUGGCGdTDt	1520	CGCCAUGGCGGUCUCCCGcdTdT	1691	GCGGGAGACCGCCAUGGCG	1178
AD-953723.1	CCGCCAUGGCGACCCUGGAdTdT	1521	UCCAGGGUCGCCAUGGCGGdTDt	1692	CCGCCAUGGCGACCCUGGA	1179

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-953730.1	GGCGACCCUGGAAAAGCUGdTdT	1522	CAGCUUUUCCAGGGUCGCCdTdT	1693	GGCGACCCUGGAAAAGCUG	1180
AD-953738.1	UGGAAAAGCUGAUGAAGGCdTdT	1523	GCCUUAUCAGCUUUUCCAdTdT	1694	UGGAAAAGCUGAUGAAGGC	1181
AD-953746.1	CUGAUGAAGGCCUUCGAGUdTdT	1524	ACUCGAAGGCCUUCaucAGdTdT	1695	CUGAUGAAGGCCUUCGAGU	1182
AD-953754.1	GGCCUUCGAGUCCCUCAAGdTdT	1525	CUUGAGGGACUCGAAGGCCdTdT	1696	GGCCUUCGAGUCCCUCAAG	1183
AD-953762.1	AGUCCCUCAAGUCCUCCAdTdT	1526	UGGAAGGACUUGAGGGACUdTdT	1697	AGUCCCUCAAGUCCUCCA	1184
AD-953684.1	GGCCCGAGGCCUCCGGGGAdTdT	1527	UCCCGGAGGCCUCGGGCCdTdT	1698	GGCCCGAGGCCUCCGGGGA	1185
AD-953692.1	GCCUCCGGGGACUGCCGUGdTdT	1528	CACGGCAGUCCCGGAGGCdTdT	1699	GCCUCCGGGGACUGCCGUG	1186
AD-953700.1	GGACUGCCGUGCCGGGCGdTdT	1529	CCGCCCGGCACGGCAGUCCdTdT	1700	GGACUGCCGUGCCGGGCGG	1187
AD-953708.1	GUGCCGGGCGGGAGACCGdTdT	1530	GCGGUCUCCGCCCGGCAdTdT	1701	GUGCCGGGCGGGAGACCGC	1188
AD-953716.1	CGGGAGACCGCCAUGGCGAdTdT	1531	UCGCCAUGGCGGUCUCCGdTdT	1702	CGGGAGACCGCCAUGGCGA	1189
AD-953731.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAdTdT	1532	UCAGCUUUUCCAGGGUCGCdTdT	1703	GCGACCCUGGAAAAGCUGA	1190
AD-953739.1	GGAAAAGCUGAUGAAGGCCdTdT	1533	GGCCUUAUCAGCUUUUCCdTdT	1704	GGAAAAGCUGAUGAAGGCC	1191
AD-953747.1	UGAUGAAGGCCUUCGAGUCdTdT	1534	GACUCGAAGGCCUUCaucdTdT	1705	UGAUGAAGGCCUUCGAGUC	1192
AD-953755.1	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUdTdT	1535	ACUUGAGGGACUCGAAGGCdTdT	1706	GCCUUCGAGUCCCUCAAGU	1193

**Таблица 8. Немодифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)**

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8
AD-953857.1	UCAUAUACACAUUCGUUUGUA	1707	4405-4425	UACAAACGAAUGUGAUUAUGAAU	1867	4403-4425
AD-953865.1	UUCAGUUACGGGUAAUUACA	1708	4518-4538	UGUAAUUAAACCGUAACUGAACCC	1868	4516-4538
AD-953873.1	ACUGUCUCGACAGAUAGCUGA	1709	4966-4986	UCAGCUAUCUGUCGAGACAGUCG	1869	4964-4986
AD-953881.1	UUACGGAGUAUGUUCGUCACA	1710	5108-5128	UGUGACGAACAUACUCCGUAAAA	1870	5106-5128
AD-953889.1	GCAACAUACUUUCUAUUGCCA	187	5452-5472	UGGCAAUAGAAAGUAUGUUGCUG	1871	5450-5472
AD-953897.1	ACUCCGAGCACUUAACGUGGA	1711	5886-5906	UCCACGUUAAGUGCUCGGAGUCA	1872	5884-5906
AD-953904.1	GCAAUUCAGUCUCGUUGUGAA	1712	6017-6037	UUCACAACGAGACUGAAUUGCCU	1873	6015-6037
AD-953912.1	UGCCUUCAUGAUGAACUCGGA	1713	6547-6567	UCCGAGUUCAUCAUGAAGGCAUU	1874	6545-6567



ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-953920.1	CAACAGCUACACACGUGUGCA	1714	7366-7386	UGCACACGUGUGUAGCUGUUGAC	1875	7364-7386
AD-953928.1	GACGCUGACAGAACUGCGAAA	1715	8317-8337	UUUCGCAGUUCUGUCAGCGUCAC	1876	8315-8337
AD-953936.1	CUGACUUGUUUACGAAUUGUA	1716	9539-9559	UACAUUUCGUAACAAGUCAGCA	1877	9537-9559
AD-953858.1	AUCACAUUCGUUUGUUUGAAA	1717	4410-4430	UUUCAAAACAACGAAUGUGAUUA	1878	4408-4430
AD-953866.1	CAGUUACGGGUUAAUUACUGA	1718	4520-4540	UCAGUAAUUAACCCGUAACUGAA	1879	4518-4540
AD-953874.1	AAGCCCUUGGAGUGUAAAUA	1719	5037-5057	UAUUUAACACUCCAAGGGCUUCA	1880	5035-5057
AD-953882.1	UCUGAUUUCCCAGUCAACUGA	1720	5197-5217	UCAGUUGACUGGGAAUCAGAAC	1881	5195-5217
AD-953890.1	AUCUUC AAGUCUGGAAUGUUA	1721	5507-5527	UAACAUUCCAGACUUGAAGAUGU	1882	5505-5527
AD-953898.1	AUCCAGGCAAUUCAGUCUCGA	1722	6011-6031	UCGAGACUGAAUUGCCUGGAUGA	1883	6009-6031
AD-953905.1	AUGGUCGACAUCUUGCUUGA	1723	6170-6190	UCAAGCAAGGAUGUCGACCAUGC	1884	6168-6190
AD-953913.1	CUUCAUGAUGAACUCGGAGUA	1724	6550-6570	UACUCCGAGUUCAUCAUGAAGGC	1885	6548-6570
AD-953921.1	GACCAGUCGUACUCAGUUUGA	1725	7525-7545	UCAAACUGAGUACGACUGGUCCA	1886	7523-7545
AD-953929.1	ACGCUGACAGAACUGCGAAGA	1726	8318-8338	UCUUCGCAGUUCUGUCAGCGUCA	1887	8316-8338
AD-953937.1	UGACUUGUUUACGAAAUGUCA	1727	9540-9560	UGACAUUUCGUAACAAGUCAGC	1888	9538-9560
AD-953859.1	UGUUUGAACCUUUGUUUAAA	127	4422-4442	UUUAACAAGAGGUUCAACAAA	328	4420-4442
AD-953867.1	UCAGAU CAGGUUUUAUUGGA	1728	4550-4570	UCCAAUAAACACCUGAUCUGAAU	1889	4548-4570
AD-953875.1	GCCCUUGGAGUGUAAAUACA	1729	5039-5059	UGUAUUUAACACUCCAAGGGCUU	1890	5037-5059
AD-953883.1	AAGAUUUUGUUCUUUCUCGUA	113	5217-5237	UACGAGAAAGAACAUAUCUUCA	314	5215-5237
AD-953891.1	UCAAGUCUGGAAUGUUCGGGA	1730	5511-5531	UCCGGAACAUUCAGACUUGAAG	1891	5509-5531
AD-953899.1	UCCAGGCAAUUCAGUCUCGUA	1731	6012-6032	UACGAGACUGAAUUGCCUGGAUG	1892	6010-6032
AD-953906.1	GUCGACAUCUUGCUUGUCGA	1732	6173-6193	UCGACAAGCAAGGAUGUCGACCA	1893	6171-6193
AD-953914.1	CUGCUAGCUCCAUGCUUAAGA	1733	6581-6601	UCUUAAGCAUGGAGCUAGCAGGC	1894	6579-6601
AD-953922.1	ACCAGUCGUACUCAGUUUGAA	1734	7526-7546	UUCAACUGAGUACGACUGGUCC	1895	7524-7546
AD-953930.1	GAAAGGAGAAAGUCAGUCCGA	1735	8937-8957	UCGGACUGACUUUCUCCUUCCU	1896	8935-8957
AD-953938.1	UAACGUAACUUCUUAUGCA	1736	10173-10193	UGCAUAGAAAGAGUUACGUAAA	1897	10171-10193
AD-953860.1	GUUUGAACCUUUGUUUAAA	123	4423-4443	UUUAUAACAAGAGGUUCAACAA	324	4421-4443
AD-953868.1	UUGGCUUUGUAUUGAAACAGA	1737	4566-4586	UCUGUUUCAAUACAAGCCAAUA	1898	4564-4586

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-953876.1	UAGACAUGCUUUUACGGAGUA	1738	5097-5117	UACUCCGUAAAAGCAUGUCUACC	1899	5095-5117
AD-953884.1	GAUUAUGUUCUUUCUCGUAUA	1739	5219-5239	UAUACGAGAAAGAACAUAUCUU	1900	5217-5239
AD-953892.1	CAAGUCUGGAAUGUUCGGAA	1740	5512-5532	UUCCGGAACAUCCAGACUUGAA	1901	5510-5532
AD-953900.1	CCAGGCAAUUCAGUCUCGUUA	1741	6013-6033	UAACGAGACUGAAUUGCCUGGAU	1902	6011-6033
AD-953907.1	CAUGCAAGACUCACUUAGUCA	1742	6349-6369	UGACUAAGUGAGUCUUGCAUGGU	1903	6347-6369
AD-953915.1	UGCUGCUCCAUUCUUAAGCA	1743	6582-6602	UGC UUAAGCAUGGAGCUAGCAGG	1904	6580-6602
AD-953923.1	CCAGUCGUACUCAGUUUGAAA	1744	7527-7547	UUUCAAAACUGAGUACGACUGGUC	1905	7525-7547
AD-953931.1	AGAACUUCAGACCCUAUCCA	1745	8960-8980	UGGAUUAGGGUCUGAAGUUCUAC	1906	8958-8980
AD-953939.1	UCUUGCCCGUGUAAAGUAUA	1746	10186-10206	UAUACUUUACACGGGCAUAGAAA	1907	10184-10206
AD-953861.1	UUUGAACCUUCUUAUAAAA	122	4424-4444	UUUUUAACAAGAGGUUCAACA	323	4422-4444
AD-953869.1	UUAUGAACGCUAUAUCAA	1747	4666-4686	UUUGAAUGAUAGCGUUAUAAGA	1908	4664-4686
AD-953877.1	ACAUGCUUUUACGGAGUAUGA	1748	5100-5120	UCAUACUCCGUAAAAGCAUGUCU	1909	5098-5120
AD-953885.1	UUGUUCUUUCUGUAUUCAGA	1749	5223-5243	UCUGAAUACGAGAAAGAACAUA	1910	5221-5243
AD-953893.1	AGCACAAAGUUAUUAGUCCA	1750	5744-5764	UGGACUAAGUAACUUUGUGCUGG	1911	5742-5764
AD-953901.1	CAGGCAAUUCAGUCUCGUUGA	1751	6014-6034	UCAACGAGACUGAAUUGCCUGGA	1912	6012-6034
AD-953908.1	AUGCAAGACUCACUUAGUCCA	1752	6350-6370	UGGACUAAGUGAGUCUUGCAUGG	1913	6348-6370
AD-953916.1	ACUGGAGCAAGUUGAAUGAUA	1753	6753-6773	UAUCAUUAACUUGCUCAGUAG	1914	6751-6773
AD-953924.1	CAGUCGUACUCAGUUUGAAGA	120	7528-7548	UCUUCAAAACUGAGUACGACUGGU	321	7526-7548
AD-953932.1	UCAUGAACAAAGUCAUCGGAA	1754	9129-9149	UUCCGAUGACUUUGUUAUGAUG	1915	9127-9149
AD-953940.1	CUAUGCCCGUGUAAAGUAUGA	1755	10187-10207	UCAUACUUUACACGGGCAUAGAA	1916	10185-10207
AD-953862.1	AAGCUUUAAAACAGUACACGA	1756	4443-4463	UCGUGUACUGUUUAAAAGCUUUU	1917	4441-4463
AD-953870.1	AACGCUAUAUUAACAACAGA	1757	4671-4691	UCUGUUUUGAAUGAUAGCGUUCA	1918	4669-4691
AD-953878.1	CUUUUACGGAGUAUGUUCGUA	1758	5105-5125	UACGAACAUACUCCGUAAAAGCA	1919	5103-5125
AD-953886.1	UGUUCUUUCUGUAUUCAGGA	125	5224-5244	UCCUGAAUACGAGAAAGAACAUA	326	5222-5244
AD-953894.1	AGAGGAGGAUUCUGACUUGGA	1759	5779-5799	UCCAAGUCAGAAUCCUCCUUC	1920	5777-5799
AD-953902.1	AGGCAAUUCAGUCUCGUUGUA	1760	6015-6035	UACAACGAGACUGAAUUGCCUGG	1921	6013-6035
AD-953909.1	CACUGGAAACAGUGAGUCCGA	1761	6417-6437	UCGGACUCACUGUUCCAGUGAC	1922	6415-6437

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-953917.1	UGUCAACAGCUACACACGUGA	1762	7363-7383	UCACGUGUGUAGCUGUUGACAAG	1923	7361-7383
AD-953925.1	AAGCUGAGCAUUAUCAGAGGA	1763	7787-7807	UCCUCUGAUAAUGCUCAGCUUCC	1924	7785-7807
AD-953933.1	CGGCUGCUGACUUGUUUACGA	1764	9533-9553	UCGUAAACAAGUCAGCAGCCGGU	1925	9531-9553
AD-953941.1	CCGCUGACAUUCCGUUGUAA	1765	10311-10331	UUACAACGGAAUUGUCAGCGGGU	1926	10309-10331
AD-953863.1	AGCUGGUUCAGUUACGGGUUA	1766	4512-4532	UAACCCGUAAACUGAACCCAGCUGC	1927	4510-4532
AD-953871.1	GUGGAAGCGACUGUCUCGACA	1767	4957-4977	UGUCGAGACAGUCGUUCCACUU	1928	4955-4977
AD-953879.1	UUUUACGGAGUAUGUUCGUCA	1768	5106-5126	UGACGAACAUACUCCGUAAAAGC	1929	5104-5126
AD-953887.1	AUUUUCAAGGUUUCUAUUACA	137	5368-5388	UGUAAUAGAAACCUUGAAAAUGU	338	5366-5388
AD-953895.1	CAAUAGAGAAUAGUACGAAA	1769	5818-5838	UUUCGUACUAUUUCUCUAUUGCA	1930	5816-5838
AD-953903.1	GGCAAUUCAGUCUCGUUGUGA	1770	6016-6036	UCACAACGAGACUGAAUUGCCUG	1931	6014-6036
AD-953910.1	AGCUGGUGAAUCCGAUUCCUA	1771	6513-6533	UAGGAAUCCGAUUCACCAGCUCU	1932	6511-6533
AD-953918.1	GUCAACAGCUACACACGUGUA	1772	7364-7384	UACACGUGUGUAGCUGUUGACAA	1933	7362-7384
AD-953926.1	UUGAGCUGAUGUAUGUGACGA	1773	8301-8321	UCGUCACAUACAUAGCUCAAAAC	1934	8299-8321
AD-953934.1	GGCUGCUGACUUGUUUACGAA	1774	9534-9554	UUCGUAAACAAGUCAGCAGCCGG	1935	9532-9554
AD-953864.1	GUUCAGUUACGGGUUAAUUA	1775	4517-4537	UUAUUAAACCCGUAAACUGAACCA	1936	4515-4537
AD-953872.1	GACUGUCUCGACAGAUAGCUA	1776	4965-4985	UAGCUAUCUGUCGAGACAGUCGC	1937	4963-4985
AD-953880.1	UUUACGGAGUAUGUUCGUCAA	1777	5107-5127	UUGACGAACAUACUCCGUAAAAG	1938	5105-5127
AD-953888.1	AAGGUUUCUAUUACAACUGGA	1778	5374-5394	UCCAGUUGUAUAGAAACCUUGA	1939	5372-5394
AD-953896.1	GACUCCGAGCACUUAACGUGA	1779	5885-5905	UCACGUUAAGUCUCGGAGUCAU	1940	5883-5905
AD-953911.1	GCUGGUGAAUCCGAUUCUGA	1780	6514-6534	UCAGGAAUCCGAUUCACCAGCUC	1941	6512-6534
AD-953919.1	UCAACAGCUACACACGUGUGA	1781	7365-7385	UCACACGUGUGUAGCUGUUGACA	1942	7363-7385
AD-953927.1	GAGCUGAUGUAUGUGACGCUA	1782	8303-8323	UAGCGUCACAUACAUAGCUCAA	1943	8301-8323
AD-953935.1	CUGCUGACUUGUUUACGAAA	1783	9536-9556	UUUUCGUAAACAAGUCAGCAGCC	1944	9534-9556
AD-953763.1	AGCUACCAAGAAAGACCGUGA	1784	430-450	UCACGGUCUUUCUUGGUAGCUGA	1945	428-450
AD-953771.1	AUUCUAAUCUCCAAGGUUAA	1785	630-650	UUAACCUUGGAAGAUUAGAUAUC	1946	628-650
AD-953779.1	AGGUUUUAUGAACUGACGUUAA	1786	1218-1238	UUAACGUCAGUUCAUAAACCGG	1947	1216-1238
AD-953787.1	AGUAUUGUGGAACUUAUAGCA	1787	1406-1426	UGCUAUAAGUCCACAAUACUCC	1948	1404-1426

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-953795.1	GACUCUGAAUCGAGAUCCGGAA	1788	1511-1531	UUCCGAUCUCGAUUCAGAGUCAU	1949	1509-1531
AD-953803.1	ACAGCAGUGUUGAUAAAUUUA	1789	2073-2093	UAAAAUUUAUCAACACUGCUGUCA	1950	2071-2093
AD-953810.1	CGCCUUUUUUCUGCUUCGUUA	1790	2207-2227	UAACGAAGCAGAUAAAAGGCGGA	1951	2205-2227
AD-953818.1	CUGAGGAACAGUCCUAUUGA	1791	2717-2737	UCAAUAGGAACUGUCCUCAGAG	1952	2715-2737
AD-953834.1	UAGGAAGAGCUGUACCGUUGA	1792	3325-3345	UCAACGGUACAGCUCUCCUAGA	1953	3323-3345
AD-953842.1	UUCUCUAAGUCCAUCCGACA	1793	3679-3699	UGUCGGAUGGGACUUAGAGAAGG	1954	3677-3699
AD-953764.1	CUACCAAGAAAGACCGUGUGA	1794	432-452	UCACACGGUCUUUCUUGGUAGCU	1955	430-452
AD-953772.1	UCCAAGGUUACAGCUCGAGA	1795	639-659	UCUCGAGCUGUAACCUUGGAAGA	1956	637-659
AD-953780.1	GGUUUAUGAACUGACGUUACA	1796	1219-1239	UGUAACGUCAGUUCAUAAACCUG	1957	1217-1239
AD-953788.1	GUAUUGUGGAACUUUAGCUA	1797	1407-1427	UAGCUAUAAGUCCACAAUACUC	1958	1405-1427
AD-953796.1	ACUCUGAAUCGAGAUCCGUAU	1798	1512-1532	UAUCCGAUCUCGAUUCAGAGUCA	1959	1510-1532
AD-953804.1	UGAUAAAUUUGUGUUGAGAGA	1799	2083-2103	UCUCUCAACACAAAUUUAUCAAC	1960	2081-2103
AD-953811.1	UCUAUAAAGUCCUCUUGACA	181	2352-2372	UGUCAAGAGGAACUUUAUAGAGU	382	2350-2372
AD-953819.1	UGAGGAACAGUCCUAUUGGA	1800	2718-2738	UCCAAUAGGAACUGUCCUCAGA	1961	2716-2738
AD-953827.1	UCUCCGUCAGCACAUAACCA	1801	3075-3095	UGGUUAUUGUGCUGACGGAGAAA	1962	3073-3095
AD-953835.1	AGGAAGAGCUGUACCGUUGGA	1802	3326-3346	UCCAACGGUACAGCUCUCCUAG	1963	3324-3346
AD-953843.1	GAGAACAAGCAUCUGUACCGA	1803	3723-3743	UCGGUACAGAUVCUUGUUCUCU	1964	3721-3743
AD-953851.1	GAGUGUCACAAAGAACCGUGA	1804	4369-4389	UCACGGUUCUUUGUGACACUCGU	1965	4367-4389
AD-953765.1	AAUCAUUGUCUGACAAUAUGA	1805	452-472	UCAUAUUGUCAGACAAUUAUCA	1966	450-472
AD-953773.1	UCCAAGGUUACAGCUCGAGCA	1806	640-660	UGCUCGAGCUGUAACCUUGGAAG	1967	638-660
AD-953781.1	UUUAUGAACUGACGUUACAUA	1807	1221-1241	UAUGUAACGUCAGUUCAUAAACC	1968	1219-1241
AD-953789.1	UAUUGUGGAACUUUAGCUGA	1808	1408-1428	UCAGCUAUAAGUUCACAAUACU	1969	1406-1428
AD-953797.1	CUCUGAAUCGAGAUCCGAUGA	1809	1513-1533	UCAUCCGAUCUCGAUUCAGAGUC	1970	1511-1533
AD-953805.1	AGAUGAAGCUACUGAACCGGA	1810	2101-2121	UCCGGUUCAGUAGCUUCAUCUCU	1971	2099-2121
AD-953812.1	CAUCUUGAACUACAUCGAUCA	1811	2407-2427	UGAUCGAUGUAGUUCAAGAUGUC	1972	2405-2427
AD-953828.1	UCCGUCAGCACAUAACCAGA	1812	3077-3097	UCUGGUUAUUGUGCUGACGGAGA	1973	3075-3097
AD-953836.1	GGAAGAGCUGUACCGUUGGGA	1813	3327-3347	UCCAACGGUACAGCUCUCCUA	1974	3325-3347

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-953852.1	UGUCACAAAGAACCUGGCAGA	1814	4372-4392	UCUGCACGGUUCUUUGUGACACU	1975	4370-4392
AD-953766.1	CAUUGUCUGACAAUUGUGAA	119	455-475	UUCACAUUUGUCAGACAAUGAU	1976	453-475
AD-953774.1	CUGUCCCAAAUUAUGGCUA	1815	843-863	UAGCCAUAUUUUGGGAACAGCU	1977	841-863
AD-953782.1	CAGCACCAGACCACAAUGUA	1816	1247-1267	UACAUUGUGGUCUUGGUGCUGUG	1978	1245-1267
AD-953790.1	AUUGUGGAACUUUAGCUGGA	1817	1409-1429	UCCAGCUAUAAGUCCACAAUAC	1979	1407-1429
AD-953798.1	UUCUGAAUUGUGUAGACGA	1818	1885-1905	UCGUCUAACACAAUUUCAGAACU	1980	1883-1905
AD-953806.1	CCUCUUGUCCAUUGUGCCGA	1819	2189-2209	UCGGACACAAUGGACAAGAGGUG	1981	2187-2209
AD-953813.1	CUUGAACUACAUCGAUCAUGA	1820	2410-2430	UCAUGAUCGAUGUAGUUCAAGAU	1982	2408-2430
AD-953821.1	AAGAACGAGUGCUCAAUUAUA	1821	2862-2882	UAUUUUGAGCACUCGUUCUUGC	1983	2860-2882
AD-953829.1	AACCUUUCAGAGUUUUGCA	1822	3152-3172	UGCAAUAACUCUUGAAAGGUUUAU	1984	3150-3172
AD-953837.1	GUCAGCUUGGUCCCAUUGGA	1823	3376-3396	UCCAAUGGGAACCAAGCUGACGA	1985	3374-3396
AD-953845.1	CCUGAAAUCUGCUUUAGUCA	1824	4039-4059	UGACUAAAGCAGGAUUUCAGGUA	1986	4037-4059
AD-953853.1	UAAGAAUGCUAUUCAUUAUCA	1825	4393-4413	UGAUUAUGAAUAGCAUUCUUAUC	1987	4391-4413
AD-953767.1	AAUGCCUCAACAAGUUUAUCA	1826	597-617	UGAUAAUCUUUGUUGAGGCAUUCG	1988	595-617
AD-953775.1	AGGCCUUCAUAGCGAACCGUA	1827	909-929	UCAGGUUCGCUAUGAAGGCCUUU	1989	907-929
AD-953783.1	GCACCAAGACCACAAUGUUGA	1828	1249-1269	UCAACAUUGUGGUCUUGGUGCUG	1990	1247-1269
AD-953791.1	UGGAGGAUGACUCUGAAUCGA	1829	1503-1523	UCGAUUCAGAGUCAUCCUCCAAG	1991	1501-1523
AD-953799.1	UCUGAAAUUGUGUAGACGGA	1830	1886-1906	UCCGUCUAACACAAUUUCAGAAC	1992	1884-1906
AD-953807.1	CUCUUGUCCAUUGUCCGCA	1831	2190-2210	UGCGGACACAAUGGACAAGAGGU	1993	2188-2210
AD-953822.1	GAGUGCUCAAUUAUGUUGUCA	1832	2868-2888	UGACAACAUUAUUGAGCACUCGU	1994	2866-2888
AD-953830.1	AGUUUGCAUUUGGAGUUUAGA	1833	3262-3282	UCUAAACUCCAAAUGCAAACUGG	1995	3260-3282
AD-953838.1	AGCUUGGUUCCCAUUGGAUCA	1834	3379-3399	UGAUCCAUGGGAACCAAGCUGA	1996	3377-3399
AD-953846.1	CUGAAAUCUGCUUUAGUCGA	1835	4040-4060	UCGACUAAAGCAGGAUUUCAGGU	1997	4038-4060
AD-953854.1	AGAAUGCUAUUCAUUAUCACA	115	4395-4415	UGUGAUUAUGAAUAGCAUUCUUA	1998	4393-4415
AD-953768.1	UUAUCAAAGCUUUGAUGGAUA	1836	612-632	UAUCCAUCAAGCUUUGAUAAUCU	1999	610-632
AD-953776.1	CUCUGCUGAUUCUUGGCGUGA	1837	1074-1094	UCACGCCAAGAAUCAGCAGAGUG	2000	1072-1094
AD-953784.1	CACCAAGACCACAAUGUUGUA	1838	1250-1270	UACAACAUUGUGGUCUUGGUGCU	2001	1248-1270

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-953792.1	GAGGAUGACUCUGAAUCGAGA	1839	1505-1525	UCUCGAUUCAGAGUCAUCCUCCA	2002	1503-1525
AD-953800.1	CUGAAAUUGUGUUAGACGGUA	165	1887-1907	UACCGUCUAACACAAUUUCAGAA	366	1885-1907
AD-953808.1	UCCGCCUUUUUUCUGCUUCGA	1840	2205-2225	UCGAAGCAGAUAAAAGGCGGACA	2003	2203-2225
AD-953815.1	GAACUACAUCGAUCAUGGAGA	1841	2413-2433	UCUCCAUGAUCGAUGUAGUCAA	2004	2411-2433
AD-953823.1	GCCUCCAUCUCAUUUCUCCGA	1842	3061-3081	UCGGAGAAAUGAGAUUGGAGGCUG	2005	3059-3081
AD-953831.1	GUUUGCAUUUGGAGUUUAGGA	1843	3263-3283	UCCUAAAUCUCCAAUUGCAAACUG	2006	3261-3283
AD-953839.1	AGAUGC UUUGAUUUUGGCCGA	1844	3412-3432	UCGGCCAAAUCAAAGCAUCUUG	2007	3410-3432
AD-953847.1	GAAAUCCUGCUUUAGUCGAGA	1845	4042-4062	UCUCGCUAAAAGCAGGAUUUCAG	2008	4040-4062
AD-953855.1	GCUAUUCAUAAUCACAUUCGA	1846	4400-4420	UCGAAUGUGAUUAUGAAUAGCAU	2009	4398-4420
AD-953769.1	GCUUUGAUGGAUUCUAAUCUA	1847	620-640	UAGAUUAGAAUCCAUCAAAGCUU	2010	618-640
AD-953777.1	GCAGCUUGUCCAGGUUUUAUGA	1848	1207-1227	UCAUAAAACCGGACAAGCUGCUC	2011	1205-1227
AD-953785.1	ACCAAGACCACAAUGUUGUGA	1849	1251-1271	UCACAACAUUGUGGUCUUGGUGC	2012	1249-1271
AD-953793.1	AGGAUGACUCUGAAUCGAGAA	1850	1506-1526	UUCUCGAUUCAGAGUCAUCCUCC	2013	1504-1526
AD-953801.1	UGAAAUUGUGUUAGACGGUAA	1851	1888-1908	UUACCGUCUAACACAAUUUCAGA	2014	1886-1908
AD-953809.1	CCGCCUUUUUUCUGCUUCGUA	1852	2206-2226	UACGAAGCAGAUAAAAGGCGGAC	2015	2204-2226
AD-953816.1	CUUUGGCGGAUUGCAUUCUA	1853	2559-2579	UAGGAAUGCAAUCCGCCAAAGAA	2016	2557-2579
AD-953824.1	CCUCCAUCUCAUUUCUCCGUA	1854	3062-3082	UACGGAGAAAUGAGAUGGAGGCU	2017	3060-3082
AD-953832.1	GUCUAGGAAGAGCUGUACCGA	1855	3322-3342	UCGGUACAGCUUCCUAGACUC	2018	3320-3342
AD-953840.1	GGCCGGAAACUUGCUUGCAGA	1856	3427-3447	UCUGCAAGCAAGUUUCCGGCCAA	2019	3425-3447
AD-953848.1	UUUAGUCGAGAACCAAUGAUA	1857	4052-4072	UAUCAUUGGUUCUCGACUAAAGC	2020	4050-4072
AD-953856.1	UUCAUAAUCACAUUCGUUUGA	1858	4404-4424	UCAAACGAAUGUGAUUAUGAAUA	2021	4402-4424
AD-953770.1	GAUUCUAAUCUCCAAGGUUA	146	629-649	UAACCUUGGAGAUUAGAAUCCA	2022	627-649
AD-953778.1	CAGGUUUUGAACUGACGUUA	158	1217-1237	UAACGUCAGUUCUAAACCUGGA	359	1215-1237
AD-953786.1	GAGUAUUGUGGAACUUUAVAGA	1859	1405-1425	UCUUAUAGUUCACAAUACUCCC	2023	1403-1425
AD-953794.1	GGAUGACUCUGAAUCGAGAUA	1860	1507-1527	UAUCUCGAUUCAGAGUCAUCCUC	2024	1505-1527
AD-953802.1	GAAAUUGUGUUAGACGGUACA	1861	1889-1909	UGUACCGUCUAACACAAUUUCAG	2025	1887-1909
AD-953817.1	UUUGGCGGAUUGCAUUCUUA	1862	2560-2580	UAAGGAAUGCAAUCCGCCAAAGA	2026	2558-2580

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8
AD-953825.1	CUCCAUCUCAUUUCUCGCUCA	1863	3063-3083	UGACGGAGAAAUGAGAUGGAGGC	2027	3061-3083
AD-953833.1	UCUAGGAAGAGCUGUACCGUA	1864	3323-3343	UACGGUACAGCUCUCCUAGACU	2028	3321-3343
AD-953841.1	CUUCUCUAAGUCCAUCCGAA	1865	3678-3698	UUCGGAUGGGACUUAGAGAAGGG	2029	3676-3698
AD-953849.1	UUAGUCGAGAACCAAUGAUGA	1866	4053-4073	UCAUCAUUGGUUCUCGCUAAAG	2030	4051-4073

Таблица 9. Модифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-953857.1	uscsaua (Ahd) UfcAfCfAfucguuuguaL96	2031	VPusAfscaaAfcGfAfauguGfaUfuaugasasu	2205	AUUCAUAAUCACAUCGUUUGUU	984
AD-953865.1	ususcag (Uhd) UfaCfGfGfguaauuacaL96	2032	VPusGfsuaaUfuAfAfcccgUfaAfcugaascsc	2206	GGUUCAGUUCGGGUAAUUAUCU	1007
AD-953873.1	ascsgu (Chd) UfcGfAfCfagauagcugaL96	2033	VPusCfsagcUfaUfCfugucGfaGfacaguscs	2207	CGACUGUCUCGACAGAUAGCUGA	2379
AD-953881.1	ususacg (Ghd) AfgUfAfUfguucgucacaL96	2034	VPusGfsugaCfGfAfAfaaCfUfcfguaasasa	2208	UUUUCAGGAGUAUGUUCGUCACU	2380
AD-953889.1	gscsaac (Ahd) UfaCfUfUfucuaauugccaL96	2035	VPusGfsgcaAfuAfGfaaagUfaUfguugcsusg	2209	CAGCAACAUACUUUCUAVUGCCA	993
AD-953897.1	ascsucc (Ghd) AfgCfAfCfuaaacguggaL96	2036	VPusCfscacGfuUfAfagugCfuCfaggaguscsa	2210	UGACUCCGAGCACUUAACGUGGC	2381
AD-953904.1	gscsaau (Uhd) CfaGfUfCfucguugugaaL96	2037	VPusUfscacAfaCfGfagacUfgAfaugcscsu	2211	AGGCAAUUCAGUCUCGUUGUGAA	2382
AD-953912.1	usgsccu (Uhd) CfaUfGfAfugaacucggaL96	2038	VPusCfscgaGfuUfCfaucaUfgAfaggcasusu	2212	AAUGCCUUCUUGAUGAACUCGGA	2383
AD-953920.1	csasaca (Ghd) CfuAfCfAfcaacgugugcaL96	2039	VPusGfscacAfcGfUfguguAfgCfuguugsasc	2213	GUCAACAGCUACACACGUGUGCC	2384
AD-953928.1	gsascgc (Uhd) GfaCfAfGfaacugcgaaaL96	2040	VPusUfscgcCfaGfUfucugUfcAfgcguacsasc	2214	GUGACGCUGACAGAACUGCGAAG	2385
AD-953936.1	csusgac (Uhd) UfgUfUfUfacgaaauguaL96	2041	VPusAfscauUfuCfGfuaaaCfaAfgucagscsa	2215	UGCUGACUUGUUACGAAAUGUC	2386
AD-953858.1	asuscac (Ahd) UfuCfGfUfuguuuugaaaL96	2042	VPusUfsucaAfaCfAfaaccGfaUfgugaususa	2216	UAAUCACAUUCGUUUGUUUGAAC	2387
AD-953866.1	csasguu (Ahd) CfgGfGfUfuaauuacugaL96	2043	VPusCfsaguAfaUfUfaaccCfGfUfaacugsasa	2217	UUCAGUUACGGGUAAUUAUCUGU	2388
AD-953874.1	asasgcc (Chd) UfuGfGfAfuguuuuuuL96	2044	VPusAfsuuuAfaCfAfcuccAfaGfgguuscsa	2218	UGAAGCCCUUGGAGUGUUAAUA	2389
AD-953882.1	uscsuga (Uhd) UfuCfCfCfagucaacugaL96	2045	VPusCfsaguUfgAfCfugggAfaAfcagasc	2219	GUUCUGAUUUCCAGUCAACUGA	2390
AD-953890.1	asuscuu (Chd) AfaGfUfCfuggaanguuaL96	2046	VPusAfsacaUfuCfCfagacUfuGfaagaugsu	2220	ACAUCUUCAGUCUGGAAUGUUC	1004
AD-953898.1	asuscca (Ghd) GfcAfAfUfucagucucgaL96	2047	VPusCfsgagAfcUfGfaauuGfcCfuggausgsa	2221	UCAUCCAGGCAAUCAGUCUCGU	2391
AD-953905.1	asusggu (Chd) GfaCfAfUfccuugcuugaL96	2048	VPusCfsaagCfaAfGfgaugUfcGfaccausgsc	2222	GCAUGGUCGACAUCUUGCUUGU	2392

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-953913.1	csusuca (Uhd) GfaUfGfAfacucggaguaL96	2049	VPusAfs cucCfGfAfGfuucaUfcAfugaagsgsc	2223	GCCUUCAU GAUGAACUCGGAGUU	2393
AD-953921.1	gsascca (Ghd) UfcGfUfAfcucaguuugaL96	2050	VPusCfsaaaCfuGfAfguacGfaCfuggucscsa	2224	UGGACCAGUCGUACUCAGUUUGA	2394
AD-953929.1	ascsgcu (Ghd) AfcAfGfAfacugcgaagaL96	2051	VPusCfsuucGfcAfGfuucuGfuCfagcguuscsa	2225	UGACGCUGACAGAACUCGGAAGG	2395
AD-953937.1	usgsacu (Uhd) GfuUfUfAfcgaaaugucaL96	2052	VPusGfsacaUfuUfCfguaaAfcAfagucasgsc	2226	GCUGACUUGUUUACGAAUUGUCC	950
AD-953859.1	usgsuuu (Ghd) AfaCfCfUfcuuguuauaaL96	2053	VPusUfsauaAfcAfAfgaggUfuCfaaacasasa	2227	UUUGUUUGAACCCUCUUGUUUAAA	933
AD-953867.1	uscsaga (Uhd) CfaGfGfUfguuuuuuggaL96	2054	VPusCfscaaUfaAfAfcaccUfgAfucugasasu	2228	AUUCAGAU CAGGUGUUUUAUUGGC	2396
AD-953875.1	gscscu (Uhd) GfgAfGfUfguuuuuacaL96	2055	VPusGfsuauUfuAfAfcacuCfcAfagggcsusu	2229	AAGCCUUGGAGUGUUAAAACA	2397
AD-953883.1	asasgau (Ahd) UfuGfUfUfcuuucucguaL96	2056	VPusAfs cgaGfaAfAfgaacAfaUfaucuuuscsa	2230	UGAAGAUUUUUGUUUCUUCGUA	919
AD-953891.1	uscsaag (Uhd) CfuGfGfAfauguuccggaL96	2057	VPusCfs cggAfaCfAfuuccAfgAfcuugasasg	2231	CUUCAAGUCUGGAAUGUUCGGGA	2398
AD-953899.1	uscscag (Ghd) CfaAfUfUfcagucucguaL96	2058	VPusAfs cgaGfaCfUfgaauUfgCfcuggasusg	2232	CAUCCAGGCAAUUCAGUCUCGUU	2399
AD-953906.1	gsuscga (Chd) AfuCfCfUfugcuugucgaL96	2059	VPusCfsgacAfaGfCfaaggAfuGfucgacscsa	2233	UGGUCGACAUCCUUGCUUGUCGC	2400
AD-953914.1	csusgcu (Ahd) GfcUfCfCfaugcuuaagaL96	2060	VPusCfsuuAfgCfAfggagGfcUfagcagsgsc	2234	GCCUCGUAUCUCCAUGC UUAAAGC	2401
AD-953922.1	ascscag (Uhd) CfgUfAfCfucaguuugaaL96	2061	VPusUfscAAfCfUfGfaguaCfGfucugguscsc	2235	GGACCAGUCGUACUCAGUUUGAA	2402
AD-953930.1	gsasaag (Ghd) AfgAfAfAfgucaguccgaL96	2062	VPusCfsggaCfuGfAfcuuuUfcuucscscsu	2236	AGGAAAGGAGAAAGUCAGUCGGG	2403
AD-953938.1	usasacg (Uhd) AfaCfUfCfuuuuauugcaL96	2063	VPusGfscAUfGfAfAfgagUfuAfcguuasasa	2237	UUUAACGUAACUCUUUCUAUGCC	982
AD-953860.1	gsusuug (Ahd) AfcCfUfCfuuguuauaaaL96	2064	VPusUfsuauAfaCfAfgagGfuUfcaaacsasa	2238	UUGUUUGAACCUUUGUUUAAA	929
AD-953868.1	ususggc (Uhd) UfuGfUfAfuugaaacagaL96	2065	VPusCfsuguUfuCfAfaucAfaAfgccaasusa	2239	UAUUGGCUUUGUAUUGAAACAGU	2404
AD-953876.1	usasgac (Ahd) UfgCfUfUfuucggaguaL96	2066	VPusAfs cucCfGfUfAfaagCfaUfgucuascs	2240	GGUAGACAUGCUUUUACGGAGUA	2405
AD-953884.1	gsasuau (Uhd) GfuUfCfUfuucucguauaL96	2067	VPusAfsuacGfaGfAfaagaAfcAfauaucsusu	2241	AAGAUUUUUGUUUCUUCGUUUU	999
AD-953892.1	csasagu (Chd) UfgGfAfAfguuccggaL96	2068	VPusUfscgGfaAfCfaucCfaGfacuugsasa	2242	UUCAAGUCUGGAAUGUUCGGAG	2406
AD-953900.1	cscsagg (Chd) AfaUfUfCfagucucguuaL96	2069	VPusAfsacgAfgAfCfugaaUfuGfocuggsas	2243	AUCCAGGCAAUUCAGUCUCGUUG	2407
AD-953907.1	csasugc (Ahd) AfgAfCfUfcacuuagucaL96	2070	VPusGfsacuAfaGfUfgaguCfuUfgaugsgsu	2244	ACCAUGCAAGACUCACUUAGUCC	1008
AD-953915.1	usgsuca (Ghd) CfuCfCfAfgucuuagcaL96	2071	VPusGfscuuAfaGfCfauggAfgCfuagcasgsg	2245	CCUGCUAGCUCCAUGC UUAAAGCC	2408
AD-953923.1	cscsagu (Chd) GfuAfCfUfcaguuugaaaL96	2072	VPusUfsucaAfaCfUfgaguAfcGfacuggsus	2246	GACCAGUCGUACUCAGUUUGAAG	958
AD-953931.1	asgsaac (Uhd) UfcAfGfAfcuuuauuccaL96	2073	VPusGfsgauUfaGfGfgucGfaAfguucusasc	2247	GUAGAACUUCAGACCCUAAUCCU	2409
AD-953939.1	uscsuau (Ghd) CfcCfGfUfguaaaguauaL96	2074	VPusAfsuacUfuUfAfcacgGfgCfauagasasa	2248	UUUCUAUGCCCGUGUAAAGUAUG	2410
AD-953861.1	ususuga (Ahd) CfcUfCfUfuguuuuuuuuuL96	2075	VPusUfsuuAfaAfCfaagaGfuUfucuuascsa	2249	UGUUUGAACCCUCUUGUUUAAAA	928
AD-953869.1	ususaug (Ahd) AfcGfCfUfaucuuucaaL96	2076	VPusUfsugaAfuGfAfuagcGfuUfcauuasgsa	2250	UCUUUAUGAACGCUAUCAUUCAAA	2411



ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-953877.1	ascsaug (Chd)UfuUfUfAfcgagauugaL96	2077	VPusCfsauaCfuCfCfguaaAfaGfcauguscscu	2251	AGACAUGC UUUUACGGAGUAUGU	2412
AD-953885.1	ususguu (Chd)UfuUfCfUfcguauucagaL96	2078	VPusCfsugaAfuAfCfGagaAfaGfaacaasusa	2252	UAUUGUUCUUUCUCGUUAUCAGG	916
AD-953893.1	asgscac (Ahd)AfaGfUfUfacuuaguccaL96	2079	VPusGfsgacUfaAfGfuaacUfuUfgugcusgsg	2253	CCAGCACAAAGUUACUUAGUCCC	2413
AD-953901.1	csasggc (Ahd)AfuUfCfAfgucucguugaL96	2080	VPusCfsaacGfaGfAfcugaAfuUfgccugsgsa	2254	UCCAGGCAAUUCAGUCUCGUUGU	2414
AD-953908.1	asusgca (Ahd)GfaCfUfCfacuuaguccaL96	2081	VPusGfsgacUfaAfGfugagUfcUfugcausgsg	2255	CCAUGCAAGACUCACUUAGUCCC	2415
AD-953916.1	ascsugg (Ahd)GfcAfAfGfuugaaugauaL96	2082	VPusAfsucaUfuCfAfacuuGfcUfccagusasg	2256	CUACUGGAGCAAGUUGAAUGAUC	2416
AD-953924.1	csasguc (Ghd)UfaCfUfCfaguugaagaL96	2083	VPusCfsuucAfaAfCfugagUfaCfGacugsgsu	2257	ACCAGUCGUACUCAGUUUGAAGA	926
AD-953932.1	uscsaug (Ahd)AfcAfAfAfgucaucggaaL96	2084	VPusUfsccgAfuGfAfcuuuGfuUfcaugasusg	2258	CAUCAUGAACAAAGUCAUCGGAG	2417
AD-953940.1	csusaug (Chd)CfcGfUfGfuaaaguugaL96	2085	VPusCfsauaCfuUfUfacacGfgGfcuagsasa	2259	UUCUAUGCCCCGUGUAAAGUAUGU	2418
AD-953862.1	asasgcu (Uhd)UfaAfAfAfcaguacacgaL96	2086	VPusCfsgugUfaCfUfguuuUfaAfagcuususu	2260	AAAAGCUUUAAAACAGUACACGA	2419
AD-953870.1	asascgc (Uhd)AfuCfAfUfuaaaaacagaL96	2087	VPusCfsuguUfuUfGfaaugAfuAfgcguuscscsa	2261	UGAACGCUAUCAUUCAAAACAGA	2420
AD-953878.1	csusuuu (Ahd)CfgGfAfGfuauugucuaL96	2088	VPusAfsccgaAfcAfUfacucCfGfuaaagscsa	2262	UGC UUUUACGGAGUAUGUUCGUC	2421
AD-953886.1	usgsuuc (Uhd)UfuCfUfCfguauucaggaL96	2089	VPusCfscugAfaUfAfcgagAfaAfgaacasasu	2263	AUUGUUCUUUCUGUAUCAGGA	931
AD-953894.1	asgsagg (Ahd)GfgAfUfUfcugacuuggaL96	2090	VPusCfscaaGfuCfAfgaaucfUfccucususc	2264	GAAGAGGAGGAUUCUGACUUGGC	2422
AD-953902.1	asgsgca (Ahd)UfuCfAfGfucucguuguaL96	2091	VPusAfscaaCfGfAfcagUfaUfugccusgsg	2265	CCAGGCAAUUCAGUCUCGUUGUG	2423
AD-953909.1	csascug (Ghd)AfaAfCfAfgugaguccgaL96	2092	VPusCfsggaCfuCfAfcuguUfuCfcagugsasc	2266	GUCACUGGAAACAGUGAGUCCGG	2424
AD-953917.1	usgsuca (Ahd)CfaGfCfUfacacacgugaL96	2093	VPusCfscagUfgUfGfuagcUfgUfugacasasg	2267	CUUGUCAACAGCUACACACGUGU	2425
AD-953925.1	asasgcu (Ghd)AfgCfAfUfuaucagaggaL96	2094	VPusCfscucUfgAfUfaaugCfuCfagcuuscsc	2268	GGAAGCUGAGCAUUUACAGAGGG	2426
AD-953933.1	csgsgcu (Ghd)CfuGfAfCfuuguuuacgaL96	2095	VPusCfsguaAfaCfAfcagUfaCfagccgsgsu	2269	ACCGGUCGUCAGCUUGUUUACGA	2427
AD-953941.1	cscsgcu (Ghd)AfcAfUfUfuccguuguaaL96	2096	VPusUfsacaAfcGfGfaaaugfuCfagcggsgsu	2270	ACCCGUCGACAUUUCGUUGUAC	2428
AD-953863.1	asgscug (Ghd)UfuCfAfGfuuaucggguuaL96	2097	VPusAfsaccCfGfUfAfcagUfaCfcagcusgsc	2271	GCAGCUGGUUCAGUUACGGGUUA	2429
AD-953871.1	gsusgga (Ahd)GfcGfAfCfugucucgacaL96	2098	VPusGfscugAfgAfCfagucGfcUfuccacsusu	2272	AAGUGGAAGCGACUGUCUCGACA	2430
AD-953879.1	ususuaa (Chd)GfgAfGfUfauguucgucaL96	2099	VPusGfscagAfaCfAfuacuCfcGfuuaaaasgsc	2273	GCUUUUACGGAGUAUGUUCGUCA	2431
AD-953887.1	asusuuu (Chd)AfaGfGfUfuucuaauacaL96	2100	VPusGfsuaaUfaGfAfaaccUfuGfaaaausgsu	2274	ACAUUUUCAAGGUUUUCUAUACA	943
AD-953895.1	csasaua (Ghd)AfgAfAfAfuaguacgaaaL96	2101	VPusUfscugUfaCfUfauuuCfuCfuauugscsa	2275	UGCAAUAGAGAAUAGUACGAAG	2432
AD-953903.1	gsgscaa (Uhd)UfcAfGfUfcucguugugaL96	2102	VPusCfsacaAfcGfAfcagUfaAfuugccsusg	2276	CAGGCAAUUCAGUCUCGUUGUGA	2433
AD-953910.1	asgscug (Ghd)UfgAfAfUfcggaucuccuaL96	2103	VPusAfsaggAfuCfCfgaauCfaCfcagcuscsu	2277	AGAGCUGGUGAAUCGGAUUCCUG	2434
AD-953918.1	gsuscaa (Chd)AfgCfUfAfcacacguguaL96	2104	VPusAfsaccGfuGfUfguagCfuGfuugacsasa	2278	UUGUCAACAGCUACACACGUGUG	2435

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-953926.1	ususcgag (Chd) UfgAfUfGfuaugugacgaL96	2105	VPusCfsgucAfcAfUfacauCfaGfcucaasasc	2279	GUUUGAGCUGAUGUAUGUGACGC	2436
AD-953934.1	gsgscug (Chd) UfgAfCfUfuguuuacgaaL96	2106	VPusUfscguAfaAfCfaaguCfaGfcagccsgsg	2280	CCGGCUGCUGACUUGUUUACGAA	2437
AD-953864.1	gsusuca (Ghd) UfuAfCfGfgguuaauuaaL96	2107	VPusUfSaauUfaAfCfcgguAfaCfugaacsca	2281	UGGUUCAGUUACGGGUUAAUUAUAC	957
AD-953872.1	gsascug (Uhd) CfuCfGfAfcagauagcuaL96	2108	VPusAfsGcuAfuCfUfgucgAfgAfcagucsgsc	2282	GCGACUGUCUCGACAGAUAGCUG	2438
AD-953880.1	ususuac (Ghd) GfaGfUfAfuguucgucuaL96	2109	VPusUfsgacGfaAfCfauacUfcCfguaaasag	2283	CUUUUACGGAGUAUGUUCGUCAC	2439
AD-953888.1	asasggu (Uhd) UfcUfAfUfuacaacuggaL96	2110	VPusCfscagUfuGfUfaauaGfaAfaccuusgsa	2284	UCAAGGUUUCUAUUACACUGGU	2440
AD-953896.1	gsascuc (Chd) GfaGfCfAfcuuaacgugaL96	2111	VPusCfsacgUfuAfAfgugcUfcGfgagucsas	2285	AUGACUCCGAGCACUUAACGUGG	2441
AD-953911.1	gscsugg (Uhd) GfaAfUfCfggauuccugaL96	2112	VPusCfsaggAfaUfCfcgauUfcAfcagcsusc	2286	GAGCUGGUGAAUCGGAUUCUGC	2442
AD-953919.1	uscSaac (Ahd) GfcUfAfCfacacgugugaL96	2113	VPusCfsacaCfGfUfGfuguaGfcUfguugasca	2287	UGUCAACAGCUACACACGUGUGC	2443
AD-953927.1	gsasgcu (Ghd) AfuGfUfAfugugacgcuaL96	2114	VPusAfsGcgUfcAfcfauacAfuCfagcucsasa	2288	UUGAGCUGAUGUAUGUGACGCUG	2444
AD-953935.1	csusgcu (Ghd) AfcUfUfGfuuuacgaaaaL96	2115	VPusUfSuucGfuAfAfacaaGfuCfagcagscsc	2289	GGCUGCUGACUUGUUUACGAAU	938
AD-953763.1	asgscua (Chd) CfaAfGfAfaagaccgugaL96	2116	VPusCfsacgGfuCfUfuucuUfgGfuagcusgsa	2290	UCAGCUACCAAGAAAGACCGUGU	2445
AD-953771.1	asusucu (Ahd) AfuCfUfUfccaaagguuaaL96	2117	VPusUfSaacCfuUfGfgaagAfuUfagaauuscsc	2291	GGAUUCUAAUCUCCAAGGUUAC	965
AD-953779.1	asgsguu (Uhd) AfuGfAfAfcugacgguuaaL96	2118	VPusUfSaacGfuCfAfguucAfuAfaaccusgsg	2292	CCAGGUUUUAAGAACUGACGUUAC	991
AD-953787.1	asgsuau (Uhd) GfuGfGfAfacuuauagcaL96	2119	VPusGfscuaUfaAfGfuuccAfcAfaucuscsc	2293	GGAGUAUUGGGAACUUAUAGCU	2446
AD-953795.1	gsascuc (Uhd) GfaAfUfCfagauccgaaL96	2120	VPusUfscgAfuCfUfcgauUfcAfgagucsas	2294	AUGACUCUGAAUCGAGAUCCGAU	2447
AD-953803.1	ascSagc (Ahd) GfuGfUfUfgauaaauuaaL96	2121	VPusAfsaauUfuAfUfcaacAfcUfgcugusca	2295	UGACAGCAGUGUUGAUAAAUUUG	1015
AD-953810.1	csgsccu (Uhd) UfuAfUfCfugcuucguuaL96	2122	VPusAfsacgAfaGfCfagauAfaAfaaggcgsgsa	2296	UCCGCCUUUUUACUGCUUCGUUU	1001
AD-953818.1	csuscgag (Ghd) AfaCfAfGfuuccuauugaL96	2123	VPusCfsaauAfgGfAfacugUfuCfcucagsasg	2297	CUCUGAGGAACAGUUCUUAUUGG	1021
AD-953834.1	usasgga (Ahd) GfaGfCfUfquaccguugaL96	2124	VPusCfsaacGfGfUfAfcagcUfcUfuccuasgsa	2298	UCUAGGAAGAGCUGUACCGUUGG	2448
AD-953842.1	ususcuc (Uhd) AfaGfUfCfccaucgacaL96	2125	VPusGfsucgGfaUfGfggacUfuAfgagaasgsg	2299	CCUUCUCUAGUCCCAUCCGACG	2449
AD-953764.1	csusacc (Ahd) AfgAfAfAfgaccgugugaL96	2126	VPusCfsacaCfGfUfCuuuUfuUfgguagscsu	2300	AGCUACCAAGAAAGACCGUGUGA	2450
AD-953772.1	ususcCa (Ahd) GfgUfUfAfcagcucgagaL96	2127	VPusCfsucgAfgCfUfguaaCfcUfuggaasgsa	2301	UCUCCAAGGUUACAGCUCGAGC	2451
AD-953780.1	gsgsuuu (Ahd) UfgAfAfCfugacguuacaL96	2128	VPusGfsuaaCfGfUfCfaguUcfaUfaaaccsusg	2302	CAGGUUUUAUGAACUGACGUUACA	2452
AD-953788.1	gsusauu (Ghd) UfgGfAfAfcuuauagcuaL96	2129	VPusAfsGcuAfuAfafguucCfaCfaauacsusc	2303	GAGUAUUGGGAACUUAUAGCUG	2453
AD-953796.1	ascSucu (Ghd) AfaUfCfGfagauccgaaL96	2130	VPusAfsuccGfaUfCfucgaUfuCfagaguscsc	2304	UGACUCUGAAUCGAGAUCCGAUG	1011
AD-953804.1	usgsaua (Ahd) AfuUfUfGfuguugagagaL96	2131	VPusCfsucuCfaAfCfacaAfuUfuaucasasc	2305	GUUGAUAAAUUUGUUGAGAGA	2454
AD-953811.1	uscSuau (Ahd) AfaGfUfUfccuucugacaL96	2132	VPusGfsucaAfgAfGfgaacUfuUfauagasgsu	2306	ACUCUAUAAAGUCCUCUUGACA	987

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-953819.1	usgsagg (Ahd)AfcAfGfUfuccuauuggaL96	2133	VPusCfscaaUfaGfGfaacuGfuUfccucasgsa	2307	UCUGAGGAACAGUUCUUAUUGGC	2455
AD-953827.1	uscsucc (Ghd)UfcAfGfCfacaauaaccaL96	2134	VPusGfsguuAfuUfGfugcuGfaCfaggagasasa	2308	UUUCUCCGUCAGCACAAUAACCA	2456
AD-953835.1	asgsgaa (Ghd)AfgCfUfGfuaccguuggaL96	2135	VPusCfscaaCfGfUfacagCfuCfuuccusasg	2309	CUAGGAAGAGCUGUACCGUUGGG	2457
AD-953843.1	gsasgaa (Chd)AfaGfCfAfucuguaccgaL96	2136	VPusCfsgguAfcAfGfaugcUfuGfuucucscsu	2310	AGGAGAACAAGCAUCUGUACCGU	2458
AD-953851.1	gsasgug (Uhd)CfaCfAfAfagaaccgugaL96	2137	VPusCfsacgGfuUfCfuugUfgAfcacucsgsu	2311	ACGAGUGUCACAAAGAACCGUGC	2459
AD-953765.1	asasuca (Uhd)UfgUfCfUfgacaauaugaL96	2138	VPusCfsauaUfuGfUfcagaCfaAfugauuscса	2312	UGAAUCAUUGUCUGACAAUAUGU	2460
AD-953773.1	uscscаа (Ghd)GfuUfAfCfagcucgagcaL96	2139	VPusGfscucGfaGfCfuguaAfcCfuuggasasg	2313	CUUCCAAGGUACAGCUCGAGCU	2461
AD-953781.1	ususauu (Ghd)AfaCfUfGfagcuuacauaL96	2140	VPusAfsuguAfaCfGfucagUfuCfaaaaascsc	2314	GGUUUAUGAACUGACGUUACAUC	2462
AD-953789.1	usasuug (Uhd)GfgAfAfCfuauagcugaL96	2141	VPusCfsagcUfaUfAfaguuCfcAfcaauascsu	2315	AGUAUUGUGGAACUUAUAGCUGG	2463
AD-953797.1	csuscug (Ahd)AfuCfGfAfgaucggaugaL96	2142	VPusCfsaucCfGfAfUfcucgAfuUfcagagsusc	2316	GACUCUGAAUCGAGAUCCGAUGU	2464
AD-953805.1	asgsaug (Ahd)AfgCfUfAfcugaaccggaL96	2143	VPusCfscggUfuCfAfguagCfuUfcaucucscsu	2317	AGAGAU GAAGCUACUGAACCGGG	2465
AD-953812.1	csasucu (Uhd)GfaAfCfUfacaucgaucaL96	2144	VPusGfsaucGfaUfGfuaguUfcAfagaugsusc	2318	GACAUCUUGAACUACAUCGAUCA	2466
AD-953828.1	uscscgu (Chd)AfgCfAfCfaauaaccagaL96	2145	VPusCfsuggUfuAfUfugugCfuGfacggasgsa	2319	UCUCCGUCAGCACAAUAACCAGA	2467
AD-953836.1	gsgsaag (Ahd)GfcUfGfUfaccguugggaL96	2146	VPusCfscсаAfcGfGfuacaGfcUfcuuccsusa	2320	UAGGAAGAGCUGUACCGUUGGGA	2468
AD-953852.1	usgsuca (Chd)AfaAfGfAfaccgugcagaL96	2147	VPusCfsgucAfcGfGfuucuUfuGfugacascsu	2321	AGUGUCACAAAGAACCGUGCAGA	2469
AD-953766.1	csasuug (Uhd)CfuGfAfCfaauaugugaaL96	2148	VPusUfscacAfuAfUfugucAfgAfcaaugсasу	2322	AUCAUUGUCUGACAAUAUGUGAA	925
AD-953774.1	csusguu (Chd)CfcAfAfAfauuauggcuaL96	2149	VPusAfsgccAfuAfAfuuuuGfgGfaacagscsu	2323	AGCUGUCCCCAAAAUUAUGGCUU	2470
AD-953782.1	csasgca (Chd)CfaAfGfAfccacaauguaL96	2150	VPusAfscauUfgUfGfgucUfgGfugcugsusg	2324	CACAGCACCAAGACCACAAUGUU	2471
AD-953790.1	asusugu (Ghd)GfaAfCfUfuauagcuggaL96	2151	VPusCfscagCfuAfUfaaguUfcCfacaauasc	2325	GUUUGUGGAACUUAUAGCUGGA	2472
AD-953798.1	ususcug (Ahd)AfaUfUfGfuguuagacgaL96	2152	VPusCfsgucUfaAfCfacaauUfuUfcagaascsu	2326	AGUUCUGAAAUGUGUUGACGG	2473
AD-953806.1	cscsucu (Uhd)GfuCfCfAfuuuguguccgaL96	2153	VPusCfsggaCfaCfAfauggAfcAfagaggsusg	2327	CACCUCUUGUCCAUGUGUCCGC	2474
AD-953813.1	csusuga (Ahd)CfuAfCfAfucgaucaugaL96	2154	VPusCfsaugAfuCfGfauguAfgUfcaagsasu	2328	AUCUUGAACUACAUCGAUCAUGG	930
AD-953821.1	asasgaa (Chd)GfaGfUfGfcucaauaauaL96	2155	VPusAfsuuaUfuGfAfgcacUfcGfuucuuсgsс	2329	GCAAGAACGAGUGCUCAAUAUG	2475
AD-953829.1	asasccu (Uhd)UfcAfAfGfaguauugcaL96	2156	VPusGfscааUfaAfCfucuuGfaAfagguusasu	2330	AUAACCUUUAAGAGUUAUUGCA	2476
AD-953837.1	gsuscag (Chd)UfuGfGfUfuccauuggaL96	2157	VPusCfscааUfgGfGfaaccAfaGfcugacsgsa	2331	UCGUCAGCUUGGUUCCCAUUGGA	2477
AD-953845.1	cscsuga (Ahd)AfuCfCfUfgcuuuagucaL96	2158	VPusGfsacuAfaAfGfcaggAfuUfucaggsusa	2332	UACCUGAAUCCUGCUUUAGUCG	924
AD-953853.1	usasaga (Ahd)UfgCfUfAfuucauaaucaL96	2159	VPusGfsauuAfuGfAfauagCfaUfucuuasusc	2333	GAUAAGAAUGCUAUUCAUAAUCA	2478
AD-953767.1	asasugc (Chd)UfcAfAfCfaaguuaucaL96	2160	VPusGfsauaAfcUfUfuguuGfaGfgcauuscsg	2334	CGAUGCCUCAACAAAGUUAUCA	2479

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-953775.1	asgsgcc (Uhd)UfcAfUfAfgcgaaccugaL96	2161	VPusCfsaggUfufCfGfcuauGfaAfgggccususu	2335	AAAGGCCUUCAUAGCGAACCUGA	2480
AD-953783.1	gscsacc (Ahd)AfgAfCfCfacaauuguuagaL96	2162	VPusCfsaacAfuUfGfugguCfuUfggugcsusg	2336	CAGCACCAAGACCACAAUGUUGU	2481
AD-953791.1	usgsgag (Ghd)AfuGfAfCfucugaaucaL96	2163	VPusCfsgauUfcAfGfagucAfuCfcuccasasg	2337	CUUGGAGGAUGACUCUGAAUCGA	2482
AD-953799.1	uscsuga (Ahd)AfuUfGFUfguuagacggaL96	2164	VPusCfscguCfuAfAfcaAfuUfucagasasc	2338	GUUCUGAAAUGUGUUAGACGGU	959
AD-953807.1	csuscuu (Ghd)UfcCfAfUfuguguccgaL96	2165	VPusGfscggAfcAfCfaaugGfaCfaagagsgsu	2339	ACCUCUUGUCCAUGUGUCCGCC	2483
AD-953822.1	gsasgug (Chd)UfcAfAfUfaauuguucaL96	2166	VPusGfsacaAfcAfUfuaauGfaGfcacucsgsu	2340	ACGAGUGCUCAAUAAUGUUGUCA	2484
AD-953830.1	asgsuuu (Ghd)CfaUfUfUfggaguuuagaL96	2167	VPusCfsuaaAfcUfCfcaaaUfgCfaaacusgsg	2341	CCAGUUUGCAUUUGGAGUUUAGG	2485
AD-953838.1	asgsuuu (Ghd)GfuUfCfCfcauuggaucaL96	2168	VPusGfsaucCfaAfUfgggaAfcCfaagcusgsa	2342	UCAGCUUGGUUCCAUUGGAUCU	2486
AD-953846.1	csusgaa (Ahd)UfcCfUfGfcuuagucgaL96	2169	VPusCfsgacUfaAfAfgcagGfaUfuucagsgsu	2343	ACCUGAAAUCGUCUUUAGUCGA	2487
AD-953854.1	asgsaaU (Ghd)CfuAfUfUfcauaucacaL96	2170	VPusGfsugaUfuAfUfgaauAfgCfauucususa	2344	UAAGAAUGCUAUUCAUAAUCACA	921
AD-953768.1	ususauc (Ahd)AfaGfCfUfuugauggauL96	2171	VPusAfsuccAfuCfAfaagcUfuUfgauaascsu	2345	AGUUUAUCAAAGCUUUGAUGGAUU	2488
AD-953776.1	csuscug (Chd)UfgAfUfUfcuuggcgugaL96	2172	VPusCfscagCfcAfAfgaauCfaGfcagagsusg	2346	CACUCUGCUGAUUCUUGGCGUGC	2489
AD-953784.1	csascca (Ahd)GfaCfCfAfaaanguuguaL96	2173	VPusAfscaaCfaUfUfguggUfcUfuggugscsu	2347	AGCACCAAGACCACAAUGUUGUG	2490
AD-953792.1	gsasgga (Uhd)GfaCfUfCfugaauccgagaL96	2174	VPusCfsucgAfuUfCfagagUfcAfuccucscsa	2348	UGGAGGAUGACUCUGAAUCGAGA	2491
AD-953800.1	csusgaa (Ahd)UfuGfUfGfuuagacgguaL96	2175	VPusAfsccgUfcUfAfacacAfaUfuucagsasa	2349	UUCUGAAAUGUGUUAGACGGUA	971
AD-953808.1	uscscgc (Chd)UfuUfUfAfucugcuucgaL96	2176	VPusCfsgaaGfcAfGfauaaAfaGfgcggascsa	2350	UGUCCGCCUUUUAUCUGCUUCGU	2492
AD-953815.1	gsasacu (Ahd)CfaUfCfGfaucauggagaL96	2177	VPusCfsuccAfuGfAfucgaUfgUfaguucsasa	2351	UUGAACUACAUCGAUCAUGGAGA	2493
AD-953823.1	gscscuc (Chd)AfuCfUfCfauuucccgaL96	2178	VPusCfsggaGfaAfAfugagAfuGfgaggcsusg	2352	CAGCCUCCAUCUCAUUUCUCCGU	2494
AD-953831.1	gsusuug (Chd)AfuUfUfGfgaguuuaggaL96	2179	VPusCfscuaAfaCfUfcfaaAfuGfcaaacusg	2353	CAGUUUGCAUUUGGAGUUUAGGU	2495
AD-953839.1	asgsaug (Chd)UfuUfGfAfuuuuggccgaL96	2180	VPusCfsggcCfaAfAfaucaAfaGfcaucususg	2354	CAAGAUGC UUUGAUUUUGGCCGG	2496
AD-953847.1	gsasaaU (Chd)CfuGfCfUfuuagucgagaL96	2181	VPusCfsucgAfcUfAfaagcAfgGfauuucsasg	2355	CUGAAAUCUUCU UUUGUCGAGA	2497
AD-953855.1	gscsuau (Uhd)CfaUfAfAfucacauucgaL96	2182	VPusCfsgaaUfgUfGfauuaUfgAfauagcsasu	2356	AUGCUAUUCAUAAUCACAUUCGU	988
AD-953769.1	gscsuuu (Ghd)AfuGfGfAfuucauucuaL96	2183	VPusAfsgauUfaGfAfauccAfuCfaaagcsusu	2357	AAGCUUUGAUGGAUUCUAAUCUU	946
AD-953777.1	gscsagc (Uhd)UfgUfCfCfagguuuuagaL96	2184	VPusCfsaauAfaCfCfuggaCfaAfgcugcsusc	2358	GAGCAGCUUGUCCAGGUUUUAGA	2498
AD-953785.1	ascscAA (Ghd)AfcCfAfCfaaanguugugaL96	2185	VPusCfsacaAfcAfUfugugGfuCfuuggusgsc	2359	GCACCAAGACCACAAUGUUGUGA	2499
AD-953793.1	asgsgau (Ghd)AfcUfCfUfgaaucgagaaL96	2186	VPusUfscucGfaUfUfcagaGfuCfauccuscsc	2360	GGAGGAUGACUCUGAAUCGAGAU	2500
AD-953801.1	usgsaaa (Uhd)UfgUfGfUfuagacgguaL96	2187	VPusUfsaccGfuCfUfaacaCfaAfuucasgsa	2361	UCUGAAAUGUGUUAGACGGUAC	1003
AD-953809.1	cscsgcc (Uhd)UfuUfAfUfcugcuucguaL96	2188	VPusAfsccaAfgCfAfgaauAfaAfgggcgsasc	2362	GUCCGCCUUUUAUCUGCUUCGUU	2501

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-953816.1	csusuug (Ghd) CfgGfAfUfugcauuccuaL96	2189	VPusAfsग्gaAfuGfCfaaucCfgCfcaaagsasa	2363	UUCUUUGGCGGAUUGCAUCCUU	2502
AD-953824.1	cscsucc (Ahd)UfcUfCfAfuuucccguuaL96	2190	VPusAfscgгAfgAfAfaugaGfaUfggaggsucu	2364	AGCCUCCAUCUCAUUUCUCCGUC	2503
AD-953832.1	gsuscua (Ghd) GfaAfGfAfgcuguaccgaL96	2191	VPusCfsgग्gAfcAfGfcucuUfcCfuagacsusc	2365	GAGUCUAGGAAGAGCUGUACCGU	2504
AD-953840.1	gsgscgg (Ghd)AfaAfCfUfugcuugcagaL96	2192	VPusCfsugcAfaGfCfaaguUfuCfcggccsasa	2366	UUGGCCGAAACUUGCUUGCAGC	2505
AD-953848.1	ususuag (Uhd) CfgAfGfAfaccaaugauaL96	2193	VPusAfsucaUfuGfGfuucuCfgAfcuaaasgsc	2367	GCUUUAGUCGAGAACCAAUGAUG	2506
AD-953856.1	ususcau (Ahd) AfuCfAfCfauucguuugaL96	2194	VPusCfsaaaCfgAfAfugugAfuUfaugaasusa	2368	UAUUCAUAAUCACAUUCGUUUGU	972
AD-953770.1	gsasuuc (Uhd)AfaUfCfUfuccaagguuaL96	2195	VPusAfsaccUfuGfGfaagaUfuAfgaaucscsa	2369	UGGAUUCUAAUCUCCAAGGUUA	952
AD-953778.1	csasग्gu (Uhd)UfaUfGfAfacugacguuaL96	2196	VPusAfsacgUfcAfGfuucaUfaAfacцugsgsa	2370	UCCAGGUUUAUGAACUGACGUUA	964
AD-953786.1	gsasgua (Uhd)UfgUfGfGfaacuauagaL96	2197	VPusCfsuauAfaGfUfuccaCfaAfuacucscsc	2371	GGGAGUAUUGUGGAACUUAUAGC	998
AD-953794.1	gsgsaug (Ahd) CfuCfUfGfaaucgagauaL96	2198	VPusAfsucuCfgAfUfucagAfgUfcauccsusc	2372	GAGGAUGACUCUGAAUCGAGAUC	2507
AD-953802.1	gsasaaU (Uhd) GfuGfUfUfagacग्guacaL96	2199	VPusGfsuacCfgUfCfuaacAfcAfauuucsasg	2373	CUGAAAUUGUGUAGACGGUACC	2508
AD-953817.1	ususugg (Chd) GfgAfUfUfгcauuccuuaL96	2200	VPusAfsagгAfaUfGfcaauCfcGfccaaasgsa	2374	UCUUUGCGGAUUGCAUCCUUU	2509
AD-953825.1	csuscca (Uhd) CfuCfAfUfuucccгgucaL96	2201	VPusGfsacgGfaGfAfaaugAfgAfuggagsgsc	2375	GCCUCCAUCUCAUUUCUCCGUCA	2510
AD-953833.1	uscsuag (Ghd)AfaGfAfGfcuguaccguuaL96	2202	VPusAfscgгUfaCfAfgcucUfuCfcuagascsu	2376	AGUCUAGGAAGAGCUGUACCGUU	2511
AD-953841.1	csusucu (Chd)UfaAfGfUfcccauccgaaL96	2203	VPusUfscgгAfuGfGfgacuUfaGfagaagsgsg	2377	CCCUUCUCUAAGUCCCAUCCGAC	2512
AD-953849.1	ususagu (Chd) GfaGfAfAfccaaugaugaL96	2204	VPusCfsaucAfuUfGfguucUfcGfacuaasasg	2378	CUUUAGUCGAGAACCAAUGAUGG	2513

Таблица 11. Немодифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-953943.1	AGCUACCAAGAAAGACCGUGA	1784	430-450	UCACGGTCUUUCUUGGUAGCUGA	2574	428-450
AD-953944.1	CUACCAAGAAAGACCGUGUGA	1794	432-452	UCACACGGUCUUUCUUGGUAGCU	1955	430-452
AD-953945.1	UACCAAGAAAGACCGUGUGAA	2514	433-453	UUCACACGGUCUUUCUUGGUAGC	2575	431-453
AD-953946.1	CAUUGUCUGACAAUAUGUGAA	119	455-475	UUCACATAUUGUCAGACAAUGAU	320	453-475
AD-953947.1	AAUGCCUCAACAAAGUUUAUCA	1826	597-617	UGAUAACUUUGUUGAGGCAUUCG	1988	595-617
AD-953948.1	UCAACAAAGUUUAUCAAGCUA	2515	603-623	UAGCUUTGAUAACUUUGUUGAGG	2576	601-623

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8
AD-953949.1	CAACAAAGUUUAUCAAGCUUA	2516	604-624	UAAGCUTUGAUAAACUUUGUUGAG	2577	602-624
AD-953950.1	GCUUUGAUGGAUUCUAAUCUA	1847	620-640	UAGAUUAGAAUCCAUCAAAGCUU	2010	618-640
AD-953951.1	UUGAUGGAUUCUAAUCUCCA	161	623-643	UGGAAGAUUAGAAUCCAUCAAAG	362	621-643
AD-953952.1	AUGGAUUCUAAUCUCCAAGA	2517	626-646	UCUUGGAAGAUUAGAAUCCAUCA	2578	624-646
AD-953953.1	GAUUCUAAUCUCCAAGGUUA	146	629-649	UAACCUTGGAAGAUUAGAAUCCA	347	627-649
AD-953954.1	AUUCUAAUCUCCAAGGUUAA	1785	630-650	UUAACCTUGGAAGAUUAGAAUCC	2579	628-650
AD-953955.1	UUCUAAUCUCCAAGGUUACA	191	631-651	UGUAACCUUGGAAGAUUAGAAUC	392	629-651
AD-953956.1	UCCAAGGUUACAGCUCGAGA	1795	639-659	UCUCGAGCUGUAACCUUGGAAGA	1956	637-659
AD-953957.1	UGUCCCCAAAUAUUGGCUUA	2518	844-864	UAAGCCAUAAUUUGGGAACAGC	2580	842-864
AD-953958.1	AGGCCUUCAUAGCGAACCGUA	1827	909-929	UCAGGUTCVCUAUGAAGGCCUUU	2581	907-929
AD-953959.1	CCAGGUUUAUGAACUGACGUA	2519	1216-1236	UACGUCAGUUCAUAAACCUGGAC	2582	1214-1236
AD-953960.1	CAGGUUUAUGAACUGACGUUA	158	1217-1237	UAACGUCAGUUCAUAAACCUGGA	359	1215-1237
AD-953961.1	AGGUUUAUGAACUGACGUUAA	1786	1218-1238	UUAACGTCAGUUCAUAAACCUGG	2583	1216-1238
AD-953962.1	GUUUAUGAACUGACGUUACAA	2520	1220-1240	UUGUAACGUCAGUUCAUAAACCU	2584	1218-1240
AD-953963.1	UUUAUGAACUGACGUUACAU	1807	1221-1241	UAUGUAACGUCAGUUCAUAAACC	1968	1219-1241
AD-953964.1	ACUGACGUUACAUCAUACACA	129	1228-1248	UGUGUATGAUGUAACGUCAGUUC	330	1226-1248
AD-953965.1	CAGCACCAAGACCACAAUGUA	1816	1247-1267	UACAUUGUGGUCUUGGUGCUGUG	1978	1245-1267
AD-953966.1	GCACCAAGACCACAAUGUUGA	1828	1249-1269	UCAACATUGUGGUCUUGGUGCUG	2585	1247-1269
AD-953967.1	GCAGCAGCUCUUCAGAACGCA	2521	1291-1311	UGCUGUCUGAAGAGCUGCUGCAA	2586	1289-1311
AD-953968.1	GAGUAUUGUGGAACUUAUAGA	1859	1405-1425	UCUAUAAGUUCACAAUACUCCC	2023	1403-1425
AD-953969.1	AGUAUUGUGGAACUUAUAGCA	1787	1406-1426	UGCUAUAAGUUCACAAUACUCC	1948	1404-1426
AD-953970.1	GUUAUUGUGGAACUUAUAGCUA	1797	1407-1427	UAGCUATAAGUUCACAAUACUC	2587	1405-1427
AD-953971.1	UGGAGGAUGACUCUGAAUCGA	1829	1503-1523	UCGAUUCAGAGUCAUCCUCCAAG	1991	1501-1523
AD-953972.1	GAGGAUGACUCUGAAUCGAGA	1839	1505-1525	UCUCGATUCAGAGUCAUCCUCCA	2588	1503-1525
AD-953973.1	AGGAUGACUCUGAAUCGAGAA	1850	1506-1526	UUCUCGAUUCAGAGUCAUCCUCC	2013	1504-1526
AD-953974.1	GGAUGACUCUGAAUCGAGUA	1860	1507-1527	UAUCUCGAUUCAGAGUCAUCCUC	2024	1505-1527
AD-953975.1	GACUCUGAAUCGAGAUCCGAA	1788	1511-1531	UUCGGATCUCGAUUCAGAGUCAU	2589	1509-1531

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8
AD-953976.1	ACUCUGAAUCGAGAUCCGGAUA	1798	1512-1532	UAUCCGAUCUCGAUUCAGAGUCA	1959	1510-1532
AD-953977.1	CUCUGAAUCGAGAUCCGGAUGA	1809	1513-1533	UCAUCCGAUCUCGAUUCAGAGUC	1970	1511-1533
AD-953978.1	UCUGAAUCGAGAUCCGGAUGUA	2522	1514-1534	UACAUCCGAUCUCGAUUCAGAGU	2590	1512-1534
AD-953979.1	UUCUGAAUUGUGUUAGACGA	1818	1885-1905	UCGUCUAACACAUAUUUCAGAACU	1980	1883-1905
AD-953980.1	UCUGAAUUGUGUUAGACGGA	1830	1886-1906	UCCGUCTAACACAUAUUUCAGAAC	2591	1884-1906
AD-953981.1	CUGAAUUGUGUUAGACGGUA	165	1887-1907	UACCGUCUAACACAUAUUUCAGAA	366	1885-1907
AD-953982.1	UGAAUUGUGUUAGACGGUAA	1851	1888-1908	UUACCGTCUAACACAUAUUUCAGA	2592	1886-1908
AD-953983.1	GAAUUGUGUUAGACGGUACA	1861	1889-1909	UGUACCGUCUAACACAUAUUUCAG	2025	1887-1909
AD-953984.1	CGGUACCGACAACCAGUAUUA	2523	1903-1923	UAAUACTGGUUGUCGGUACCGUC	2593	1901-1923
AD-953985.1	ACAGCAGUGUUGAUAAAUUUA	1789	2073-2093	UAAAUUTAUCAACACUGCUGUCA	2594	2071-2093
AD-953986.1	CCUCUUGUCCAUUGUGUCCGA	1819	2189-2209	UCGGACACAUAUGGACAAGAGGUG	1981	2187-2209
AD-953987.1	UCCGCCUUUUUUCUGCUUCGA	1840	2205-2225	UCGAAGCAGAUAAAAGGCGGACA	2003	2203-2225
AD-953988.1	CCGCCUUUUUUCUGCUUCGUA	1852	2206-2226	UACGAAGCAGAUAAAAGGCGGAC	2015	2204-2226
AD-953989.1	CGCCUUUUUUCUGCUUCGUUA	1790	2207-2227	UAACGAAGCAGAUAAAAGGCGGGA	1951	2205-2227
AD-953990.1	CAAACUCUAUAAAGUCCUCA	2524	2347-2367	UGAGGAACUUUAUAGAGUUUGCU	2595	2345-2367
AD-953991.1	UCUAUAAAGUCCUCUUGACA	181	2352-2372	UGUCAAGAGGAACUUUAUAGAGU	382	2350-2372
AD-953992.1	CAUCUUGAACUACAUCGAUCA	1811	2407-2427	UGAUCGAUGUAGUUCAAGAUGUC	1972	2405-2427
AD-953993.1	AUCUUGAACUACAUCGAUCAA	2525	2408-2428	UUGAUCGAUGUAGUUCAAGAUGU	2596	2406-2428
AD-953994.1	UCUUGAACUACAUCGAUCAUA	2526	2409-2429	UAUGAUCGAUGUAGUUCAAGAUG	2597	2407-2429
AD-953995.1	CUUGAACUACAUCGAUCAUGA	1820	2410-2430	UCAUGATCGAUGUAGUUCAAGAU	2598	2408-2430
AD-953996.1	UUGAACUACAUCGAUCAUGGA	211	2411-2431	UCCAUGAUCGAUGUAGUUCAAGA	412	2409-2431
AD-953997.1	GAACUACAUCGAUCAUGGAGA	1841	2413-2433	UCUCCATGAUCGAUGUAGUUCAA	2599	2411-2433
AD-953998.1	UUUGGCGGAUUGCAUCCUUA	1862	2560-2580	UAAGGAAUGCAAUCCGCCAAAGA	2026	2558-2580
AD-953999.1	UUGGCGGAUUGCAUCCUUUA	2527	2561-2581	UAAAGGAAUGCAAUCCGCCAAAG	2600	2559-2581
AD-954000.1	GCUACAGUGAGUUAGGACUGA	2528	2673-2693	UCAGUCCUAACUCACUGUAGCUG	2601	2671-2693
AD-954001.1	CUCUGAGGAACAGUCCUAUA	2529	2715-2735	UAUAGGAACUGUCCUCAGAGUC	2602	2713-2735
AD-954002.1	CUGAGGAACAGUCCUAUUGA	1791	2717-2737	UCAAUAGGAACUGUCCUCAGAG	1952	2715-2737

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8
AD-954003.1	UGAGGAACAGUCCUAUUGGA	1800	2718-2738	UCCAUAAGGAACUGUCCUCAGA	1961	2716-2738
AD-954004.1	GAGGAACAGUCCUAUUGGCA	2530	2719-2739	UGCCAATAGGAACUGUCCUCAG	2603	2717-2739
AD-954005.1	GAGUGCUCAAUAAUGUUGUCA	1832	2868-2888	UGACAACAUUAAUGAGCACUCGU	1994	2866-2888
AD-954006.1	GCCUCCAUCUCAUUUCUCCGA	1842	3061-3081	UCGGAGAAAUGAGAUGGAGGCUG	2005	3059-3081
AD-954007.1	CCUCCAUCUCAUUUCUCCGUA	1854	3062-3082	UACGGAGAAAUGAGAUGGAGGCU	2017	3060-3082
AD-954008.1	CUCCAUCUCAUUUCUCCGUCA	1863	3063-3083	UGACGGAGAAAUGAGAUGGAGGC	2027	3061-3083
AD-954009.1	UCUCCGUCAGCACAUAACCA	1801	3075-3095	UGGUUATUGUGCUGACGGAGAAA	2604	3073-3095
AD-954010.1	CUCCGUCAGCACAUAACCAA	2531	3076-3096	UUGGUUAAUUGUGCUGACGGAGAA	2605	3074-3096
AD-954011.1	UCCGUCAGCACAUAACCGAGA	1812	3077-3097	UCUGGUTAUUGUGCUGACGGAGA	2606	3075-3097
AD-954012.1	AGAGGCUAUAACCUACUACCA	2532	3104-3124	UGGUAGTAGGUUAUAGCCUCUAU	2607	3102-3124
AD-954013.1	ACCUACUACCAAGCAUAACAA	2533	3114-3134	UUGUUATGCUUGGUAGUAGGUUA	2608	3112-3134
AD-954014.1	AACCUUUAAGAGUUUUGCA	1822	3152-3172	UGCAAUAACUCUUGAAAGGUUUAU	1984	3150-3172
AD-954015.1	AGUUUGCAUUUGGAGUUUAGA	1833	3262-3282	UCUAAACUCCAAAUGCAAACUGG	1995	3260-3282
AD-954016.1	CAGAUGAGUCUAGGAAGAGCA	2534	3315-3335	UGCUCUTCCUAGACUCAUCUGAG	2609	3313-3335
AD-954017.1	GUCUAGGAAGAGCUGUACCGA	1855	3322-3342	UCGGUACAGCUCUCCUAGACUC	2018	3320-3342
AD-954018.1	UAGGAAGAGCUGUACCGUUGA	1792	3325-3345	UCAACGGUACAGCUCUCCUAGA	1953	3323-3345
AD-954019.1	GUCAGCUUGGUUCCCAUUGGA	1823	3376-3396	UCCAUGGGAACCAAGCUGACGA	1985	3374-3396
AD-954020.1	GGCCGGAAACUUGCUUGCAGA	1856	3427-3447	UCUGCAAGCAAGUUUCCGGCCAA	2019	3425-3447
AD-954021.1	CUUCUCUAAGUCCCAUCCGAA	1865	3678-3698	UUCGGATGGGACUUAGAGAAGGG	2610	3676-3698
AD-954022.1	GAGAACAAGCAUCUGUACCGA	1803	3723-3743	UCGGUACAGAUGCUUGUUCUCCU	1964	3721-3743
AD-954023.1	AACAAGCAUCUGUACCGUUGA	2535	3726-3746	UCAACGGUACAGAUGCUUGUUCU	2611	3724-3746
AD-954024.1	AGCAUCUGUACCGUUGAGUCA	2536	3730-3750	UGACUCAACGGUACAGAUGCUUG	2612	3728-3750
AD-954025.1	GCAGCUUCUAGACAAUCUGAA	2537	3773-3793	UUCAGATUGUCUAGAAGCUGCAC	2613	3771-3793
AD-954026.1	UCUAGACAAUCUGAUACCUCA	148	3779-3799	UGAGGUUAUCAGAUUGUCUAGAAG	349	3777-3799
AD-954027.1	UCAGGUCCGUUACAACAAGA	2538	3797-3817	UCUUGUTGUAACAGGACCUGAGG	2614	3795-3817
AD-954028.1	GGUCCGUUACAACAAGUAAA	210	3800-3820	UUUACUTGUUGUAACAGGACCUG	411	3798-3820
AD-954029.1	CAAGUAAAUCCUCAUCACUGA	2539	3813-3833	UCAGUGAUGAGGAUUUACUUGUU	2615	3811-3833



ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8
AD-954030.1	UUUCUAUCAUCUCCUUCAUA	172	3838-3858	UAUGAAGGAAGAUAGAAACU	373	3836-3858
AD-954031.1	UUCAUACCUCAAACUGCAUGA	2540	3853-3873	UCAUGCAGUUUGAGGUUAUGAAGG	2616	3851-3873
AD-954032.1	ACCUCAAACUGCAUGAUGUCA	2541	3858-3878	UGACAUCAUGCAGUUUGAGGUUAU	2617	3856-3878
AD-954033.1	CAGGACAUUGGGAAGUGUGUA	2542	4001-4021	UACACACUCCCAUGUCCUGCA	2618	3999-4021
AD-954034.1	CCUGAAAUCUGCUUUAGUCA	1824	4039-4059	UGACUAAAGCAGGAUUUCAGGUA	1986	4037-4059
AD-954035.1	CUGAAAUCUGCUUUAGUCGA	1835	4040-4060	UCGACUAAAGCAGGAUUUCAGGU	1997	4038-4060
AD-954036.1	GAAAUCCUGCUUUAGUCGAGA	1845	4042-4062	UCUCGACUAAAGCAGGAUUUCAG	2008	4040-4062
AD-954037.1	AAUCCUGCUUUAGUCGAGAAA	2543	4044-4064	UUUCUCGACUAAAGCAGGAUUUC	2619	4042-4064
AD-954038.1	UUUAGUCGAGAACCAUGAUA	1857	4052-4072	UAUCAUTGGUUCUCGACUAAAGC	2620	4050-4072
AD-954039.1	UUAGUCGAGAACCAUGAUGA	1866	4053-4073	UCAUCATUGGUUCUCGACUAAAG	2621	4051-4073
AD-954040.1	GAUGGCAACUGUUUGUGUUCA	2544	4069-4089	UGAACACAAACAGUUGCCAUCAU	2622	4067-4089
AD-954041.1	GAGUGUCACAAAGAACCGUGA	1804	4369-4389	UCACGGTUCUUUGUGACACUCGU	2623	4367-4389
AD-954042.1	AGUGUCACAAAGAACCGUGCA	2545	4370-4390	UGCACGGUUCUUUGUGACACUCG	2624	4368-4390
AD-954043.1	UGCAGUAAGAAUGCUAUUCA	111	4387-4407	UGAAUAGCAUUCUUAUCUGCACG	312	4385-4407
AD-954044.1	AGAAUGCUAUUCAUAAUCACA	115	4395-4415	UGUGAUTAUGAAUAGCAUUCUUA	316	4393-4415
AD-954045.1	GCUAUUCAUAAUCACAUUCGA	1846	4400-4420	UCGAAUGUGAUUAUGAAUAGCAU	2009	4398-4420
AD-954046.1	AUCACAUUCGUUUGUUUGAAA	1717	4410-4430	UUUCAAAACAAACGAAUGUGAUUA	1878	4408-4430
AD-954047.1	UGUUUGAACCUCUUGUUUAUA	127	4422-4442	UUUAACAAGAGGUUCAAAACAA	328	4420-4442
AD-954048.1	GUUUGAACCUUCUUGUUUAUAAA	123	4423-4443	UUUAUAACAAGAGGUUCAAAACA	324	4421-4443
AD-954049.1	UUUGAACCUUCUUGUUUAUAAAA	122	4424-4444	UUUUUAACAAGAGGUUCAAAACA	323	4422-4444
AD-954050.1	GCUUUAAAACAGUACACGACA	2546	4445-4465	UGUCGUGUACUGUUUUAAGCUU	2625	4443-4465
AD-954051.1	AGCUGGUUCAGUUACGGGUUA	1766	4512-4532	UAACCCGUAACUGAACCCAGCUGC	1927	4510-4532
AD-954052.1	GCUGGUUCAGUUACGGGUUA	2547	4513-4533	UUAACCCGUAACUGAACCCAGCUG	2626	4511-4533
AD-954053.1	UGGUUCAGUUACGGGUUAAUA	2548	4515-4535	UAUUAAACCCGUAACUGAACCCAGC	2627	4513-4535
AD-954054.1	GUUCAGUUACGGGUUAAUUA	1775	4517-4537	UUAAUUAAACCCGUAACUGAACCA	1936	4515-4537
AD-954055.1	CAGUUACGGGUUAAUUCUGA	1718	4520-4540	UCAGUAAUUAAACCCGUAACUGAA	1879	4518-4540
AD-954056.1	UUACGGGUUAAUUCUGUCUA	2549	4523-4543	UAGACAGUAAUUAAACCCGUAACU	2628	4521-4543

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8
AD-954057.1	UGGAUUCAGAUCCAGGUGUUUA	131	4545-4565	UAAACACCUGAUCUGAAUCCAGA	332	4543-4565
AD-954058.1	UAUGAACGCUAUCAUUCAA	196	4667-4687	UUUUGAAUGAUAGCGUUCAUAA	397	4665-4687
AD-954059.1	GCGACUGUCUCGACAGAUAGA	2550	4963-4983	UCUAUCTGUCGAGACAGUCGCUU	2629	4961-4983
AD-954060.1	CGACUGUCUCGACAGAUAGCA	2551	4964-4984	UGCUAUCUGUCGAGACAGUCGCU	2630	4962-4984
AD-954061.1	GACUGUCUCGACAGAUAGCUA	1776	4965-4985	UAGCUATCUGUCGAGACAGUCGC	2631	4963-4985
AD-954062.1	ACUGUCUCGACAGAUAGCUGA	1709	4966-4986	UCAGCUAUCUGUCGAGACAGUCG	1869	4964-4986
AD-954063.1	CCCAAUGUUAGCCAAACAGCA	2552	4996-5016	UGCUGUTUGGCUAACAUUGGGAG	2632	4994-5016
AD-954065.1	CACAUUGACUCUCAUGAAGCA	2553	5021-5041	UGC UUCAUGAGAGUCAAUUGGCA	2633	5019-5041
AD-954066.1	GCCCUUGGAGUGUUAAAUACA	1729	5039-5059	UGUAUUTAACACUCCAAGGGCUU	2634	5037-5059
AD-954067.1	ACAUGC UUUUACGGAGUAUGA	1748	5100-5120	UCAUACTCCGUAAAAGCAUGUCU	2635	5098-5120
AD-954068.1	UUUUACGGAGUAUGUUCGUCA	1768	5106-5126	UGACGAACAUACUCCGUAAAAGC	1929	5104-5126
AD-954069.1	UUUACGGAGUAUGUUCGUCAA	1777	5107-5127	UUGACGAACAUACUCCGUAAAAG	1938	5105-5127
AD-954070.1	GAGCACUGUUCAACUGUGGAA	2554	5149-5169	UCCACAGUUGAACAGUGCUCAC	2636	5147-5169
AD-954071.1	AAGAUUUGUUCUUUCUCGUA	113	5217-5237	UACGAGAAAGAACAUAUCUUA	314	5215-5237
AD-954072.1	GAUAUUGUUCUUUCUCGUUA	1739	5219-5239	UAUACGAGAAAGAACAUAUCUU	1900	5217-5239
AD-954073.1	UUGUUCUUUCUCGUUAUCAGA	1749	5223-5243	UCUGAATACGAGAAAGAACAUA	2637	5221-5243
AD-954074.1	UGUUCUUUCUCGUUAUCAGGA	125	5224-5244	UCCUGAAUACGAGAAAGAACAUA	326	5222-5244
AD-954075.1	AUUUUC AAGGUUCUAUUAACA	137	5368-5388	UGUAUAGAAACCUUGAAAUGU	338	5366-5388
AD-954076.1	GUGAGCAGCAACAUACUUUCA	2555	5445-5465	UGAAAGTAUGUUGCUCUCACUC	2638	5443-5465
AD-954077.1	GCAACAUACUUUCUAUUGCCA	187	5452-5472	UGGCAATAGAAAGUAUGUUGCUG	388	5450-5472
AD-954078.1	AUCUUC AAGUCUGGAAUGUUA	1721	5507-5527	UAACAUTCCAGACUUGAAGAUGU	2639	5505-5527
AD-954079.1	CUGCUUGUCAACCACACCGAA	2556	5672-5692	UUCGGUGUGGUUGACAAGCAGCA	2640	5670-5692
AD-954080.1	UCCGAGCACUUAACGUGGCUA	2557	5888-5908	UAGCCACGUUAAGUGCUCGGAGU	2641	5886-5908
AD-954081.1	CCUCCAGUACAGGACUUCAUA	2558	5951-5971	UAUGAAGUCCUGUACUGGAGGCU	2642	5949-5971
AD-954082.1	CAGGCAAUUCAGUCUCGUUGA	1751	6014-6034	UCAACGAGACUGAAUUGCCUGGA	1912	6012-6034
AD-954083.1	AGGCAAUUCAGUCUCGUUGUA	1760	6015-6035	UACAACGAGACUGAAUUGCCUGG	1921	6013-6035
AD-954084.1	GGCAAUUCAGUCUCGUUGUGA	1770	6016-6036	UCACAACGAGACUGAAUUGCCUG	1931	6014-6036

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-954085.1	GCAAUUCAGUCUCGUUGUGAA	1712	6017-6037	UUCACAACGAGACUGAAUUGCCU	1873	6015-6037
AD-954086.1	CAAUUCAGUCUCGUUGUGAAA	167	6018-6038	UUUCACAACGAGACUGAAUUGCC	368	6016-6038
AD-954087.1	AUGGUCGACAUCUUGCUUGA	1723	6170-6190	UCAAGCAAGGAUGUCGACCAUGC	1884	6168-6190
AD-954088.1	GGUCGACAUCUUGCUUGUCA	2559	6172-6192	UGACAAGCAAGGAUGUCGACCAU	2643	6170-6192
AD-954089.1	GUCGACAUCUUGCUUGUCGA	1732	6173-6193	UCGACAAGCAAGGAUGUCGACCA	1893	6171-6193
AD-954090.1	CUGGACAGGUUUCGUCUCUCA	2560	6326-6346	UGAGAGACGAAACCUGUCCAGCA	2644	6324-6346
AD-954091.1	CAUGCAAGACUCACUUGUCA	1742	6349-6369	UGACUAAGUGAGUCUUGCAUGGU	1903	6347-6369
AD-954092.1	AUGCAAGACUCACUUGUCCA	1752	6350-6370	UGGACUAAGUGAGUCUUGCAUGG	1913	6348-6370
AD-954093.1	UGUCACUGGAAACAGUGAGUA	2561	6414-6434	UACUCACUGUUCCAGUGACACG	2645	6412-6434
AD-954094.1	CACUGGAAACAGUGAGUCCGA	1761	6417-6437	UCGGACTCACUGUUCCAGUGAC	2646	6415-6437
AD-954095.1	GCUGGUGAAUCGGAUCCUGA	1780	6514-6534	UCAGGAAUCCGAUUCACCAGCUC	1941	6512-6534
AD-954096.1	AACUCGGAGUUAACCUAAGA	2562	6560-6580	UCUUAAGGUUGAACUCCGAGUUA	2647	6558-6580
AD-954097.1	ACUCGGAGUUAACCUAAGCA	2563	6561-6581	UGCUIAGGUUGAACUCCGAGUUC	2648	6559-6581
AD-954098.1	CUCGGAGUUAACCUAAGCCA	2564	6562-6582	UGGCUUAGGUUGAACUCCGAGUU	2649	6560-6582
AD-954099.1	CUGGAGCAAGUUGAAUGAUC	2565	6754-6774	UGAUCATUCAACUUGCUCAGUA	2650	6752-6774
AD-954100.1	AGAGCAGCUUCUUGUCCAGA	2566	7120-7140	UCUGGACUAAGAAGCUGCUCUCC	2651	7118-7140
AD-954101.1	CUUGUCAACAGCUACACACGA	2567	7361-7381	UCGUGUGUAGCUGUUGACAAGGG	2652	7359-7381
AD-954102.1	UCAACAGCUACACACGUGUGA	1781	7365-7385	UCACACGUGUGUAGCUGUUGACA	1942	7363-7385
AD-954103.1	CAACAGCUACACACGUGUGCA	1714	7366-7386	UGCACACGUGUGUAGCUGUUGAC	1875	7364-7386
AD-954104.1	CUUUAAGGAGUUCAUCUACCA	2568	7486-7506	UGGUAGAUGAACUCCUUAAGAC	2653	7484-7506
AD-954105.1	GGACCAGUCGUACUCAGUUUA	2569	7524-7544	UAAACUGAGUACGACUGGUCCAG	2654	7522-7544
AD-954106.1	GACCAGUCGUACUCAGUUUGA	1725	7525-7545	UCAAACTGAGUACGACUGGUCCA	2655	7523-7545
AD-954107.1	ACCAGUCGUACUCAGUUUGAA	1734	7526-7546	UUCAAACUGAGUACGACUGGUCC	1895	7524-7546
AD-954108.1	CCAGUCGUACUCAGUUUGAAA	1744	7527-7547	UUUCAAAACUGAGUACGACUGGUC	1905	7525-7547
AD-954109.1	CAGUCGUACUCAGUUUGAAGA	120	7528-7548	UCUUCAAAACUGAGUACGACUGGU	321	7526-7548
AD-954110.1	GACGCUGACAGAACUGCGAAA	1715	8317-8337	UUUCGCAGUUCUGUCAGCGUCAC	1876	8315-8337
AD-954111.1	ACGCUGACAGAACUGCGAAGA	1726	8318-8338	UCUUCGCAGUUCUGUCAGCGUCA	1887	8316-8338

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-954112.1	UCAUUGAGAACUAUCCUCUGA	2570	8667-8687	UCAGAGGAUAGUUCUCAUGAGG	2656	8665-8687
AD-954113.1	CGGCUGCUGACUUGUUUACGA	1764	9533-9553	UCGUAAACAAGUCAGCAGCCGGU	1925	9531-9553
AD-954114.1	GGCUGCUGACUUGUUUACGAA	1774	9534-9554	UUCGUAAACAAGUCAGCAGCCGG	1935	9532-9554
AD-954115.1	CUGCUGACUUGUUUACGAAAA	1783	9536-9556	UUUUCGTAACAAGUCAGCAGCC	2657	9534-9556
AD-954116.1	UGCUGACUUGUUUACGAAUA	2571	9537-9557	UAUUUCGUAAACAAGUCAGCAGC	2658	9535-9557
AD-954117.1	CUGACUUGUUUACGAAUGUA	1716	9539-9559	UACAUUTCGUAAACAAGUCAGCA	2659	9537-9559
AD-954118.1	UGACUUGUUUACGAAUGUCA	1727	9540-9560	UGACAUTUCGUAAACAAGUCAGC	2660	9538-9560
AD-954119.1	UAACGUAACUCUUUCUAUGCA	1736	10173-10193	UGCAUAGAAAGAGUUACGUUAAA	1897	10171-10193
AD-954120.1	CCGCUGACAUUCCGUUGUAA	1765	10311-10331	UUACAACGGAAUGUCAGCGGGU	1926	10309-10331
AD-954121.1	CUGACAUUCCGUUGUACAUA	2572	10314-10334	UAUGUACAACGGAAUGUCAGCG	2661	10312-10334
AD-954122.1	UCCGUUGUACAUGUCCUGUA	2573	10322-10342	UACAGGAACAUGUACAACGGAAA	2662	10320-10342

Таблица 12. Модифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-953943.1	asgscua (Chd) CfaAfGfAfaagaccgugaL96	2116	VPusCfsacgg (Tgn) cuuucuUfgGfuagcusgsa	2734	UCAGCUACCAAGAAAGACCGUGU	2445
AD-953944.1	csusacc (Ahd) AfgAfAfAfgaccgugugaL96	2126	VPusCfsacac (Ggn) gucuuuCfuUfgguagscsu	2735	AGCUACCAAGAAAGACCGUGUGA	2450
AD-953945.1	usascca (Ahd) GfaAfAfGfaccgugugaaL96	2663	VPusUfscaca (Cgn) ggucuuUfcUfugguasgsc	2736	GCUACCAAGAAAGACCGUGUGAA	2913
AD-953946.1	csasuug (Uhd) CfuGfAfCfaauaugugaaL96	2148	VPusUfscaca (Tgn) auugucAfgAfcaaugasasu	2737	AUCAUUGUCUGACAAUAUGUGAA	925
AD-953947.1	asasugc (Chd) UfcAfAfCfaaaguuaucaL96	2160	VPusGfsauaa (Cgn) uuuguuGfaGfgcauuscsg	2738	CGAAUGCCUCAACAAAGUUUAUCA	2479
AD-953948.1	uscsaac (Ahd) AfaGfUfUfaucaaagcuaL96	2664	VPusAfsagcuu (Tgn) gauaacUfuUfguugasgsg	2739	CCUCAACAAAGUUUAUCAAGCUU	922
AD-953949.1	csasaca (Ahd) AfgUfUfAfucaaagcuuaL96	2665	VPusAfsagcu (Tgn) ugauaaCfuUfuguugsasg	2740	CUCAACAAAGUUUAUCAAGCUUU	955
AD-953950.1	gscsuuu (Ghd) AfuGfGfAfuucuaaucuaL96	2183	VPusAfsaguu (Agn) gaauccAfuCfaaagcsusu	2741	AAGCUUUGAUGGAUUCUAUCUU	946
AD-953951.1	usuggau (Ghd) GfaUfUfCfaaauccuaL96	2666	VPusGfsgaag (Agn) uuagaaUfcCfaucaasasg	2742	CUUUGAUGGAUUCUAUCUCCA	967
AD-953952.1	asusgga (Uhd) UfcUfAfAfcuuccaagaL96	2667	VPusCfsuugg (Agn) agauuaGfaAfuccauscsa	2743	UGAUGGAUUCUAUCUCCAAGG	985
AD-953953.1	gsasuuc (Uhd) AfaUfCfUfuccaagguuaL96	2195	VPusAfsaccu (Tgn) ggaagaUfuAfgaauccsa	2744	UGGAUUCUAUCUCCAAGGUUA	952

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-953954.1	asusucu (Ahd) AfuCfUfUfccaagguuaaL96	2117	VPusUfSaacc (Tgn) uggaagAfuUfagaauscsc	2745	GGAUUCUAAUCUCCAAGGUUAC	965
AD-953955.1	ususcuca (Ahd) UfcUfUfCfcaagguuacaL96	2668	VPusGfsuaac (Cgn) uuggaaGfaUfuagaasusc	2746	GAUUCUAAUCUCCAAGGUUACA	997
AD-953956.1	ususcca (Ahd) GfgUfUfAfcagcucgagaL96	2127	VPusCfsucga (Ggn) cuguaaCfcUfuggaasgsa	2747	UCUCCAAGGUUACAGCUCGAGC	2451
AD-953957.1	usgsuuc (Chd) CfaAfAfAfuaauggcuuaL96	2669	VPusAfsagcc (Agn) uaauuuUfgGfgaacasgsc	2748	GCUGUCCCAAAAUUUGGCUUC	977
AD-953958.1	asgsgcc (Uhd) UfcAfUfAfgcgaaccugaL96	2161	VPusCfsaggu (Tgn) cgcuaUGfaAfggccususu	2749	AAAGGCCUUCAUAGCGAACCGUA	2480
AD-953959.1	cscsagg (Uhd) UfuAfUfGfaacugacguaL96	2670	VPusAfsagcc (Agn) guucaUfaAfcucggsasc	2750	GUCCAGGUUUUGAACUGACGUU	974
AD-953960.1	csasggu (Uhd) UfaUfGfAfaacugacguuaL96	2196	VPusAfsagcc (Cgn) agucaUfaAfaaccugsgsa	2751	UCCAGGUUUUGAACUGACGUUA	964
AD-953961.1	asgsguu (Uhd) AfuGfAfAfacugacguuaaL96	2118	VPusUfSaacc (Tgn) caguucAfuAfaaccusgsg	2752	CCAGGUUUUGAACUGACGUUAC	991
AD-953962.1	gsusuaa (Uhd) GfaAfCfUfgacguuacaaL96	2671	VPusUfsguaa (Cgn) gucaguUfcAfuaaaacsu	2753	AGGUUUUGAACUGACGUUACAU	2914
AD-953963.1	ususuau (Ghd) AfaCfUfGfagcguuacaaL96	2140	VPusAfsugua (Agn) cgucagUfuCfauaaascsc	2754	GGUUUUGAACUGACGUUACAUC	2462
AD-953964.1	ascsuga (Chd) GfuUfAfCfaucacacacaL96	2672	VPusGfsugua (Tgn) gauguaAfcGfucagususc	2755	GAACUGACGUUACAUACACACA	935
AD-953965.1	csasgca (Chd) CfaAfGfAfcacaauguaL96	2150	VPusAfscauu (Ggn) uggucuUfgGfugcugsusc	2756	CACAGCACCAAGACCACAAUGUU	2471
AD-953966.1	gscsacc (Ahd) AfgAfCfCfacauguugaL96	2162	VPusCfsaaca (Tgn) ugugguUfuUfggugcsusc	2757	CAGCACCAAGACCACAAUGUUGU	2481
AD-953967.1	gscsagc (Ahd) GfcUfCfUfucagaacgcaL96	2673	VPusGfscguu (Cgn) ugaagaGfcUfgcugcsasa	2758	UUGCAGCAGCUCUUCAGAACGCC	2915
AD-953968.1	gsasgua (Uhd) UfgUfGfGfaacuuauagaL96	2197	VPusCfsuaaa (Agn) guuccaCfaAfuaucscsc	2759	GGGAGUAUUGGGAACUUUAGC	998
AD-953969.1	asgsuau (Uhd) GfuGfGfAfaacuuauagcaL96	2119	VPusGfscuaa (Agn) aguuccAfcAfauacuscsc	2760	GGAGUAUUGGGAACUUUAGCU	2446
AD-953970.1	gsusauu (Ghd) UfgGfAfAfcuuauagcuaL96	2129	VPusAfsagcc (Tgn) aaguucCfaCfaauacsusc	2761	GAGUAUUGGGAACUUUAGCUG	2453
AD-953971.1	usgsgag (Ghd) AfuGfAfCfucgaaucgaL96	2163	VPusCfsgauu (Cgn) agagucAfuCfuccasag	2762	CUUGGAGGAUGACUCUGAAUCGA	2482
AD-953972.1	gsasgga (Uhd) GfaCfUfCfugaucgagaL96	2174	VPusCfsucga (Tgn) ucagagUfcAfuccucscsa	2763	UGGAGGAUGACUCUGAAUCGAGA	2491
AD-953973.1	asgsgau (Ghd) AfcUfCfUfgaaucgagaaL96	2186	VPusUfscucg (Agn) uucagaGfuCfaucuscsc	2764	GGAGGAUGACUCUGAAUCGAGAU	2500
AD-953974.1	gsgsaug (Ahd) CfuCfUfGfaucgagauaL96	2198	VPusAfsucuc (Ggn) auucagAfgUfcaucscusc	2765	GAGGAUGACUCUGAAUCGAGAU	2507
AD-953975.1	gsascuc (Uhd) GfaAfUfCfagauucggaL96	2120	VPusUfscgca (Tgn) cucgauUfcAfgagucsasu	2766	AUGACUCUGAAUCGAGAUCCGAU	2447
AD-953976.1	ascsucu (Ghd) AfaUfCfGfagauucggaL96	2130	VPusAfsuccg (Agn) ucucgaUfuCfagaguscsc	2767	UGACUCUGAAUCGAGAUCCGAU	1011
AD-953977.1	csuscug (Ahd) AfuCfGfAfgaucggaugaL96	2142	VPusCfsaacc (Ggn) aucucgAfuUfcagagsusc	2768	GACUCUGAAUCGAGAUCCGAUGU	2464
AD-953978.1	uscsuga (Ahd) UfcGfAfGfaucggauguaL96	2674	VPusAfscauc (Cgn) gaucucGfaUfucagagsu	2769	ACUCUGAAUCGAGAUCCGAUGUC	1013
AD-953979.1	ususcug (Ahd) AfaUfUfGfuguuagacgaL96	2152	VPusCfsgucu (Agn) acacaaUfuUfcagaacsu	2770	AGUUCUGAAUUGUGUUAGACGG	2473
AD-953980.1	uscsuga (Ahd) AfuUfGfUfguuagacggaL96	2164	VPusCfscguc (Tgn) aacacaAfuUfucagasc	2771	GUUCUGAAUUGUGUUAGACGGU	959
AD-953981.1	csusgaa (Ahd) UfuGfUfGfuuagacggaL96	2175	VPusAfsccgu (Cgn) uaacacAfuUfucagsasa	2772	UUCUGAAUUGUGUUAGACGGUA	971

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность МРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-953982.1	usgsaaa (Uhd) UfgUfGfUfuagacgguaaL96	2187	VPusUfsaccg (Tgn) cuaacaCfaAfuuucasgsa	2773	UCUGAAAUUGUGUUAGACGGUAC	1003
AD-953983.1	gsasaaU (Uhd) GfuGfUfUfagacgguaaL96	2199	VPusGfsuacc (Ggn) ucuaacAfcAfauuucsasg	2774	CUGAAAUUGUGUUAGACGGUACC	2508
AD-953984.1	csgsgua (Chd) CfgAfCfAfaccaguuuaL96	2675	VPusAfsauac (Tgn) gguuguCfGfuaaccgsusc	2775	GACGGUACCGACAACCAGUAUUU	2916
AD-953985.1	ascsagc (Ahd) GfuGfUfUfgauaaaauuaL96	2121	VPusAfsaaau (Tgn) aucaacAfcUfgcuguscsa	2776	UGACAGCAGUGUGUAUUUUUG	1015
AD-953986.1	csucsuc (Uhd) GfuCfCfAfauuguguccgaL96	2153	VPusCfsggac (Agn) caauggAfcAfagaggsusg	2777	CACCUUUGUCCAUUGUGUCCGC	2474
AD-953987.1	uscscgc (Chd) UfuUfUfAfucugcuucgaL96	2176	VPusCfsgaag (Cgn) agauaaAfaGfgcggascsa	2778	UGUCCGCCUUUUUAUCUGCUUCGU	2492
AD-953988.1	cscsgcc (Uhd) UfuUfAfUfcugcuucguaL96	2188	VPusAfsccgaa (Ggn) cagauaAfaAfggcggsasc	2779	GUCCGCCUUUUUAUCUGCUUCGUU	2501
AD-953989.1	csgsccu (Uhd) UfuAfUfCfugcuucguuaL96	2122	VPusAfsaccg (Agn) gcagauAfaAfggcggsasa	2780	UCCGCCUUUUUAUCUGCUUCGUU	1001
AD-953990.1	csasaac (Uhd) CfuAfUfAfaaguuccucaL96	2676	VPusGfsagga (Agn) cuuuauAfgAfguuugsusu	2781	AGCAAACUCUAUAAAGUCCUCU	918
AD-953991.1	uscuaU (Ahd) AfaGfUfUfccucuugacaL96	2132	VPusGfsucaa (Ggn) aggaacUfuUfauagasgsu	2782	ACUCUAUAAAGUCCUCUUGACA	987
AD-953992.1	csasucu (Uhd) GfaAfCfUfacaucgaucaL96	2144	VPusGfsaucg (Agn) uguaguUfcAfagaugsusc	2783	GACAUCUUGAACUACAUCGAUCA	2466
AD-953993.1	asuscuu (Ghd) AfaCfUfAfcaucgaucaL96	2677	VPusUfsgauc (Ggn) auguagUfuCfaagaugsusu	2784	ACAUCUUGAACUACAUCGAUCAU	2917
AD-953994.1	uscuaug (Ahd) AfcUfAfCfauccgaucaL96	2678	VPusAfsugau (Cgn) gauguaGfuUfcaagasusg	2785	CAUCUUGAACUACAUCGAUCAUG	2918
AD-953995.1	csusuga (Ahd) CfuAfCfAfucgaucaugaL96	2154	VPusCfsauga (Tgn) cgauguAfgUfucaagsasu	2786	AUCUUGAACUACAUCGAUCAUGG	930
AD-953996.1	usugaa (Chd) UfaCfAfUfcgaucauggaL96	2679	VPusCfscaug (Agn) ucgaugUfaGfuaaasgsa	2787	UCUUGAACUACAUCGAUCAUGGA	1017
AD-953997.1	gsasacu (Ahd) CfaUfCfGfaucauggagaL96	2177	VPusCfsucca (Tgn) gaucgaUfgUfaguucsasa	2788	UUGAACUACAUCGAUCAUGGAGA	2493
AD-953998.1	ususugg (Chd) GfgAfUfUfgcauuccuuaL96	2200	VPusAfsagga (Agn) ugcaauCfcGfccaaasgsa	2789	UCUUUGGCGGAUUGCAUUCUUU	2509
AD-953999.1	ususggc (Ghd) GfaUfUfGfcauuccuuaL96	2680	VPusAfsaagg (Agn) augcaaUfcCfGCCaaasasg	2790	CUUUGGCGGAUUGCAUUCUUUG	2919
AD-954000.1	gscsuac (Ahd) GfuGfAfGfuaggacugaL96	2681	VPusCfsaguc (Cgn) uaacucAfcUfguagcsusg	2791	CAGCUACAGUGAGUUAGGACUGC	2920
AD-954001.1	csuscug (Ahd) GfgAfAfCfaguuccuauaL96	2682	VPusAfsuagg (Agn) acuguuCfcUfcagagsusc	2792	GACUCUGAGGAACAGUUCUUAU	1019
AD-954002.1	csusgag (Ghd) AfaCfAfGfuuccuauugaL96	2123	VPusCfsaaau (Ggn) gaacugUfuCfcucagsasg	2793	CUCUGAGGAACAGUUCUUAUUGG	1021
AD-954003.1	usgsagg (Ahd) AfcAfGfUfuccuauuggaL96	2133	VPusCfscaau (Agn) ggaacuGfuUfccucasgsa	2794	UCUGAGGAACAGUUCUUAUUGGC	2455
AD-954004.1	gsasgga (Ahd) CfaGfUfUfccuauuggcaL96	2683	VPusGfsccaa (Tgn) aggaacUfgUfuccucsasg	2795	CUGAGGAACAGUUCUUAUUGGCU	2921
AD-954005.1	gsasgug (Chd) UfcAfAfUfaauguugucaL96	2166	VPusGfsacaa (Cgn) auuuuuGfaGfcacucgsusu	2796	ACGAGUGCUCAAUUAUUGUUGUCA	2484
AD-954006.1	gscscuc (Chd) AfuCfUfCfauuuccuccgaL96	2178	VPusCfsggag (Agn) aaugagAfuGfgaggcsusg	2797	CAGCCUCCAUUCUUAUUCUCCGU	2494
AD-954007.1	cssuc (Ahd) UfcUfCfAfauuuccuccgaL96	2190	VPusAfsccgga (Ggn) aaaugaGfaUfggaggsusu	2798	AGCCUCCAUUCUUAUUCUCCGUC	2503
AD-954008.1	csuscca (Uhd) CfuCfAfUfuuccuccgucaL96	2201	VPusGfsaccg (Agn) gaaaugAfgAfuggagsgsc	2799	GCCUCCAUUCUUAUUCUCCGUCA	2510
AD-954009.1	uscsucc (Ghd) UfcAfGfCfacaauaaccaL96	2134	VPusGfsguua (Tgn) ugugcuGfaCfGGagasasa	2800	UUUCUCCGUCAGCACAAUAACCA	2456

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-954010.1	csusccg (Uhd) CfaGfCfAfcaauaaccaL96	2684	VPusUfsgguu (Agn) uugugcUfgAfcggagsasa	2801	UUCUCCGUCAGCACAAUAACCAG	995
AD-954011.1	uscscgu (Chd) AfgCfAfCfaauaaccaL96	2145	VPusCfsuggu (Tgn) auugugCfuGfacggasgsa	2802	UCUCCGUCAGCACAAUAACCAGA	2467
AD-954012.1	asgsagg (Chd) UfaUfAfAfccuacuaccaL96	2685	VPusGfsguag (Tgn) agguuaUfaGfccucusasu	2803	AUAGAGGCUAUAACCUACUACCA	2922
AD-954013.1	ascscua (Chd) UfaCfCfAfagcauaacaaL96	2686	VPusUfsguua (Tgn) gcuuggUfaGfuaggususa	2804	UAACCUACUACCAAGCAUAACAG	1012
AD-954014.1	asasccu (Uhd) UfcAfAfGfaguuaugcaL96	2156	VPusGfscaau (Agn) acucuuGfaAfagguusasau	2805	AUAACCUUUAAGAGUUUAUGCA	2476
AD-954015.1	asgsuuu (Ghd) CfaUfUfUfggaguuuagaL96	2167	VPusCfsuaaa (Cgn) uccaaaUfgCfaaacusgsg	2806	CCAGUUUGCAUUUGGAGUUUAGG	2485
AD-954016.1	csasgau (Ghd) AfgUfCfUfaggaagagcaL96	2687	VPusGfscucu (Tgn) ccuagaCfuCfaucugsasg	2807	CUCAGAUGAGUCUAGGAAGAGCU	2923
AD-954017.1	gsuscua (Ghd) GfaAfGfAfGfcguaccgaL96	2191	VPusCfsggua (Cgn) agcucuUfcCfuagacsusc	2808	GAGUCUAGGAAGAGCUGUACCGU	2504
AD-954018.1	usasgga (Ahd) GfaGfCfUfguaccguugaL96	2124	VPusCfssaacg (Ggn) uacagcUfcUfuccuasgsa	2809	UCUAGGAAGAGCUGUACCGUUGG	2448
AD-954019.1	gsuscag (Chd) UfuGfGfUfuccauuggaL96	2157	VPusCfscaau (Ggn) ggaaccAfaGfcugacsgsa	2810	UCGUCAGCUUGGUUCCCAUUGGA	2477
AD-954020.1	gsgsccg (Ghd) AfaAfCfUfugcuugcagaL96	2192	VPusCfsugca (Agn) gcaaguUfuCfcggccsasa	2811	UUGGCCGGAAACUUGCUUGCAGC	2505
AD-954021.1	csusucu (Chd) UfaAfGfUfcccuaucgaaL96	2203	VPusUfscgga (Tgn) gggacuUfaGfagaagsgsg	2812	CCCUUCUCUAAGUCCCAUCCGAC	2512
AD-954022.1	gsasgaa (Chd) AfaGfCfAfucuguaccgaL96	2136	VPusCfsggua (Cgn) agaugcUfuGfuucucscsu	2813	AGGAGAACAAGCAUCUGUACCGU	2458
AD-954023.1	asascaa (Ghd) CfaUfCfUfguaccguugaL96	2688	VPusCfssaacg (Ggn) uacagaUfgCfuuguuscsu	2814	AGAACAAGCAUCUGUACCGUUGA	2924
AD-954024.1	asgscau (Chd) UfgUfAfCfCgugagucaL96	2689	VPusGfscacuc (Agn) acgguaCfaGfaugcususg	2815	CAAGCAUCUGUACCGUUGAGUCC	2925
AD-954025.1	gscsagc (Uhd) UfcUfAfGfacaauugaaL96	2690	VPusUfscaga (Tgn) ugucuaGfaAfgcugcsasc	2816	GUGCAGCUUCUAGACAAUCUGAU	932
AD-954026.1	uscсуag (Ahd) CfaAfUfCfugauaccucaL96	2691	VPusGfsaggu (Agn) ucagauUfgUfcaugasasg	2817	CUUCUAGACAAUCUGAUACCUCA	954
AD-954027.1	uscсagg (Uhd) CfcUfGfUfuacaacaagaL96	2692	VPusCfsuugu (Tgn) guaaacGfgAfcugasgsg	2818	CCUCAGGUCCUGUUACAACAAGU	2926
AD-954028.1	gsgsucc (Uhd) GfuUfAfCfaacaaguuaaL96	2693	VPusUfсуacu (Tgn) guuguaAfcAfggaccsusg	2819	CAGGUCCUGUUACAACAAGUAAA	1016
AD-954029.1	csasagu (Ahd) AfaUfCfCfucaucacugaL96	2694	VPusCfsagug (Agn) ugaggaUfuUfacuugsusu	2820	AACAAGUAAAUCUCAUCACUGG	966
AD-954030.1	ususucu (Ahd) UfcAfUfCfuccuucuaL96	2695	VPusAfsugaa (Ggn) gaagauGfaUfagaaacsu	2821	AGUUUCUAUCAUCUCCUUCUAU	978
AD-954031.1	ususcau (Ahd) CfcUfCfAfaacugcaugaL96	2696	VPusCfsaugc (Agn) guuugaGfgUfauagaasgsg	2822	CCUUCAUACCUCAAACUGCAUGA	2927
AD-954032.1	ascscuc (Ahd) AfaCfUfGfcaugaugucaL96	2697	VPusGfscacu (Cgn) augcagUfuUfgaggusasu	2823	AUACCUCAAACUGCAUGAUGUCC	2928
AD-954033.1	csasgga (Chd) AfuUfGfGfagauguguaL96	2698	VPusAfsacaca (Cgn) uucccaAfuGfuccugscsa	2824	UGCAGGACAUUGGGAGUGUGUU	2929
AD-954034.1	cscsuga (Ahd) AfuCfCfUfgcuuugucaL96	2158	VPusGfscacua (Agn) agcaggAfuUfucaggsusa	2825	UACCUGAAAUCUGCUUUAGUCG	924
AD-954035.1	csusgaa (Ahd) UfcCfUfGfcuuugucgaL96	2169	VPusCfsgacu (Agn) aagcagGfaUfuucagsgsu	2826	ACCUGAAAUCUGCUUUAGUCGA	2487
AD-954036.1	gsasaau (Chd) CfuGfCfUfuugucgagaL96	2181	VPusCfsucga (Cgn) uaaagcAfgGfauuucsasg	2827	CUGAAAUCUGCUUUAGUCGAGA	2497
AD-954037.1	asasucc (Uhd) GfcUfUfUfagucgagaaaL96	2699	VPusUfsucuc (Ggn) acuaaaGfcAfggauususc	2828	GAAAUCCUGCUUUAGUCGAGAAC	2930

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность МРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-954038.1	ususuag (Uhd) CfgAfGfAfaccaaugauaL96	2193	VPusAfsucau (Tgn) gguucuCfgAfcuaaasgsc	2829	GCUUUAGUCGAGAACCAUGAUG	2506
AD-954039.1	ususuag (Uhd) GfaGfAfaccaaugaugaL96	2204	VPusCfsauca (Tgn) ugguucUfcGfacuaasag	2830	CUUUAGUCGAGAACCAUGAUGG	2513
AD-954040.1	gsasugg (Chd) AfaCfUfGfuuguguucaL96	2700	VPusGfsaaca (Cgn) aaacagUfuGfccaucsas	2831	AUGAUGGCAACUGUUUGUUGUCA	2931
AD-954041.1	gsasgug (Uhd) CfaCfAfaFagaaccgugaL96	2137	VPusCfsacgg (Tgn) ucuuugUfgAfcacucsgsu	2832	ACGAGUGUCACAAAGAACCUGUC	2459
AD-954042.1	asgsugu (Chd) AfcAfAfaFgaaccgugcaL96	2701	VPusGfscacg (Ggn) uucuuuGfuGfacacuscs	2833	CGAGUGUCACAAAGAACCUGUCA	2932
AD-954043.1	usgsacg (Ahd) UfaAfGfAfaugcuauucaL96	2702	VPusGfsaaua (Ggn) cauucuUfaUfcugcascs	2834	CGUGCAGAUAAAGAAUGCUAUUCA	917
AD-954044.1	asgsaau (Ghd) CfuAfUfUfcauaaucacaL96	2170	VPusGfsugau (Tgn) augaauAfgCfauucususa	2835	UAAGAAUGCUAUUCAUAUCACA	921
AD-954045.1	gscsuau (Uhd) CfaUfAfaFucacauucgaL96	2182	VPusCfsgaau (Ggn) ugauuaUfgAfaucgsasu	2836	AUGCUAUUCAUAUCACAUUCGU	988
AD-954046.1	asuscac (Ahd) UfuCfGfUfuuguuugaaaL96	2042	VPusUfsucaa (Agn) caaacgAfaUfgugaususa	2837	UAAUCACAUUCGUUUUUUGAAC	2387
AD-954047.1	usgsuuu (Ghd) AfaCfCfUfCuuguuauaaL96	2053	VPusUfsauaa (Cgn) aagaggUfuCfaaacasasa	2838	UUUGUUUGAACCUUUGUUUAUA	933
AD-954048.1	gsusuug (Ahd) AfcCfUfCfuuguuauaaaL96	2064	VPusUfsuaua (Agn) caagagGfuUfcaaacasasa	2839	UUGUUUGAACCUUUGUUUAUAAA	929
AD-954049.1	ususuaga (Ahd) CfcUfCfUfuguuauaaaaL96	2075	VPusUfsuuau (Agn) acaagaGfgUfcaaacscsa	2840	UGUUUGAACCUUUGUUUAUAAA	928
AD-954050.1	gscsuuu (Ahd) AfaAfCfAfguacacgacaL96	2703	VPusGfsucgu (Ggn) uacuguUfuUfaaagcsusu	2841	AAGCUUUAAAACAGUACACGACU	990
AD-954051.1	asgsucg (Ghd) UfuCfAfgfuacggguuaL96	2097	VPusAfsaccc (Ggn) uaacugAfaCfcagcugsc	2842	GCAGCUGGUUCAGUUACGGGUUA	2429
AD-954052.1	gscsugg (Uhd) UfcAfGfUfuacggguuaaL96	2704	VPusUfsaacc (Cgn) guaacuGfaAfccagcsusg	2843	CAGCUGGUUCAGUUACGGGUUAA	2933
AD-954053.1	usgsugu (Chd) AfgUfUfAfcggguuaauaL96	2705	VPusAfsuuaa (Cgn) ccguaaCfuGfaaccasgsc	2844	GCUGGUUCAGUUACGGGUUAAU	996
AD-954054.1	gsusuca (Ghd) UfuAfCfGfgguuaauuaaL96	2107	VPusUfsaauu (Agn) acccguAfaCfugaacscsa	2845	UGGUUCAGUUACGGGUUAAUAC	957
AD-954055.1	csasguu (Ahd) CfgGfGfUfuaauuacugaL96	2043	VPusCfsagua (Agn) uuaaccCfuUfaacugsasa	2846	UUCAGUUACGGGUUAAUUCUGU	2388
AD-954056.1	ususacg (Ghd) GfuUfAfaFuacugucuaL96	2706	VPusAfsagca (Ggn) uauuaAfcCfcguaascsu	2847	AGUUACGGGUUAAUUCUGUCUU	2934
AD-954057.1	usgsagu (Uhd) CfaGfAfuFcagguguuuuL96	2707	VPusAfsaaca (Cgn) cugaucUfgAfauccasgsa	2848	UCUGGAUUCAGAUACGGUGUUUA	937
AD-954058.1	usasuga (Ahd) CfgCfUfAfucauucaaaaL96	2708	VPusUfsuuga (Agn) ugauagCfuUfcauasag	2849	CUUAUGAACGCUAUCAUUCAAAA	1002
AD-954059.1	gscsgac (Uhd) GfuCfUfCfagacagauagaL96	2709	VPusCfsuauc (Tgn) gucgagAfaAfgucgcsusu	2850	AAGCGACUGUCUGACAGAUAGC	2935
AD-954060.1	csgsacu (Ghd) UfcUfCfGfacagauagcaL96	2710	VPusGfscuaa (Cgn) ugucgaGfaCfagucgscsu	2851	AGCGACUGUCUGACAGAUAGCU	2936
AD-954061.1	gsascug (Uhd) CfuCfGfAfcagauagcuaL96	2108	VPusAfsagca (Tgn) cugucgAfgAfcagucsgsc	2852	GCGACUGUCUGACAGAUAGCUG	2438
AD-954062.1	ascsgugu (Chd) UfcGfAfcfagauagcugaL96	2033	VPusCfsagcu (Agn) ucugucGfaGfacagucscg	2853	CGACUGUCUGACAGAUAGCUGA	2379
AD-954063.1	cscscaa (Uhd) GfuUfAfgfccaacagcaL96	2711	VPusGfscugu (Tgn) ugucuaAfcAfuugggsasg	2854	CUCCCAAUGUUAGCCAAACAGCA	2937
AD-954065.1	csascau (Uhd) GfaCfUfCfcaugaagcaL96	2712	VPusGfscuuc (Agn) ugagagUfcAfaugugscsa	2855	UGCACAUUGACUCUCAUGAAGCC	2938
AD-954066.1	gscsccu (Uhd) GfgAfGfUfguuuuuacaL96	2055	VPusGfsuauu (Tgn) aacacuCfaAfaaggcsusu	2856	AAGCCCUUGGAGUGUUAAUACA	2397



ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-954067.1	ascsaug (Chd) UfuUfUfAfcgagauaL96	2077	VPusCfsauac (Tgn) ccguaaAfaGfcauguscsu	2857	AGACAUGCUUUUACGGAGUAUGU	2412
AD-954068.1	ususuaa (Chd) GfgAfGfUfauguucgucaL96	2099	VPusGfsacga (Agn) cauacuCfcGfuaaaasgsc	2858	GCUUUUACGGAGUAUGUUCGUCA	2431
AD-954069.1	ususuac (Ghd) GfaGfUfAfuguucgucaL96	2109	VPusUfsgacg (Agn) acauacUfcCfguaaasasg	2859	CUUUUACGGAGUAUGUUCGUCAC	2439
AD-954070.1	gsasgca (Chd) UfgUfUfCfaacuguggaaL96	2713	VPusUfscacc (Agn) guugaaCfaGfugcucsasc	2860	GUGAGCACUGUUCAACUGUGGAU	2939
AD-954071.1	asasgau (Ahd) UfuGfUfUfcuuucucguaL96	2056	VPusAfsagag (Agn) aagaacAfaUfaucuuSCsa	2861	UGAAGUAUUGUUCUUCUCGUA	919
AD-954072.1	gsasuau (Uhd) GfuUfCfUfuucucguauaL96	2067	VPusAfsuacg (Agn) gaaagaAfcAfauaucsusu	2862	AAGUAUUGUUCUUCUCGUAU	999
AD-954073.1	ususguu (Chd) UfuUfCfUfcguauucagaL96	2078	VPusCfsugaa (Tgn) acgagaAfaGfaacaasusa	2863	UAUUGUUCUUCUCGUAUUCAGG	916
AD-954074.1	usgsuuc (Uhd) UfuCfUfCfguauucaggaL96	2089	VPusCfscuga (Agn) uacgagAfaAfgaacasasu	2864	AUUGUUCUUCUCGUAUUCAGGA	931
AD-954075.1	asusuuu (Chd) AfaGfGfUfuucuaauacaL96	2100	VPusGfsuaau (Agn) gaaaccUfuGfaaaausgsu	2865	ACAUUUUCAAGGUUUUAUUAACA	943
AD-954076.1	gsusgag (Chd) AfgCfAfAfcuacuuucaL96	2714	VPusGfsaaag (Tgn) auguugCfuGfcucacsusc	2866	GAGUGAGCAGCAACAUACUUUCU	2940
AD-954077.1	gsascaac (Ahd) UfaCfUfUfucuaauugccaL96	2035	VPusGfsgcaa (Tgn) agaaagUfaUfguugcsusg	2867	CAGCAACAUACUUCUAUUGCCA	993
AD-954078.1	asuscuu (Chd) AfaGfUfCfuggaanguuaL96	2046	VPusAfsacau (Tgn) ccagacUfuGfaagausgsu	2868	ACAUCUUCAGUCUGGAAUGUUC	1004
AD-954079.1	csusgcu (Uhd) GfuCfAfAfcacaccgaaL96	2715	VPusUfscggu (Ggn) ugguugAfcAfagcagscsa	2869	UGCUGCUUGUCAACCACACCGAC	2941
AD-954080.1	uscscga (Ghd) CfaCfUfUfaacguggcuaL96	2716	VPusAfsagcca (Cgn) guuaagUfgCfucggasgsu	2870	ACUCCGAGCACUUAACGUGGCUC	2942
AD-954081.1	cssucc (Ahd) GfuAfcAfaggacucauaL96	2717	VPusAfsugaa (Ggn) uccuguAfcUfggaggsusu	2871	AGCCUCCAGUACAGGACUUAUC	2943
AD-954082.1	csasggc (Ahd) AfuUfCfAfugucucguugaL96	2080	VPusCfsaacg (Agn) gacugaAfuUfgccugsgsa	2872	UCCAGGCAAUUCAGUCUCGUUGU	2414
AD-954083.1	asgsgca (Ahd) UfuCfAfGfucucguuguaL96	2091	VPusAfscaac (Ggn) agacugAfaUfugccusgsg	2873	CCAGGCAAUUCAGUCUCGUUGUG	2423
AD-954084.1	gsgscaa (Uhd) UfcAfGfUfucguugugaL96	2102	VPusCfsacaa (Cgn) gagacuGfaAfuugccsusg	2874	CAGGCAAUUCAGUCUCGUUGUGA	2433
AD-954085.1	gsascaau (Uhd) CfaGfUfCfugugugaaL96	2037	VPusUfscaca (Agn) cgagacUfgAfaauGcsusu	2875	AGGCAAUUCAGUCUCGUUGUGAA	2382
AD-954086.1	csasauu (Chd) AfgUfCfUfcguugugaaaL96	2718	VPusUfsucac (Agn) acgagaCfuGfaauGscsc	2876	GGCAAUUCAGUCUCGUUGUGAAA	973
AD-954087.1	asusggu (Chd) GfaCfAfUfccuugcuugaL96	2048	VPusCfsaacg (Agn) aggaugUfcGfaccuusgsc	2877	GCAUGGUCGACAUCUUCGUUGU	2392
AD-954088.1	gsgsucg (Ahd) CfaUfCfCfuugcuugucaL96	2719	VPusGfsacaa (Ggn) caaggaUfgUfcgaccsasusu	2878	AUGGUCGACAUCUUCGUUGUCG	2944
AD-954089.1	gsuscga (Chd) AfuCfCfUfugcuugucgaL96	2059	VPusCfsgaca (Agn) gcaaggAfuGfucgacsusa	2879	UGGUCGACAUCUUCGUUGUCGC	2400
AD-954090.1	csusgga (Chd) AfgGfUfUfucgucucucaL96	2720	VPusGfsagag (Agn) cgaaacCfuGfuccagscsa	2880	UGCUGGACAGGUUUCGUUCUCC	2945
AD-954091.1	csasugc (Ahd) AfgAfcUfucacuuagucaL96	2070	VPusGfsacua (Agn) gugaguCfuUfgcausgsusu	2881	ACCAUGCAAGACUCACUUAGUCC	1008
AD-954092.1	asusgca (Ahd) GfaCfUfCfacuaguccaL96	2081	VPusGfsgacu (Agn) agugagUfcUfugcausgsg	2882	CCAUGCAAGACUCACUUAGUCCC	2415
AD-954093.1	usgsuca (Chd) UfgGfAfAfcagugaguaL96	2721	VPusAfsuca (Cgn) uguuucCfaGfugacascsg	2883	CGUGUCACUGGAAACAGUGAGUC	2946
AD-954094.1	csascug (Ghd) AfaAfcAfugaguccgaL96	2092	VPusCfsggac (Tgn) cacuguUfuCfcagugsasc	2884	GUCACUGGAAACAGUGAGUCCGG	2424

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-954095.1	gs csugg (Uhd) GfaAfUfCfggauuccugaL96	2112	VPusCfsagga (Agn) uccgauUfcAfccagcsusc	2885	GAGCUGGUGAAUCCGUAUCCUGC	2442
AD-954096.1	asascuc (Ghd) GfaGfUfUfcaaccuaagaL96	2722	VPusCfsuuag (Ggn) uugaacUfcCfagaguuscsa	2886	UGAACUCGGAGUUAACCUAAGC	2947
AD-954097.1	ascsucg (Ghd) AfgUfUfCfaaccuaagcaL96	2723	VPusGfscuua (Ggn) guugaaCfcCfcgagususc	2887	GAACUCGGAGUUAACCUAAGCC	1018
AD-954098.1	csuscgg (Ahd) GfuUfCfAfacuaagccaL96	2724	VPusGfsgcuu (Agn) gguugaAfcUfccgagsusu	2888	AACUCGGAGUUAACCUAAGCCU	1020
AD-954099.1	csusgga (Ghd) CfaAfGfUfugaaugaucaL96	2725	VPusGfsauca (Tgn) ucaacuUfgCfuccagsusa	2889	UACUGGAGCAAGUUGAAUGAUCU	2948
AD-954100.1	asgsagc (Ahd) GfcUfUfCfuaguccagaL96	2726	VPusCfsugga (Cgn) uaagaaGfcUfgcucuscsc	2890	GGAGAGCAGCUUCUAGUCCAGA	2949
AD-954101.1	csusugu (Chd) AfaCfAfGfcuacacacgaL96	2727	VPusCfsgugu (Ggn) uagcugUfuGfacaagsgsg	2891	CCCUUGUCAACAGCUACACACGU	2950
AD-954102.1	uscsaac (Ahd) GfcUfAfCfacacgugugaL96	2113	VPusCfsacac (Ggn) uguguaGfcUfguugascsa	2892	UGUCAACAGCUACACACGUGUGC	2443
AD-954103.1	csasaca (Ghd) CfuAfCfAfcacgugugcaL96	2039	VPusGfscaca (Cgn) guguguAfgCfuguugsasc	2893	GUCAACAGCUACACACGUGUGCC	2384
AD-954104.1	csusuaa (Ahd) GfgAfGfUfucaucuaccaL96	2728	VPusGfsguag (Agn) ugaacuCfcUfuaaagsasc	2894	GUCUUUAAGGAGUUAUCUACCG	979
AD-954105.1	gsgsacc (Ahd) GfuCfGfUfacucaguuaaL96	2729	VPusAfsaacu (Ggn) aguacgAfcUfgguccsasg	2895	CUGGACCAGUCGUACUCAGUUUG	2951
AD-954106.1	gsascca (Ghd) UfcGfUfAfcucaguuaaL96	2050	VPusCfsaaac (Tgn) gaguacGfaCfuggucscsa	2896	UGGACCAGUCGUACUCAGUUUGA	2394
AD-954107.1	ascscag (Uhd) CfgUfAfCfucaguuuagaaL96	2061	VPusUfscaaa (Cgn) ugaguaCfcAfcugguscsc	2897	GGACCAGUCGUACUCAGUUUGAA	2402
AD-954108.1	cscsagu (Chd) GfuAfCfUfcaguuuagaaaL96	2072	VPusUfsucaa (Agn) cugaguAfcGfacuggsusc	2898	GACCAGUCGUACUCAGUUUGAAG	958
AD-954109.1	csasguc (Ghd) UfaCfUfCfaguuuagaL96	2083	VPusCfsuuca (Agn) acugagUfaCfagacugsgsu	2899	ACCAGUCGUACUCAGUUUGAAGA	926
AD-954110.1	gsascgc (Uhd) GfaCfAfGfaacugcgaaaL96	2040	VPusUfsucgc (Agn) guucugUfcAfcgucscasc	2900	GUGACGUGACAGAACUGCGAAG	2385
AD-954111.1	ascsgcu (Ghd) AfcAfGfAfcagcggaagaL96	2051	VPusCfsuucg (Cgn) aguucuGfuCfagcguscsc	2901	UGACGUGACAGAACUGCGAAGG	2395
AD-954112.1	uscsauu (Ghd) AfgAfAfCfuaaccucugaL96	2730	VPusCfsagag (Ggn) auaguuCfcCfaaugasgsg	2902	CCUCAUUGAGAACUUAUCCUCUGG	2952
AD-954113.1	csgsgcu (Ghd) CfuGfAfCfuuguuuacgaL96	2095	VPusCfsguaa (Agn) caagucAfgCfagccgsgsu	2903	ACCGGUGUGACUUGUUUACGA	2427
AD-954114.1	gsgscug (Chd) UfgAfCfUfuguuuacgaaL96	2106	VPusUfscgua (Agn) acaaguCfaGfcagccsgsg	2904	CCGGUGUGACUUGUUUACGAA	2437
AD-954115.1	csusgcu (Ghd) AfcUfUfGfuuuacgaaaaL96	2115	VPusUfsuucg (Tgn) aaacaaGfuCfagcagcscsc	2905	GGCUGUGACUUGUUUACGAAU	938
AD-954116.1	usgsugc (Ahd) CfuUfGfUfuacgaaauaL96	2731	VPusAfsuuuc (Ggn) uaaacaAfgUfcagcagsgsc	2906	GCUGUGACUUGUUUACGAAUUG	970
AD-954117.1	csusgac (Uhd) UfgUfUfUfacgaaauguaL96	2041	VPusAfscauu (Tgn) cguaaaCfaAfgucagscsa	2907	UGCUGACUUGUUUACGAAUUGUC	2386
AD-954118.1	usgsacu (Uhd) GfuUfUfAfcgaaaugucaL96	2052	VPusGfsacau (Tgn) ucguaaAfcAfcagcagsgsc	2908	GCUGACUUGUUUACGAAUUGUCC	950
AD-954119.1	usasacg (Uhd) AfaCfUfCfuuuauaugcaL96	2063	VPusGfscaua (Ggn) aaagagUfuAfcguuasasa	2909	UUUAACGUAACUUCUUAUGCC	982
AD-954120.1	cscsgeu (Ghd) AfcAfUfUfuccguuguaaL96	2096	VPusUfsacaa (Cgn) ggaaauGfuCfagcggsgsu	2910	ACCCGUGACAUUCCGUUGUAC	2428
AD-954121.1	csusgac (Ahd) UfuUfCfCfuguuacauaL96	2732	VPusAfsugua (Cgn) aacggaAfaUfgucagcsgsg	2911	CGCUGACAUUCCGUUGUACAUG	962
AD-954122.1	uscscgu (Uhd) GfuAfCfAfcuuccuguaL96	2733	VPusAfsacag (Agn) acauguAfcAfcagcagasa	2912	UUUCCGUUGUACAUGUCCUGUU	1005

Таблица 14. Немодифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-954123.1	AGCUACCAAGAAAGACCGUGA	1784	430-450	UCACGGTCUUUCUTGGUAGCUGA	3046	428-450
AD-954131.1	AUUCUAUUCUTCCAAGGUUAA	2953	630-650	UTAACCTUGGAAGAUTAGAAUCC	3047	628-650
AD-954139.1	AGGUUUUGAACUGACGUUAA	1786	1218-1238	UTAACGTCAGUTCAUAAACCUGG	3048	1216-1238
AD-954147.1	AGUAUUGUGGAACUUUAGCA	1787	1406-1426	UGCUAUAAGUCCACAUAUACUCC	1948	1404-1426
AD-954155.1	GACUCUGAAUCGAGAUCCGGAA	1788	1511-1531	UTCCGATCUCGAUTCAGAGUCAU	3049	1509-1531
AD-954163.1	ACAGCAGUGUTGAUAAAUUUA	2954	2073-2093	UAAATUTAUCAACACTGCUGUCA	3050	2071-2093
AD-954170.1	CGCCUUUUAUCUGCUUCGUUA	1790	2207-2227	UAACGAAGCAGAUAAAAGGCGGA	1951	2205-2227
AD-954178.1	CUGAGGAACAGUUCUUAUGA	1791	2717-2737	UCAATAGGAAGTGTUCCUCAGAG	3051	2715-2737
AD-954186.1	UUCUCCGUCAGCACAAUACA	2955	3074-3094	UGUUAUTGUGCTGACGGAGAAU	3052	3072-3094
AD-954194.1	UAGGAAGAGCTGUACCGUUGA	2956	3325-3345	UCAACGGUACAGTCTUCCUAGA	3053	3323-3345
AD-954202.1	UUCUCUAAGUCCCAUCCGACA	1793	3679-3699	UGUCGGAUGGGACTUAGAGAAGG	3054	3677-3699
AD-954210.1	UUGUGUUCACAAUUGUUGAA	2957	4081-4101	UTCAACAAUUGTUGAACACAAAC	3055	4079-4101
AD-954124.1	CUACCAAGAAAGACCGUGUGA	1794	432-452	UCACACGGUCUTUCUTGGUAGCU	3056	430-452
AD-954132.1	UUCCAAGGTUACAGCUCGAGA	2958	639-659	UCUCGAGCUGUAACCTUGGAAGA	3057	637-659
AD-954140.1	GGUUUAUGAACUGACGUUACA	1796	1219-1239	UGUAACGCUCAGTUCATAAACCUG	3058	1217-1239
AD-954148.1	GUUUUGUGGAACUUUAGCUA	1797	1407-1427	UAGCTATAAGUTCACAAUACUC	3059	1405-1427
AD-954156.1	ACUCUGAATCGAGAUCGGAUA	2959	1512-1532	UAUCCGAUCUCGATUCAGAGUCA	3060	1510-1532
AD-954164.1	UGAUAAAUTUGUGUUGAGAGA	2960	2083-2103	UCUCTCAACACAAAUTUAUCAAC	3061	2081-2103
AD-954171.1	UCUAUAAAGUTCUCUUGACA	2961	2352-2372	UGUCAAGAGGAACUTAUAGAGU	3062	2350-2372
AD-954179.1	UGAGGAACAGTUCCUAUUGGA	2962	2718-2738	UCCAUAUGGAACUGUTCCUCAGA	3063	2716-2738
AD-954187.1	UCUCCGUCAGCACAAUACCA	1801	3075-3095	UGGTATUGUGUCGACGGAGAAA	3064	3073-3095
AD-954195.1	AGGAAGAGCUGUACCGUUGGA	1802	3326-3346	UCCAACGGUACAGCUCUCCUAG	1963	3324-3346
AD-954203.1	GAGAACAAGCAUCUGUACCGA	1803	3723-3743	UCGGTACAGAUGCTUGUUCUCCU	3065	3721-3743
AD-954211.1	GAGUGUCACAAAGAACCGUGA	1804	4369-4389	UCACGGTUCUUTGTGACACUCGU	3066	4367-4389
AD-954125.1	AAUCAUUGTCTGACAAUUGA	2963	452-472	UCAUAUTGUCAGACAAUGAUUCA	3067	450-472

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-954133.1	UCCAAGGUTACAGCUCGAGCA	2964	640-660	UGCUCGAGCUGTAACCUUGGAAG	3068	638-660
AD-954141.1	UUUAUGAACUGACGUUACAUA	1807	1221-1241	UAUGTAACGUCAGTUCAUAAACC	3069	1219-1241
AD-954149.1	UAUUGUGGAACUUUAUAGCUGA	1808	1408-1428	UCAGCUAUAAGTUCCACAUAUCU	3070	1406-1428
AD-954157.1	CUCUGAAUCGAGAUCCGAUGA	1809	1513-1533	UCAUCCGAUCUCGAUTCAGAGUC	3071	1511-1533
AD-954165.1	AGAUGAAGCUACUGAACCGGA	1810	2101-2121	UCCGGUTCAGUAGCUTC AUUCUCU	3072	2099-2121
AD-954172.1	CAUCUUGAACTACAUCGAUCA	2965	2407-2427	UGAUCGAUGUAGUTC AAGAUGUC	3073	2405-2427
AD-954180.1	GAGGAACAGUTC CUAUUGGCA	2966	2719-2739	UGCCAATAGGAACTGTUCCUCAG	3074	2717-2739
AD-954188.1	UCCGUCAGCACAAUAACCAGA	1812	3077-3097	UCUGGUTAUUGTGCUGACGGAGA	3075	3075-3097
AD-954196.1	GGAAGAGCTGTACCGUUGGGA	2967	3327-3347	UCCCAACGGUACAGCTCUUCCUA	3076	3325-3347
AD-954204.1	AACAAGCATCTGUACCGUUGA	2968	3726-3746	UCAACGGUACAGATGCUUGUUCU	3077	3724-3746
AD-954212.1	UGUCACAAAGAACCGUGCAGA	1814	4372-4392	UCUGCACGGUUCUTUGUGACACU	3078	4370-4392
AD-954126.1	CAUUGUCUGACAAUAUGUGAA	119	455-475	UTCACATAUUGTCAGACAAUGAU	3079	453-475
AD-954134.1	CUGUCCCCAAAUAUUGGCUA	1815	843-863	UAGCCATAAUUTUGGGAACAGCU	3080	841-863
AD-954142.1	CAGCACCAAGACCACAAUGUA	1816	1247-1267	UACATUGUGGUCUTGGUGCUGUG	3081	1245-1267
AD-954150.1	AUUGUGGAACTUAUAGCUGGA	2969	1409-1429	UCCAGCTAUAAGTCCACAUAAC	3082	1407-1429
AD-954158.1	UUCUGAAATUGUGUUAGACGA	2970	1885-1905	UCGCUAACACAATUTCAGAACU	3083	1883-1905
AD-954166.1	CCUCUUGUCCAUUGUGUCCGA	1819	2189-2209	UCGGACACAAUGGACAAGAGGUG	1981	2187-2209
AD-954173.1	CUUGAACUACAUCGAUCAUGA	1820	2410-2430	UCAUGATCGAUGUAGTUCAAGAU	3084	2408-2430
AD-954181.1	AAGAACGAGUGCUCAAUAAUA	1821	2862-2882	UAUUAUTGAGCACTCGUUCUUGC	3085	2860-2882
AD-954189.1	AACCUUUC AAGAGUU AUUGCA	1822	3152-3172	UGCAAUAACUCTUGAAAGGUUAU	3086	3150-3172
AD-954197.1	GUCAGCUUGGTUCCAUUGGA	2971	3376-3396	UCCAAUGGGAAACCAAGCUGACGA	1985	3374-3396
AD-954205.1	CCUGAAAUCC TGCUUAGUCA	2972	4039-4059	UGACTAAAGCAGGAUTUCAGGUA	3087	4037-4059
AD-954213.1	UAAGAAUGCUAUUCAUAAUCA	1825	4393-4413	UGAUTATGAUAGCATUCUUAUC	3088	4391-4413
AD-954127.1	AAUGCCUCAACAAAGUUUAUCA	1826	597-617	UGAUAAUUUGTUGAGGCAUUCG	3089	595-617
AD-954135.1	AGGCCUUC AUAGCGAACCUGA	1827	909-929	UCAGGUTC GCUAUGAAGGCCUUU	2581	907-929
AD-954143.1	GCACCAAGACCACAAUGUUGA	1828	1249-1269	UCAACATUGUGGUCUTGGUGCUG	3090	1247-1269
AD-954151.1	UGGAGGAUGACUCUGAAUCGA	1829	1503-1523	UCGATUCAGAGTCAUCCUCCAAG	3091	1501-1523
AD-954159.1	UCUGAAAUTGTGUUAGACGGA	2973	1886-1906	UCCGTCTAACACAATUCAGAAC	3092	1884-1906

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-954167.1	CUCUUGUCCATUGUGUCCGCA	2974	2190-2210	UGCGGACACAATGGACAAGAGGU	3093	2188-2210
AD-954174.1	UUGAACUACATCGAUC AUGGA	2975	2411-2431	UCCATGAUCGATGTAGUUCAAGA	3094	2409-2431
AD-954182.1	GAGUGCUCAATAAUGUUGUCA	2976	2868-2888	UGACAACAUAUATUGAGCACUCGU	3095	2866-2888
AD-954190.1	AGUUUGCATUTGGAGUUUAGA	2977	3262-3282	UCUAAACUCCAAATGCAAACUGG	3096	3260-3282
AD-954198.1	AGCUUGGUTCCCAUUGGAUCA	2978	3379-3399	UGAUCCAAUGGGAACCAAGCUGA	1996	3377-3399
AD-954206.1	CUGAAAUCCUGCUUUAGUCGA	1835	4040-4060	UCGACUAAAGCAGGATUUCAGGU	3097	4038-4060
AD-954214.1	AGAAUGCUAUTCAUAAUCACA	2979	4395-4415	UGUGAUTAUGAAUAGCAUUCUUA	316	4393-4415
AD-954128.1	UUAUCAAAAGCTUUGAUGGAUA	2980	612-632	UAUCCATCAAAGCTUTGAUAACU	3098	610-632
AD-954136.1	CUCUGCUGAUTCUUGGCGUGA	2981	1074-1094	UCACGCCAAGAUAUCAGCAGAGUG	2000	1072-1094
AD-954144.1	CACCAAGACCACAAUGUUGUA	1838	1250-1270	UACAACAUUGUGGTCTUGGUGCU	3099	1248-1270
AD-954152.1	GAGGAUGACUCUGAAUCGAGA	1839	1505-1525	UCUCGATUCAGAGTCAUCCUCCA	3100	1503-1525
AD-954160.1	CUGAAAUUGUGUUAGACGGUA	165	1887-1907	UACCGUCUAACACAATUUCAGAA	3101	1885-1907
AD-954168.1	UCCGCCUUTUAUCUGCUUCGA	2982	2205-2225	UCGAAGCAGAUAAAAGGCGGACA	2003	2203-2225
AD-954175.1	GAACUACATCGAUC AUGGAGA	2983	2413-2433	UCUCCATGAUCGATGTAGUUCAA	3102	2411-2433
AD-954183.1	GCCUCCAUCUCAUUUCUCCGA	1842	3061-3081	UCGGAGAAAUGAGAUUGGAGGUG	2005	3059-3081
AD-954191.1	GUUUGCAUTUGGAGUUUAGGA	2984	3263-3283	UCCUAAACUCCAAUUGCAAACUG	2006	3261-3283
AD-954199.1	AGAUGCUUTGAUUUUGGCCGA	2985	3412-3432	UCGGCCAAAUAACAAGCAUCUUG	2007	3410-3432
AD-954207.1	GAAAUCCUGCTUUAGUCGAGA	2986	4042-4062	UCUCGACUAAAGCAGGAUUUCAG	2008	4040-4062
AD-954215.1	GCUAUUCATAAUCACAUUCGA	2987	4400-4420	UCGAAUGUGAUTATGAAUAGCAU	3103	4398-4420
AD-954129.1	GCUUUGAUGGAUUCUAAUCUA	1847	620-640	UAGATUAGAAUCCAUCAAAGCUU	3104	618-640
AD-954137.1	GCAGCUUGTCCAGGUUUUAUGA	2988	1207-1227	UCAUAAAACCGGACAAGCUGCUC	2011	1205-1227
AD-954145.1	ACCAAGACCACAAUGUUGUGA	1849	1251-1271	UCACAACAUUGTGGUCUUGGUGC	3105	1249-1271
AD-954153.1	AGGAUGACTCTGAAUCGAGAA	2989	1506-1526	UTCUCGAUUCAGAGUCAUCCUCC	3106	1504-1526
AD-954161.1	UGAAAUUGTGTUAGACGGUAA	2990	1888-1908	UTACCGTCUAACACAUUUCAGA	3107	1886-1908
AD-954169.1	CCGCCUUUATCUGCUUCGUA	2991	2206-2226	UACGAAGCAGATAAAAGGCGGAC	3108	2204-2226
AD-954176.1	CUUUGGCGGATUGCAUUCCUA	2992	2559-2579	UAGGAATGCAATCCGCCAAAGAA	3109	2557-2579
AD-954184.1	CCUCCAUCTCAUUUCUCCGUA	2993	3062-3082	UACGGAGAAAUGAGATGGAGGCU	3110	3060-3082
AD-954192.1	GUCUAGGAAGAGCUGUACCGA	1855	3322-3342	UCGGTACAGCUCUTCCUAGACUC	3111	3320-3342

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-954200.1	GGCCGGAAACTUGCUUGCAGA	2994	3427-3447	UCUGCAAGCAAGUTUCCGGCCAA	3112	3425-3447
AD-954208.1	UUUAGUCGAGAACCAAUGAUA	1857	4052-4072	UAUCAUTGGUUCUCGACUAAAGC	2620	4050-4072
AD-954216.1	UUCAUAUACACAUUCGUUUGA	1858	4404-4424	UCAAACGAAUGTGAUTAUGAAUA	3113	4402-4424
AD-954130.1	GAUUCUAATCTUCCAAGGUUA	2995	629-649	UAACCTTGGAGATUAGAAUCCA	3114	627-649
AD-954138.1	CAGGUUUATGAACUGACGUUA	2996	1217-1237	UAACGUCAGUUCATAAACCCUGGA	3115	1215-1237
AD-954146.1	GAGUAUUGTGGAACUUAUAGA	2997	1405-1425	UCUATAAGUUCACAAUACUCCC	3116	1403-1425
AD-954154.1	GGAUGACUCUGAAUCGAGAUA	1860	1507-1527	UAUCTCGAUUCAGAGTCAUCCUC	3117	1505-1527
AD-954162.1	GAAAUUGUGUTAGACGGUACA	2998	1889-1909	UGUACCGUCUAACACAAUUUCAG	2025	1887-1909
AD-954177.1	UUUGGCGGGAUTGCAUUCUUA	2999	2560-2580	UAAGGAAUGCAAUCCGCCAAAGA	2026	2558-2580
AD-954185.1	CUCCAUCUCATUUCUCGGUCA	3000	3063-3083	UGACGGAGAAATGAGAUGGAGGC	3118	3061-3083
AD-954193.1	UCUAGGAAGAGCUGUACCGUA	1864	3323-3343	UACGGUACAGCTCTUCCUAGACU	3119	3321-3343
AD-954201.1	CUUCUCUAAGTCCCAUCCGAA	3001	3678-3698	UTCAGGATGGGACUTAGAGAAGGG	3120	3676-3698
AD-954209.1	UUAGUCGAGAACCAAUGAUGA	1866	4053-4073	UCAUCATUGGUTCTCGACUAAAG	3121	4051-4073
AD-954217.1	UCAUAAUCACAUUCGUUUGUA	1707	4405-4425	UACAAACGAAUGGATUAUGAAU	3122	4403-4425
AD-954225.1	UUCAGUUAACGGGUAAUUAACA	1708	4518-4538	UGUAAUTAACCCGTAACUGAAC	3123	4516-4538
AD-954233.1	ACUGUCUCGACAGAUAGCUGA	1709	4966-4986	UCAGCUAUCUGTCGAGACAGUCG	3124	4964-4986
AD-954241.1	UUACGGAGTATGUUCGUCACA	3002	5108-5128	UGUGACGAACATACUCCGUAAAA	3125	5106-5128
AD-954249.1	GCAACAUACUTUCUAUUGCCA	3003	5452-5472	UGGCAATAGAAAGTATGUUGCUG	3126	5450-5472
AD-954257.1	ACUCCGAGCACUUAACGUGGA	1711	5886-5906	UCCACGTUAAAGTGCUCGGAGUCA	3127	5884-5906
AD-954264.1	GCAAUUCAGUCUCGUUGUGAA	1712	6017-6037	UTCACAACGAGACTGAAUUGCCU	3128	6015-6037
AD-954272.1	UGCCUUCATGAUGAACUCGGA	3004	6547-6567	UCCGAGTUCAUCATGAAGGCAUU	3129	6545-6567
AD-954280.1	CAACAGCUACACACGUGUGCA	1714	7366-7386	UGCACAGUGUGUAGCUGUUGAC	1875	7364-7386
AD-954288.1	GACGCUGACAGAACUGCGAAA	1715	8317-8337	UTUCGCAGUUCTGTCAGCGUCAC	3130	8315-8337
AD-954296.1	CUGACUUGTUTACGAAAUGUA	3005	9539-9559	UACATUTCGUAAACAAGUCAGCA	3131	9537-9559
AD-954218.1	AUCACAUUCGTUUGUUUGAAA	3006	4410-4430	UTUCAAAACAAACGAATGUGAUUA	3132	4408-4430
AD-954226.1	CAGUUAACGGGTUAAUUACUGA	3007	4520-4540	UCAGTAAUUAACCCGTAACUGAA	3133	4518-4540
AD-954234.1	AAGCCCUUGGAGUGUAAAUA	1719	5037-5057	UAUUTAACACUCCAAGGGCUUCA	3134	5035-5057
AD-954242.1	UCUGAUUUCAGUCAACUGA	1720	5197-5217	UCAGTUGACUGGGAAUCAGAAC	3135	5195-5217

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8
AD-954250.1	AUCUUCAAGUCUGGAAUGUUA	1721	5507-5527	UAACAUTCCAGACTUGAAGAUGU	3136	5505-5527
AD-954258.1	AUCCAGGCAATUCAGUCUCGA	3008	6011-6031	UCGAGACUGAATUGCCUGGAUGA	3137	6009-6031
AD-954265.1	AUGGUCGACATCCUUGCUUGA	3009	6170-6190	UCAAGCAAGGATGTCGACCAUGC	3138	6168-6190
AD-954273.1	CUUCAUGATGAACUCGGAGUA	3010	6550-6570	UACUCCGAGUUCATCAUGAAGGC	3139	6548-6570
AD-954281.1	GACCAGUCGUACUCAGUUUGA	1725	7525-7545	UCAAACTGAGUACGACUGGUCCA	2655	7523-7545
AD-954289.1	ACGCUGACAGAACUGCGAAGA	1726	8318-8338	UCUUCGCAGUUCUGUCAGCGUCA	1887	8316-8338
AD-954297.1	UGACUUGUTUACGAAAUGUCA	3011	9540-9560	UGACAUTUCGUAACAAGUCAGC	2660	9538-9560
AD-954219.1	UGUUUGAACCTCUUGUUAUAA	3012	4422-4442	UTAUACAAGAGGTUCAAACAAA	3140	4420-4442
AD-954227.1	UCAGAUCAGGTGUUUUUGGA	3013	4550-4570	UCCAUA AACACCTGAUCUGAAU	3141	4548-4570
AD-954235.1	GCCCUUGGAGTGUUAUAACA	3014	5039-5059	UGUATUTAACACUCCAAGGGCUU	3142	5037-5059
AD-954243.1	AAGAUUUGUTCUUUCUCGUA	3015	5217-5237	UACGAGAAAGAACAATAUCUUCA	3143	5215-5237
AD-954251.1	UCAAGUCUGGAAUGUUCGGA	1730	5511-5531	UCCGGAACAUUCAGACUUGAAG	1891	5509-5531
AD-954259.1	UCCAGGCAUTCAGUCUCGUA	3016	6012-6032	UACGAGACUGAAUTGCCUGGAUG	3144	6010-6032
AD-954266.1	GUCGACAUCCUUGUCGUA	3017	6173-6193	UCGACAAGCAAGGAUGUCGACCA	1893	6171-6193
AD-954274.1	CUGCUAGCTCCAUGCUUAAGA	3018	6581-6601	UCUUAAGCAUGGAGCTAGCAGGC	3145	6579-6601
AD-954282.1	ACCAGUCGTACUCAGUUUGAA	3019	7526-7546	UTCAAACUGAGTACGACUGGUCC	3146	7524-7546
AD-954290.1	GAAAGGAGAAAGUCAGUCCGA	1735	8937-8957	UCGGACTGACUTUCUCCUUCCU	3147	8935-8957
AD-954298.1	UAACGUAACUCUUUCUAUGCA	1736	10173-10193	UGCATAGAAAGAGTUACGUUAAA	3148	10171-10193
AD-954220.1	GUUUGAACCUUGUUUAUAAA	123	4423-4443	UTUATAACAAGAGGTCAAACAA	3149	4421-4443
AD-954228.1	UUGGCUUUGUAUUGAAACAGA	1737	4566-4586	UCUGTUTCAAUACAAAGCCAAUA	3150	4564-4586
AD-954236.1	UAGACAUGCUTUACGGAGUA	3020	5097-5117	UACUCCGUA AAAGCATGUCUACC	3151	5095-5117
AD-954244.1	GAUUAUGUTCTUUCUCGUAUA	3021	5219-5239	UAUACGAGAAAGAACAUAUCUU	1900	5217-5239
AD-954252.1	CAAGUCUGGAAUGUUCGGAA	1740	5512-5532	UTCCGGAACAUTCCAGACUUGAA	3152	5510-5532
AD-954260.1	CCAGGCAATUCAGUCUCGUUA	3022	6013-6033	UAACGAGACUGAATUGCCUGGAU	3153	6011-6033
AD-954267.1	CAUGCAAGACTCACUUAGUCA	3023	6349-6369	UGACTAAGUGAGUCUTGCAUGGU	3154	6347-6369
AD-954275.1	UGCUAGCUCCAUGCUUAAGCA	1743	6582-6602	UGCUTAAGCAUGGAGCUAGCAGG	3155	6580-6602
AD-954283.1	CCAGUCGUA CT CAGUUUGAAA	3024	7527-7547	UTUCA AACUGAGUACGACUGGUC	3156	7525-7547
AD-954291.1	AGAACUUCAGACCCUAAUCCA	1745	8960-8980	UGGATUAGGGUCUGAAGUUCUAC	3157	8958-8980

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-954299.1	UCUAUGCCCGTGUAAAAGUUAU	3025	10186-10206	UAUACUTUACACGGGCAUAGAAA	3158	10184-10206
AD-954221.1	UUUGAACCTCTUGUUUAAAA	3026	4424-4444	UTUUUAACAAGAGGTUCAACA	3159	4422-4444
AD-954229.1	UUUAUGAACGCTAUCAUUCAAA	3027	4666-4686	UTUGAATGAUAGCGTCAUAAGA	3160	4664-4686
AD-954237.1	ACAUGCUUTUACGGAGUAUGA	3028	5100-5120	UCAUACTCCGUAAAAGCAUGUCU	2635	5098-5120
AD-954245.1	UUGUUCUUTCTCGUAUUCAGA	3029	5223-5243	UCUGAATACGAGAAAGAACAUA	2637	5221-5243
AD-954253.1	AGCACAAAGUTACUUAGUCCA	3030	5744-5764	UGGACUAAGUAACUTUGUGCUGG	3161	5742-5764
AD-954261.1	CAGGCAAUTCAGUCUCGUUGA	3031	6014-6034	UCAACGAGACUGAAUTGCCUGGA	3162	6012-6034
AD-954268.1	AUGCAAGACUCACUUAGUCCA	1752	6350-6370	UGGACUAAGUGAGTCTUGCAUGG	3163	6348-6370
AD-954276.1	ACUGGAGCAAGUUGAAUGAUA	1753	6753-6773	UAUCAUTCAACTUGCTCCAGUAG	3164	6751-6773
AD-954284.1	CAGUCGUACUCAGUUUGAAGA	120	7528-7548	UCUUCAAACUGAGTACGACUGGU	3165	7526-7548
AD-954292.1	UCAUGAACAAAAGUCAUCGGAA	1754	9129-9149	UTCCGATGACUTUGUTCAUGAUG	3166	9127-9149
AD-954300.1	CUAUGCCCGUGUAAAGUAUGA	1755	10187-10207	UCAUACTUUACACGGGCAUAGAA	3167	10185-10207
AD-954222.1	AAGCUUUUAAAACAGUACACGA	1756	4443-4463	UCGUGUACUGUTUTAAAGCUUUU	3168	4441-4463
AD-954230.1	AACGCUAUCATUCAAACAGA	3032	4671-4691	UCUGTUTUGAATGAUAGCGUUC	3169	4669-4691
AD-954238.1	CUUUUACGGAGUAUGUUCGUA	1758	5105-5125	UACGAACAUAUCTCGTAAAAGCA	3170	5103-5125
AD-954246.1	UGUUCUUUCUCGUUUUCAGGA	125	5224-5244	UCCUGAAUACGAGAAAGAACA	326	5222-5244
AD-954254.1	AGAGGAGGAUTCUGACUUGGA	3033	5779-5799	UCCAAGTCAGAAUCC'CCUCUUC	3171	5777-5799
AD-954262.1	AGGCAAUUCAGUCUCGUUGUA	1760	6015-6035	UACAACGAGACTGAATUGCCUGG	3172	6013-6035
AD-954269.1	CACUGGAAACAGUGAGUCCGA	1761	6417-6437	UCGGACTCACUGUTUCCAGUGAC	3173	6415-6437
AD-954277.1	UGUCAACAGCTACACACGUGA	3034	7363-7383	UCACGUGUGUAGCTGTUGACAAG	3174	7361-7383
AD-954285.1	AAGCUGAGCATUAUCAGAGGA	3035	7787-7807	UCCUCUGAUAAATGCUCAGCUUCC	3175	7785-7807
AD-954293.1	CGGCUGCUGACUUGUUUACGA	1764	9533-9553	UCGUAAAACAAGTCAGCAGCCGGU	3176	9531-9553
AD-954301.1	CCGCUGACAUTUCCGUUGUAA	3036	10311-10331	UTACAACCGGAAUUGUCAGCGGGU	3177	10309-10331
AD-954223.1	AGCUGGUUCAGUUACGGGUUA	1766	4512-4532	UAACCCGUAACTGAACCAGCUGC	3178	4510-4532
AD-954231.1	GUGGAAGCGACUGUCUCGACA	1767	4957-4977	UGUCGAGACAGTCGCTUCCACUU	3179	4955-4977
AD-954239.1	UUUUACGGAGTAUGUUUCGUA	3037	5106-5126	UGACGAACAUACUCCGUAAAAGC	1929	5104-5126
AD-954247.1	AUUUUCAAGGTUUCUAUUACA	3038	5368-5388	UGUAAUAGAAACCTUGAAAUGU	3180	5366-5388
AD-954255.1	CAAUAGAGAAAAGUACGAAA	1769	5818-5838	UTUCGUACUAUTUCUUAUUGCA	3181	5816-5838



ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8
AD-954263.1	GGCAAUUCAGTCUCGUUGUGA	3039	6016-6036	UCACAACGAGACUGAAUUGCCUG	1931	6014-6036
AD-954270.1	AGCUGGUGAATCGGAUUCUA	3040	6513-6533	UAGGAATCCGATUCACCAGCUCU	3182	6511-6533
AD-954278.1	GUCAACAGCUACACACGUGUA	1772	7364-7384	UACACGTGUGUAGCUGUUGACAA	3183	7362-7384
AD-954286.1	UUGAGCUGAUGUAUGUGACGA	1773	8301-8321	UCGUCACAUACAUCAGCUCAAAC	1934	8299-8321
AD-954294.1	GGCUGCUGACTUGUUUACGAA	3041	9534-9554	UTCCTAAACAAGUCAGCAGCCGG	3184	9532-9554
AD-954302.1	GACUGUCATGTGGCUUGGUUA	3042	11080-11100	UAACCAAGCCACATGACAGUCGC	3185	11078-11100
AD-954224.1	GUUCAGUUACGGGUUAAUUA	1775	4517-4537	UTAATUAACCCGUAACUGAACCA	3186	4515-4537
AD-954232.1	GACUGUCUCGACAGAUAGCUA	1776	4965-4985	UAGCTATCUGUCGAGACAGUCGC	3187	4963-4985
AD-954240.1	UUUACGGAGUAUGUUCGUCAA	1777	5107-5127	UTGACGAACAUACTCCGUAAAAG	3188	5105-5127
AD-954248.1	AAGGUUUCTATUACAACUGGA	3043	5374-5394	UCCAGUTGUAATAGAAACCUUGA	3189	5372-5394
AD-954256.1	GACUCCGAGCACUUAACGUGA	1779	5885-5905	UCACGUTAAGUGCTCGGAGUCAU	3190	5883-5905
AD-954271.1	GCUGGUGAAUCGGAUUCCUGA	1780	6514-6534	UCAGGAAUCCGAUTCACCAGCUC	3191	6512-6534
AD-954279.1	UCAACAGCTACACACGUGUGA	3044	7365-7385	UCACACGUGUGTAGCTGUUGACA	3192	7363-7385
AD-954287.1	GAGCUGAUGUAUGUGACGCUA	1782	8303-8323	UAGCGUCACAUACAUCAGCUCAA	1943	8301-8323
AD-954295.1	CUGCUGACTUGUUUACGAAA	3045	9536-9556	UTUUCGTAAACAAGUCAGCAGCC	3193	9534-9556

Таблица 15. Модифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК- мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-954123.1	asgsdua (Chd) cadAgdAaagaccgugaL96	3194	VPusdCsacdGgdTcuuudCudTgdGuagcusgsa	3374	UCAGCUACCAAGAAAGACCGUGU	2445
AD-954131.1	asusucu (Ahd) audCudTccaagguuaaL96	3195	VPusdTsaadCcdTuggadAgdAudTagaauscsc	3375	GGAUUCUAAUCUUCCAAGGUUAC	965
AD-954139.1	asgsuuu (Uhd) audGadAcugacguuaaL96	3196	VPusdTsaadCgdTcagudTcdAudAaaccusgsa	3376	CCAGGUUUUAUGAACUGACGUUAC	991
AD-954147.1	asgsuau (Uhd) gudGgdAacuuauagcaL96	3197	VPusdGs cudAudAaguudCcdAcdAauacuscsc	3377	GGAGUAUUGUGGAACUUAUAGCU	2446
AD-954155.1	gsascuc (Uhd) gadAudCgagaucggaL96	3198	VPusdTsc ccdGadTcucgdAudTcdAgagucsas	3378	AUGACUCUGAAUCGAGAUCCGAU	2447
AD-954163.1	asc sagc (Ahd) gudGudTgauaaauuaL96	3199	VPusdAsaadTudTaucadAcdAcdTgcuguscsc	3379	UGACAGCAGUGUUGAUAAAUUUG	1015
AD-954170.1	csgsccu (Uhd) uudAudCugcuucguuaL96	3200	VPusdAsacdGadAgcagdAudAadAagcgsgsa	3380	UCCGCCUUUUUUCUGCUUCGUUU	1001
AD-954178.1	csusgag (Ghd) aadCadGuuccuauugaL96	3201	VPusdCsaadTadGgaacdTgdTudCcucagsasg	3381	CUCUGAGGAACAGAUUCCUAUUGG	1021

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК- мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-954186.1	ususcuc (Chd) gudCadGcacaauaacaL96	3202	VPusdGsuidAudTgugcdTgdAcddGgagaasasu	3382	AUUUCUCCGUCAGCACAAUAACC	3554
AD-954194.1	usasgga (Ahd) gadGcdTguaccguugaL96	3203	VPusdCsAADCgdGuacadGcdTcdTuccuasgsa	3383	UCUAGGAAGAGCUGUACCGUUGG	2448
AD-954202.1	ususcuc (Uhd) aadGudCccaucgacaL96	3204	VPusdGsucdGgdAuggdAcdTudAgagaasgsg	3384	CCUUCUCUAAGUCCCAUCCGACG	2449
AD-954210.1	ususgug (Uhd) ucdAadCaauuguugaL96	3205	VPusdTscadAcdaauugdTudGadAcacaasasc	3385	GUUUGUGUUAACAAUUGUUGAA	3555
AD-954124.1	csusacc (Ahd) agdAadAgaccgugugaL96	3206	VPusdCsacdAcddGgucudTudCudTgguagscsu	3386	AGCUACCAAGAAAGACCGUGUGA	2450
AD-954132.1	usucca (Ahd) ggdTudAcagcucgagaL96	3207	VPusdCsucdGadGcugudAadCcdTuggaasgsa	3387	UCUCCAAGGUUACAGCUCGAGC	2451
AD-954140.1	gsgsuuu (Ahd) ugdAadCugacguuacaL96	3208	VPusdGsuaadAcddGucagdTudCadTaaaccsusg	3388	CAGGUUUAUGAACUGACGUUACA	2452
AD-954148.1	gsusauu (Ghd) ugdGadAcuuauagcuaL96	3209	VPusdAsgcdTadTaagudTcdCadCaauacsusc	3389	GAGUAUUGUGGAACUUAUAGCUG	2453
AD-954156.1	ascsucu (Ghd) aadTcdGagaucggauaL96	3210	VPusdAsucdCgdAucudGadTudCagaguscsa	3390	UGACUCUGAAUCGAGAUCCGGAUG	1011
AD-954164.1	usgsaua (Ahd) audTudGuguugagagaL96	3211	VPusdCsucdTcdAacacdAadAudTuauacasasc	3391	GUUGAUAAAUUUGUGUUGAGAGA	2454
AD-954171.1	uscsuau (Ahd) aadGudTccucugacaL96	3212	VPusdGsucdAadGaggadAcdTudTauagasgsu	3392	ACUCUAUAAAGUCCUCUUGACA	987
AD-954179.1	usgsagg (Ahd) acdAgdTuccauuggaL96	3213	VPusdCsacdAudAggaadCudGudTccucasgsa	3393	UCUGAGGAACAGUCCUUAUUGGC	2455
AD-954187.1	uscsucc (Ghd) ucdAgdCacaauaaccaL96	3214	VPusdGsgudTadTugugdCudGadCggagasasa	3394	UUUCUCCGUCAGCACAAUAACCA	2456
AD-954195.1	asgsgaa (Ghd) agdCudGuaccguuggaL96	3215	VPusdCsacdAcddGgucudAcgdCudCuuccusag	3395	CUAGGAAGAGCUGUACCGUUGGG	2457
AD-954203.1	gsasgaa (Chd) aadGcdAucuguaccgaL96	3216	VPusdCsaggdTadCagaudGcdTudGuucucscsu	3396	AGGAGAACAAGCAUCUGUACCGU	2458
AD-954211.1	gsasgug (Uhd) cadCadAagaaccgugaL96	3217	VPusdCsacdGgdTucuudTgdTgdAcacucsgsu	3397	ACGAGUGUCACAAAGAACCGUGC	2459
AD-954125.1	asasuca (Uhd) ugdTcdTgacaauaugaL96	3218	VPusdCsaudAudTgucadGadCadAugauuscsa	3398	UGAAUCAUUGUCUGACAAUUGU	2460
AD-954133.1	uscscaa (Ghd) gudTadCagcucgagcaL96	3219	VPusdGsucdCgdAgcugdTadAcddCuuggasag	3399	CUUCCAAGGUUACAGCUCGAGCU	2461
AD-954141.1	ususuau (Ghd) aadCudGacguuacaL96	3220	VPusdAsugdTadAcgucdAcgdTudCauaaascsc	3400	GGUUUAUGAACUGACGUUACAUC	2462
AD-954149.1	usasuug (Uhd) ggdAadCuuaugcugaL96	3221	VPusdCsagdcudAuaagdTudCcdAcaauascsu	3401	AGUAUUGUGGAACUUAUAGCUGG	2463
AD-954157.1	csuscug (Ahd) audCgdAgaucggaugaL96	3222	VPusdCsaudCcdGaucudCgdAudTcagagsusc	3402	GACUCUGAAUCGAGAUCCGGAUGU	2464
AD-954165.1	asgsaug (Ahd) agdCudAcugaaccggaL96	3223	VPusdCsagdcudTcagudAcgdCudTcaucuscsu	3403	AGAGAUGAAGCUACUGAACCGGG	2465
AD-954172.1	csasucu (Uhd) gadAcdTacaucgaucaL96	3224	VPusdGsaudCgdAuguadGudTcdAagaugsusc	3404	GACAUCUUGAACUACAUCGAUCA	2466
AD-954180.1	gsasgga (Ahd) cadGudTccuauuggcaL96	3225	VPusdGsccdAadTaggadAcddTgdTuccucsasg	3405	CUGAGGAACAGUCCUUAUUGGCU	2921
AD-954188.1	uscsugu (Chd) agdCadCaauaaccagaL96	3226	VPusdCsugdGudTauugdTgdCudGacggasgsa	3406	UCUCCGUCAGCACAAUAACCAGA	2467
AD-954196.1	gsgsaag (Ahd) gcdTgdTaccguugggaL96	3227	VPusdCsccdAadCgguadCadGcdTcuuccsusa	3407	UAGGAAGAGCUGUACCGUUGGGA	2468
AD-954204.1	asascaa (Ghd) cadTcdTguaccguugaL96	3228	VPusdCsAADCgdGuacadGadTgdCuuguuscsu	3408	AGAACAAGCAUCUGUACCGUUGA	2924
AD-954212.1	usgsuca (Chd) aadAgdAaccgugcagaL96	3229	VPusdCsugdCadCgguudCudTudGugacascsu	3409	AGUGUCACAAAGAACCUGGCAGA	2469

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК- мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-954126.1	csasuug (Uhd) cudGadCaauaugugaaL96	3230	VPusdTscadCadTauugdTcdAgdAcaaugssasu	3410	AUCAUUGUCUGACAAUUAUGUGAA	925
AD-954134.1	csusguu (Chd) ccdAadAauuauggcuaL96	3231	VPusdAsgcdCadTaaudTudGgdGaacagscsu	3411	AGCUGUCCCCAAAUAUUGGCUU	2470
AD-954142.1	csasgca (Chd) cadAgdAccacaauguaL96	3232	VPusdAscadTudGuggudCudTgdGugcugsusg	3412	CACAGCACCAAGACCACAAUGUU	2471
AD-954150.1	asusugu (Ghd) gadAcdTuaugcuggaL96	3233	VPusdCscadGcdTaaadGudTcdCacaasasc	3413	GUAUUGUGGAACUUAUAGCUGGA	2472
AD-954158.1	ususcug (Ahd) aadTudGuguuagacgaL96	3234	VPusdCsgudCudAacacdAadTudTcagaascsu	3414	AGUUCUGAAAUAUGUUAGACGG	2473
AD-954166.1	cscsucu (Uhd) gudCcdAuuguguccgaL96	3235	VPusdCsggdAcdAcaudGgdAcdAagaggsusg	3415	CACCUCUUGUCCAUAUGUGUCCGC	2474
AD-954173.1	csusuga (Ahd) cudAcdAucgaucaugaL96	3236	VPusdCsaudGadTcgudGudAgdTucaagsasu	3416	AUCUUGAACUACAUCGAUCAUGG	930
AD-954181.1	asasgaa (Chd) gadGudGcucauaaauaL96	3237	VPusdAsuudAudTgagcdAcdTcdGuucuuusgsc	3417	GCAAGAACGAGUGUCUCAUAAUG	2475
AD-954189.1	asasccu (Uhd) ucdAadGaguuaauugcaL96	3238	VPusdGscadAudAacucdTudGadAagguusasu	3418	AUAACCUUUAAGAGUUUAUGCA	2476
AD-954197.1	gsuscag (Chd) uudGgdTucccauuggaL96	3239	VPusdCscadAudGggaadCcdAadGcugacsgsa	3419	UCGUCAGCUUGGUUCCCAUUGGA	2477
AD-954205.1	cscsuga (Ahd) audCcdTgcuuuagucaL96	3240	VPusdGsacdTadAagcadGgdAudTucaggsusa	3420	UACCUGAAAUCUGCUUUAGUCG	924
AD-954213.1	usasaga (Ahd) ugdCudAucauaaaucaL96	3241	VPusdGsaudTadTgaudAgdCadTucuuasusc	3421	GAUAAGAUGCUAUUCAUAAUCA	2478
AD-954127.1	asasugc (Chd) ucdAadCaaaguuaaucaL96	3242	VPusdGsaudAadCuuugdTudGadGgcuuuscsg	3422	CGAAUGCCUCAACAAAGUUUAUCA	2479
AD-954135.1	asgsgcc (Uhd) ucdAudAgcgaaaccugaL96	3243	VPusdCsagdGudTcgudAudGadAgggccususu	3423	AAAGGCCUUCUAAGCGAACCGUGA	2480
AD-954143.1	gscsacc (Ahd) agdAcdCacaauuguugaL96	3244	VPusdCsadCadTugugdGudCudTggugcsusg	3424	CAGCACCAAGACCACAAUGUUGU	2481
AD-954151.1	usgsgag (Ghd) audGadCucugaaucggaL96	3245	VPusdCsgadTudCagagdTcdAudCcuccasasg	3425	CUUGGAGGAUGACUCUGAAUCGA	2482
AD-954159.1	uscsuga (Ahd) audTgdTguuagacgggaL96	3246	VPusdCscgdTcdTaaadCadAudTucagasasc	3426	GUUCUGAAAUAUGUUAGACGGU	959
AD-954167.1	csuscuu (Ghd) ucdCadTuguguccgcaL96	3247	VPusdGscgdGadCacaadTgdGadCaagagsgsu	3427	ACCUCUUGUCCAUAUGUGUCCGCC	2483
AD-954174.1	usuggaa (Chd) uadCadTcgaucauggaL96	3248	VPusdCscadTgdAucgadTgdTadGuucaasgsa	3428	UCUUGAACUACAUCGAUCAUGGA	1017
AD-954182.1	gsasgug (Chd) ucdAadTaauguugucaL96	3249	VPusdGsacdAadCauuadTudGadGcacucsgsu	3429	ACGAGUGCUCAAUAUGUUGUCA	2484
AD-954190.1	asgsuuu (Ghd) cadTudTggaguuuagaL96	3250	VPusdCsuaadAadCuccadAadTgdCaaacusgsg	3430	CCAGUUUGCAUUUGGAGUUUAGG	2485
AD-954198.1	asgsuu (Ghd) gudTcdCcauuggaaucaL96	3251	VPusdGsaudCcdAauggdGadAcdCaagcugsgsa	3431	UCAGCUUGGUUCCCAUUGGAUCU	2486
AD-954206.1	csusgaa (Ahd) ucdCudGcuuuagucgaL96	3252	VPusdCsgadCudAaagcdAgdGadTuucagsgsu	3432	ACCUGAAAUCUGCUUUAGUCGA	2487
AD-954214.1	asgsaa (Ghd) cudAudTcauaaaucaL96	3253	VPusdGsugdAudTaugadAudAgdCauucususa	3433	UAAGAAUGCUAUUCAUAAUCACA	921
AD-954128.1	ususauc (Ahd) aadGcdTuugauggauaL96	3254	VPusdAsucdCadTcaaadGcdTudTgaaascsu	3434	AGUUAUCAAGCUUUGAUGGAUU	2488
AD-954136.1	csuscug (Chd) ugdAudTcuuggcgugaL96	3255	VPusdCsacdGcdCaagadAudCadGcagagsusg	3435	CACUCUGCUGAUUCUUGGCGUGC	2489
AD-954144.1	csascca (Ahd) gadCcdAcaauuguugaL96	3256	VPusdAscadAcdaugudGgdTcdTuggugcsu	3436	AGCACCAAGACCACAAUGUUGUG	2490
AD-954152.1	gsasgga (Uhd) gadCudCugaaucgagaL96	3257	VPusdCsucdGadTucagdAgdTcdAuccucscsa	3437	UGGAGGAUGACUCUGAAUCGAGA	2491

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК- мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-954160.1	csusgaa (Ahd) uudGudGuuagacgguaL96	3258	VPusdAsccdGudCuaacdAcdAadTuucagsasa	3438	UUCUGAAAUUGUGUUAGACGGUA	971
AD-954168.1	uscscgc (Chd) uudTudAucugcuucgaL96	3259	VPusdCs gadAgdCagaudAadAadGgcggascsa	3439	UGUCCGCCUUUUUUCUGCUUCGU	2492
AD-954175.1	gsasacu (Ahd) cadTcdGaucauggagaL96	3260	VPusdCsucdCadTgaucdGadTgdTaguucsasa	3440	UUGAACUACAUCGAUCAUGGAGA	2493
AD-954183.1	gscscuc (Chd) audCudCauuucuccgaL96	3261	VPusdCs ggdAgdAaaugdAgdAudGgaggcsusg	3441	CAGCCUCCAUCUCAUUUCUCCGU	2494
AD-954191.1	gsusuug (Chd) audTudGgaguuuaggaL96	3262	VPusdCs cudAadAcuccdAadAudGcaacsusg	3442	CAGUUUGCAUUUGGAGUUUAGGU	2495
AD-954199.1	asgsaug (Chd) uudTgdAuuuuggccgaL96	3263	VPusdCs ggdCcdAaaudCadAadGcaucususg	3443	CAAGAUGC UUUGAUUUUGGCCGG	2496
AD-954207.1	gsasaa (Chd) cudGcdTuuaugcggagaL96	3264	VPusdCsucdGadCuaaadGcdAgdGauuucsasg	3444	CUGAAAUCUGCUUUAGUCGAGA	2497
AD-954215.1	gscsuau (Uhd) cadTadAucacauucgaL96	3265	VPusdCs gadAudGugaudTadTgdAauagcsasu	3445	AUGCUAUUCAUAUACACAUUCGU	988
AD-954129.1	gscsuuu (Ghd) audGgdAuucuaaucuaL96	3266	VPusdAs gadTudAgaudCcdAudCaaagcsusu	3446	AAGCUUUGAUGGAUUCUAUCUU	946
AD-954137.1	gscsagc (Uhd) ugdTcdCagguuuuugaL96	3267	VPusdCs audAadAccugdGadCadAgcugcsusc	3447	GAGCAGCUUGUCCAGGUUUUGA	2498
AD-954145.1	ascscaa (Ghd) acdCadCaauguugugaL96	3268	VPusdCs acdAadCauugdTgdGudCuuggusgsc	3448	GCACCAAGACCACAAUGUUGUGA	2499
AD-954153.1	asgsgau (Ghd) acdTcdTgaauccgagaaL96	3269	VPusdTs cudCgdAuucadGadGudCauccuscsc	3449	GGAGGAUGACUCUGAAUCGAGAU	2500
AD-954161.1	usgsaaa (Uhd) ugdTgdTuagacgguaaL96	3270	VPusdTs acdCgdTcuaadCadCadAuuucasgsa	3450	UCUGAAAUUGUGUUAGACGGUAC	1003
AD-954169.1	cscsgcc (Uhd) uudTadTcugcuucgaaL96	3271	VPusdAs cgdAadGcagadTadAadAggcggsasc	3451	GUCCGCCUUUUUUCUGCUUCGUU	2501
AD-954176.1	csusuug (Ghd) cgdGadTugcauuccuaL96	3272	VPusdAs ggdAadTgcaadTcdCgdCcaaagsasa	3452	UUCUUUGGCGGAUUGCAUUCUU	2502
AD-954184.1	cscsuc (Ahd) ucdTcdAuuucuccgaaL96	3273	VPusdAs cgdGadGaaudGadGadTggaggscsu	3453	AGCCUCCAUCUCAUUUCUCCGUC	2503
AD-954192.1	gsuscua (Ghd) gadAgdAgcuguaccgaL96	3274	VPusdCs ggdTadCagcudCudTcdCuagacsusc	3454	GAGUCUAGGAAGAGCUGUACCGU	2504
AD-954200.1	gsgscg (Ghd) aadAcdTugcuugcagaL96	3275	VPusdCsugdCadAgcaadGudTudCggccsasa	3455	UUGGCCGGAACUUGCUUGCAGC	2505
AD-954208.1	ususuag (Uhd) cgdAgdAaccaaugauaL96	3276	VPusdAs ucdAudTgguidCudCgdAcuaaasgsc	3456	GCUUUAGUCGAGAACCAAUGAUG	2506
AD-954216.1	ususcau (Ahd) audCadCauucguuugaL96	3277	VPusdCs aadAcdGaaugdTgdAudTaugaasusa	3457	UAUUCAUAAUCACAUUCGUUUGU	972
AD-954130.1	gsasuuc (Uhd) aadTcdTuccaagguuaL96	3278	VPusdAs acdCudTggaadGadTudAgaauccscsa	3458	UGGAUUCUAAUCUUCCAAGGUUA	952
AD-954138.1	csasgg (Uhd) uadTgdAacugacguuaL96	3279	VPusdAs acdGudCaguudCadTadAaccugsgsa	3459	UCCAGGUUUUGAACUGACGUUA	964
AD-954146.1	gsasgua (Uhd) ugdTgdGaacuuauagaL96	3280	VPusdCs uadTadAguucdCadCadAuacucscsc	3460	GGGAGUAUUGUGGAACUUAUAGC	998
AD-954154.1	gsgsaug (Ahd) cudCudGaaucgagauaL96	3281	VPusdAs ucdTcdGauucdAgdAgdTcauccsusc	3461	GAGGAUGACUCUGAAUCGAGAUC	2507
AD-954162.1	gsasaa (Uhd) gudGudTagacgguaaL96	3282	VPusdGs uadCcdGucuaadAcdAcdaauuucsasg	3462	CUGAAAUUGUGUUAGACGGUACC	2508
AD-954177.1	ususugg (Chd) ggdAudTgcauuccuaL96	3283	VPusdAs agdGadAugcadAudCcdGccaaasgsa	3463	UCUUUGGCGGAUUGCAUUCUUU	2509
AD-954185.1	csuscca (Uhd) cudCadTuucuccgucaL96	3284	VPusdGs acdGgdAgaadTgdAgdAuggagsgsc	3464	GCCUCCAUCUCAUUUCUCCGUCA	2510
AD-954193.1	usc suag (Ghd) aadGadGcuuaccgaaL96	3285	VPusdAs cgdGudAcagcdTcdTudCcuagascsu	3465	AGUCUAGGAAGAGCUGUACCGUU	2511

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК- мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-954201.1	csusucu (Chd) uadAgdTcccuaucgaaL96	3286	VPusdTscgdGadTgggadCudTadGagaagsgsg	3466	CCCUUCUCUAAGUCCCAUCCGAC	2512
AD-954209.1	ususagu (Chd) gadGadAccaaugaugaL96	3287	VPusdCsaudCadTuggudTcdTcdGacuaasasg	3467	CUUUAGUCGAGAACCAUUGAUGG	2513
AD-954217.1	uscsaua (Ahd) ucdAccAuucguuuguaL96	3288	VPusdAscadAadCgaudGudGadTuaugasasu	3468	AUUCAUAAUCACAUUCGUUUGUU	984
AD-954225.1	ususcag (Uhd) uadCgdGguuaauuacaL96	3289	VPusdGsuaudAudTaaccdCgdTadAcugaascsc	3469	GGUUCAGUUACGGGUUAAUUCU	1007
AD-954233.1	ascsugu (Chd) ucdGadCagauagcugaL96	3290	VPusdCsagdCudAucugdTcdGadGacaguscsg	3470	CGACUGUCUCGACAGAUAGCUGA	2379
AD-954241.1	ususacg (Ghd) agdTadTguucgucacaL96	3291	VPusdGsugdAcgGaacadTadCudCcguaasasa	3471	UUUUACGGAGUAUGUUCGUCACU	2380
AD-954249.1	gscsaac (Ahd) uadCudTucuaauugccaL96	3292	VPusdGsgcdAadTagaadAgdTadTguugcsusg	3472	CAGCAACAUACUUUCUUAUUGCCA	993
AD-954257.1	ascsucc (Ghd) agdCadCuuaacguggaL96	3293	VPusdCsacdCgdTuaagdTgdCudCggaguscsa	3473	UGACUCCGAGCACUUAACGUGGC	2381
AD-954264.1	gscsaau (Uhd) cadGudCucguugugaaL96	3294	VPusdTscadCadAcgagdAcdTgdAauugcscsu	3474	AGGCAAUUCAGUCUCGUUGUGAA	2382
AD-954272.1	usgsccu (Uhd) cadTgdAugaacucggaL96	3295	VPusdCsagdAgdTucaudCadTgdAaggcasusu	3475	AAUGCCUUCAUUGAUGAACUCGGA	2383
AD-954280.1	csasaca (Ghd) cudAccAcacgugugcaL96	3296	VPusdGscadCadCgugudGudAgdCuguugsasc	3476	GUCAACAGCUACACACGUGUGCC	2384
AD-954288.1	gsasgcg (Uhd) gadCadGaacugcgaaaL96	3297	VPusdTsucdGcdAguucdTgdTcdAgcgucsasc	3477	GUGACGCUGACAGAACUGCGAAG	2385
AD-954296.1	csusgac (Uhd) ugdTudTcgaauuguaL96	3298	VPusdAscadTudTcguaadAadCadAgucagscsa	3478	UGCUGACUUGUUUACGAAAUGUC	2386
AD-954218.1	asuscac (Ahd) uudCgdTuuguuugaaaL96	3299	VPusdTsucdAadAcaaadCgdAadTgugaususa	3479	UAAUCACAUUCGUUUGUUUGAAC	2387
AD-954226.1	csasguu (Ahd) cgdGgdTuaauuacugaL96	3300	VPusdCsagdTadAuaaadCcdCgdTaacugsasa	3480	UUCAGUUACGGGUUAAUUCUGU	2388
AD-954234.1	asasgcc (Chd) uudGgdAguguuaaaauaL96	3301	VPusdAsuudTadAcacudCcdAadGggcuuscsa	3481	UGAAGCCCUUGGAGUGUAAAUA	2389
AD-954242.1	uscsuga (Uhd) uudCcdCagucaacugaL96	3302	VPusdCsagdTudGacugdGgdAadAucagasasc	3482	GUUCUGAUUUCCAGUCAACUGA	2390
AD-954250.1	asuscuu (Chd) aadGudCuggaauguaL96	3303	VPusdAsacdAudTccagdAcdTudGaagaugsu	3483	ACAUCUUCAGUCUGGAAUGUUC	1004
AD-954258.1	asuscca (Ghd) gcdAadTucagucucgaL96	3304	VPusdCsgadGadCugaadTudGcdCuggausgsa	3484	UCAUCCAGGCAAUUCAGUCUCGU	2391
AD-954265.1	asusggg (Chd) gadCadTccuugcuugaL96	3305	VPusdCsaadGcdAaggadTgdTcdGaccausgsc	3485	GCAUGGUCGACAUCUUGCUUGU	2392
AD-954273.1	csusuca (Uhd) gadTgdAacucggaguaL96	3306	VPusdAscudCcdGaguudCadTcdAugaagsgsc	3486	GCCUUCAUUGAUGAACUCGGAGUU	2393
AD-954281.1	gsascca (Ghd) ucdGudAcucaguuuugaL96	3307	VPusdCsaadAcdTgagudAcgGadCuggucscsa	3487	UGGACCAGUCGUACUCAGUUUGA	2394
AD-954289.1	ascsgcu (Ghd) acdAgdAacugcgaagaL96	3308	VPusdCsuudCgdCaguudCudGudCagcguscscsa	3488	UGACGCUGACAGAACUGCGAAGG	2395
AD-954297.1	usgsacu (Uhd) gudTudAcgaaauuguaL96	3309	VPusdGsacdAudTucgudAadAcdaagucasgsc	3489	GCUGACUUGUUUACGAAUUGUCC	950
AD-954219.1	usgsuuu (Ghd) aadCcdTcuuguuuaaaL96	3310	VPusdTsaudAadCaagadGgdTudCaaacasasa	3490	UUUGUUUGAACCUUCUUGUUUA	933
AD-954227.1	uscsaga (Uhd) cadGgdTguuuauuggaL96	3311	VPusdCsacdAudAaacadCcdTgdAucugasasu	3491	AUUCAGAUACGGUGUUUAUUGGC	2396
AD-954235.1	gscsccu (Uhd) ggdAgdTguuaauuacaL96	3312	VPusdGsuaudTudTaacadCudCcdAagggcsusu	3492	AAGCCCUUGGAGUGUAAAUACA	2397
AD-954243.1	asasgau (Ahd) uudGudTcuuucucguaL96	3313	VPusdAscgdAgdAagadAcdaadTaucuuscsa	3493	UGAAGAUUUGUUCUUCUCGUA	919

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК- мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-954251.1	uscсааg (Uhd) cudGgdAauguuccggaL96	3314	VPusdCs cgdGadAcaudCcdAgdAcuugasasg	3494	CUUCAAGUCUGGAAUGUCCGGA	2398
AD-954259.1	uscсcag (Ghd) cadAudTcagucucguaL96	3315	VPusdAs cgdAgdAcugadAudTgdCcuggasusg	3495	CAUCCAGGC AAUUCAGUCUCGUU	2399
AD-954266.1	gsuscga (Chd) audCcdTugcuugucgaL96	3316	VPusdCs gadCadAgcaadGgdAudGucgacscsa	3496	UGGUCGACAUCUUGUCUUGUCGC	2400
AD-954274.1	csusgcu (Ahd) gcdTcdCaugcuuaagaL96	3317	VPusdCs uudAadGcaugdGadGcdTagcagsgsc	3497	GCCUGCUAGCUCCAUGCUUAAGC	2401
AD-954282.1	ascсcag (Uhd) cgdTadCucaguugaaL96	3318	VPusdTsc adAadCugagdTadCgdAcugguscsc	3498	GGACCAGUCGUACUCAGUUUGAA	2402
AD-954290.1	gsасааg (Ghd) agdAadAgucaguccgaL96	3319	VPusdCs ggdAcdTgacudTudCudCcuuucscsu	3499	AGGAAAGGAGAAAGUCAGUCCGG	2403
AD-954298.1	usasacg (Uhd) aadCudCuucuaugcaL96	3320	VPusdGs cadTadGaaagdAgdTudAcguuasasa	3500	UUUAACGUAACUCUUUCUAUGCC	982
AD-954220.1	gsusuug (Ahd) acdCudCuuguuauaaaL96	3321	VPusdTsu adTadAcaagdAgdGudTcaacsasa	3501	UUGUUUGAACCUUUGUUUAAA	929
AD-954228.1	ususggc (Uhd) uudGudAuugaaacagaL96	3322	VPusdCs ugdTudTcaaudAcdAadAgccaasusa	3502	UAUUGGCUUUGUAUUGAACAGU	2404
AD-954236.1	usасgac (Ahd) ugdCudTuacggaguaL96	3323	VPusdAs cudCcdGuaaadAgdCadTgucuascs	3503	GGUAGACAUGCUUUUACGGAGUA	2405
AD-954244.1	gsасuau (Uhd) gudTcdTuucucguauaL96	3324	VPusdAs uadCgdAgaaadGadAcdAauaucsusu	3504	AAGUAUUGUUCUUUCUGUAUU	999
AD-954252.1	csасagu (Chd) ugdGadAuguuccggaL96	3325	VPusdTsc cdGgdAcaudTcdCadGacuugsasa	3505	UUCAAGUCUGGAAUGUCCGGAG	2406
AD-954260.1	csсsagg (Chd) aadTudCagucucguuaL96	3326	VPusdAs acdGadGacugdAadTudGccuggsas	3506	AUCCAGGC AAUUCAGUCUCGUUG	2407
AD-954267.1	csасugc (Ahd) agdAcdTcacuuagucaL96	3327	VPusdGs acdTadAgugadGudCudTgcaugsgsu	3507	ACCAUGCAAGACUCACUUAGUCC	1008
AD-954275.1	usgsсua (Ghd) cudCcdAugcuuaagcaL96	3328	VPusdGs cudTadAgcaudGgdAgdCuagcasgsg	3508	CCUGCUAGCUCCAUGCUUAAGCC	2408
AD-954283.1	csсsagu (Chd) gudAcdTcaguuuugaaaL96	3329	VPusdTsu cdAadAcugadGudAcdGacuggsusc	3509	GACCAGUCGUACUCAGUUUGAAG	958
AD-954291.1	asgsaac (Uhd) ucdAgdAcccuauuccaL96	3330	VPusdGs gadTudAgggudCudGadAguucusasc	3510	GUAGAACUUCAGACCCUAAUCCU	2409
AD-954299.1	uscсуau (Ghd) ccdCgdTguaaaguauaL96	3331	VPusdAs uadCudTuacadCgdGgdCauugasasa	3511	UUUCUAUGCCCGUGUAAAGUAUG	2410
AD-954221.1	ususuga (Ahd) ccdTcdTuguuauaaaaL96	3332	VPusdTsu udAudAcaadGadGgdTucaaascsa	3512	UGUUUGAACCUUUGUUUAAAA	928
AD-954229.1	usсаug (Ahd) acdGcdTaucauucaaaL96	3333	VPusdTsu gdAadTgauadGcdGudTcauaasgsa	3513	UCUUUGAACGCUAUCAUUCAAA	2411
AD-954237.1	ascсаug (Chd) uudTudAcggaguauagaL96	3334	VPusdCs audAcdTccgudAadAadGcaugusc	3514	AGACAUGCUUUUACGGAGUAUGU	2412
AD-954245.1	ususguu (Chd) uudTcdTcgauuucagaL96	3335	VPusdCs ugdAadTcggadGadAadGaacaasusa	3515	UAUUGUUCUUUCUCGUAUUCAGG	916
AD-954253.1	asgsсac (Ahd) aadGudTacuaguccaL96	3336	VPusdGs gadCudAaguadAcdTudTgucugsgsg	3516	CCAGCACAAAGUUACUUAGUCCC	2413
AD-954261.1	csасggc (Ahd) audTcdAgucucguugaL96	3337	VPusdCs аadCgdAgacudGadAudTgcccugsgsa	3517	UCCAGGC AAUUCAGUCUCGUUGU	2414
AD-954268.1	асusgca (Ahd) gadCudCacuaguccaL96	3338	VPusdGs gadCudAagugdAgdTcdTugcausgsg	3518	CCAUGCAAGACUCACUUAGUCCC	2415
AD-954276.1	ascсugg (Ahd) gcdAadGuugaaugauaL96	3339	VPusdAs ucdAudTcaacdTudGcdTccagusasg	3519	CUACUGGAGCAAGUUGAAUGAUC	2416
AD-954284.1	csасguc (Ghd) uadCudCaguugaagaL96	3340	VPusdCs uudCadAacugdAgdTadCgacugsgsu	3520	ACCAGUCGUACUCAGUUUGAAGA	926
AD-954292.1	uscсаug (Ahd) acdAadAgucaucggaaL96	3341	VPusdTsc cdGadTgacudTudGudTcaugasusg	3521	CAUCAUGAACAAAGUCAUCGGAG	2417

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК- мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-954300.1	csusaug (Chd) ccdGudGuaaaguaugaL96	3342	VPusdCsaudAcdTuuacdAcdGgdGcauagsasa	3522	UUCUAUGCCCCGUGUAAAGUAUGU	2418
AD-954222.1	asasgcu (Uhd) uadAadAcaguacacgaL96	3343	VPusdCsjudGudAcugudTudTadAagcuususu	3523	AAAAGCUUUAAAACAGUACACGA	2419
AD-954230.1	asascgc (Uhd) audCadTucaaaacagaL96	3344	VPusdCsugdTudTugaadTgdAudAgcguuscsa	3524	UGAACGCUAUCAUUCAAACAGA	2420
AD-954238.1	csusuuu (Ahd) cgdGadGuauguucguaL96	3345	VPusdAscgdAadCauacdTcdCgdTaaaagscsa	3525	UGCUUUUACGGAGUAUGUUCGUC	2421
AD-954246.1	usgsuuc (Uhd) uudCudCguauucaggaL96	3346	VPusdCsudGadAuacgdAgdAadAgaacasasu	3526	AUUGUUCUUUCUGUAUUCAGGA	931
AD-954254.1	asgsagg (Ahd) ggdAudTcugacuuggaL96	3347	VPusdCscadAgdTcagadAudCcdTccucususc	3527	GAAGAGGAGGAUUCUGACUUGGC	2422
AD-954262.1	asgsgca (Ahd) uudCadGucucguuguaL96	3348	VPusdAscadAcdGagacdTgdAadTugccusgsg	3528	CCAGGCAAUUCAGUCUCGUUGUG	2423
AD-954269.1	csascug (Ghd) aadAcdAgugaguccgaL96	3349	VPusdCsaggdAcdTcaudGudTudCcagugsasc	3529	GUCACUGGAAACAGUGAGUCCGG	2424
AD-954277.1	usgsuca (Ahd) cadGcdTacaacgugaL96	3350	VPusdCsacdGudGuguadGcdTgdTugacasasg	3530	CUUGUCAACAGCUACACACGUGU	2425
AD-954285.1	asasgcu (Ghd) agdCadTuauacagaggaL96	3351	VPusdCsudCudGuaadTgdCudCagcuuscsc	3531	GGAAGCUGAGCAUUAUCAGAGGG	2426
AD-954293.1	csgsgcu (Ghd) cudGadCuuguuuacgaL96	3352	VPusdCsjudAadAcaagdTcdAgdCagccgsgsu	3532	ACCGGCUGCUGACUUGUUUACGA	2427
AD-954301.1	csccgcu (Ghd) acdAudTuccguuguaaL96	3353	VPusdTsacdAadCggaadAudGudCagcggsgsu	3533	ACCCGCUGACAUUUCGGUUGUAC	2428
AD-954223.1	asgsucg (Ghd) uudCadGuaacggguuaL96	3354	VPusdAsacdCcdGuaacdTgdAadCcagcusgsc	3534	GCAGCUGGUUCAGUUACGGGUUA	2429
AD-954231.1	gsusgga (Ahd) gcdGadCugucucgacaL96	3355	VPusdGsudGadGacagdTcdGcdTuccacsusu	3535	AAGUGGAAGCGACUGUCUCGACA	2430
AD-954239.1	ususuaa (Chd) ggdAgdTauguucgucaL96	3356	VPusdGsacdGadAcaudCudCcdGuaaaasgsc	3536	GCUUUUACGGAGUAUGUUCGUCA	2431
AD-954247.1	asusuuu (Chd) aadGgdTuucuauuacaL96	3357	VPusdGsudAudAgaadCcdTudGaaaausgsu	3537	ACAUUUUACAGGUUUUCUAUACA	943
AD-954255.1	csasaua (Ghd) agdAadAuaguacgaaaL96	3358	VPusdTsudGudAcuudTudCudCuauugscsa	3538	UGCAAUAGAGAAUAGUACGAAG	2432
AD-954263.1	gsgscaa (Uhd) ucdAgdTcucguugugaL96	3359	VPusdCsacdAadCgagadCudGadAuugccsusg	3539	CAGGCAAUUCAGUCUCGUUGUGA	2433
AD-954270.1	asgsucg (Ghd) ugdAadTcggauuccuaL96	3360	VPusdAsggdAadTccgadTudCadCcagcuscsu	3540	AGAGCUGGUGAAUCGGAUUCCUG	2434
AD-954278.1	gsuscaa (Chd) agdCudAcacacguguaL96	3361	VPusdAscadCgdTgugudAgdCudGuugacsasa	3541	UUGUCAACAGCUACACACGUGUG	2435
AD-954286.1	ususgag (Chd) ugdAudGuaugugacgaL96	3362	VPusdCsjudCadCauacdAudCadGcucaasasc	3542	GUUUGAGCUGAUGUAUGUGACGC	2436
AD-954294.1	gsgsucg (Chd) ugdAcdTuguuuacgaaL96	3363	VPusdTsugdTadAcaadGudCadGcagccsgsg	3543	CCGGCUGCUGACUUGUUUACGAA	2437
AD-954302.1	gsascug (Uhd) cadTgdTggcuugguuaL96	3364	VPusdAsacdCadAgccadCadTgdAcagucsgsc	3544	GCGACUGUCAUGUGGUUUGUUU	3556
AD-954224.1	gsusuca (Ghd) uudAcdGgguaauuaaL96	3365	VPusdTsadTudAaccadGudAadCugaacsasa	3545	UGGUUCAGUUACGGGUUAAUUAAC	957
AD-954232.1	gsascug (Uhd) cudCgdAcagauagcuaL96	3366	VPusdAsgcdTadTcugudCgdAgdAcagucsgsc	3546	GCGACUGUCUCGACAGAUAGCUG	2438
AD-954240.1	ususuac (Ghd) gadGudAuguucgucaaL96	3367	VPusdTsagdCgdAacaudAcdTcdCguaaasasg	3547	CUUUUACGGAGUAUGUUCGUCAC	2439
AD-954248.1	asasggu (Uhd) ucdTadTuacaacuggaL96	3368	VPusdCsacdGudTguaadTadGadAaccuusgsa	3548	UCAAGGUUUUAUUAACAACUGGU	2440
AD-954256.1	gsascuc (Chd) gadGcdAcuuacgugaL96	3369	VPusdCsacdGudTaagudGcdTcdGgagucsasu	3549	AUGACUCCGAGCACUUAACGUGG	2441

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-954271.1	gscsugg (Uhd) gadAudCggauuccugaL96	3370	VPusdCsagdGadAuccgdAudTcdAccagcsusc	3550	GAGCUGGUGAAUCGGAUCCUGC	2442
AD-954279.1	uscсаac (Ahd) gcdTadCacacgugugaL96	3371	VPusdCsacdAcдGugugdTadGcdTguugascsa	3551	UGUCAACAGCUACACACGUGUGC	2443
AD-954287.1	gsasgcu (Ghd) audGudAugugacgcuaL96	3372	VPusdAsgcdGudCacaudAcдAudCagcucsasa	3552	UUGAGCUGAUGUAUGUGACGCUG	2444
AD-954295.1	csusgcu (Ghd) acдTudGuuuacgaaaaL96	3373	VPusdTsuidCgdTaaacдAadGudCagcagscsc	3553	GGCUGCUGACUUGUUUACGAAAU	938

Таблица 17. Модифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-1019439.1	csccsgcu (Chd) AfgGfUfUfcugcuuuusasa	3557	VPusUfsaaaAfgCfAfgaacCfuGfagcggsccsc	3644	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1019442.1	csuscag (Ghd) UfuCfUfGfcuuuuaccsusa	3558	VPusAfsagguAfaAfAfgcagAfaCfcugagscsg	3645	CGCUCAGGUUCUGCUUUUACCUG	3732
AD-1019438.1	gscscgc (Uhd) CfaGfGfUfcugcuuuusasa	3559	VPusAfsaaaGfcAfGfaaccUfgAfgcggsccscsg	3646	CGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUA	3733
AD-1019408.1	asasagc (Uhd) GfaUfGfAfggcccuaL96	3560	VPusCfsgaag (G2p) ccuuaUfcAfgcuuususc	3647	GAAAAGCUGAUGAAGGCCUUCGA	3734
AD-1019426.1	uscscu (Chd) AfaGfUfCfcuuccagcaaL96	3561	VPusUfsgcug (G2p) aaggacUfuGfagggascsu	3648	AGUCCCUCAAGUCCUCCAGCAG	3735
AD-1019440.1	csgscuc (Ahd) GfgUfUfCfugcuuuascsa	3562	VPusGfsuaaAfaGfCfagaaCfcUfgagcgsgsc	3649	GCCGCUCAGGUUCUGCUUUUACC	3736
AD-1019410.1	csusgau (Ghd) AfaGfGfCfcuucgagucaL96	3563	VPusGfsacuc (G2p) aaggccUfuCfaucagscsu	3650	AGCUGAUGAAGGCCUUCGAGUCC	3737
AD-1019405.1	ascscu (Ghd) GfaAfAfgcugaugaaaL96	3564	VPusUfsucau (C2p) agcuuuUfcCfaggguscsg	3651	CGACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	3738
AD-1019422.1	csgsagu (Chd) CfcUfCfAfguuccuuccaL96	3565	VPusGfsgaag (G2p) acuugaGfgGfacucgsasa	3652	UUCGAGUCCCUCAAGUCCUCCA	3739
AD-1019407.1	usgsgaa (Ahd) AfgCfUfGfaugaaggccaL96	3566	VPusGfsgccu (Tgn) caucagCfuUfuuccasgsg	3653	CCUGGAAAAGCUGAUGAAGGCCU	3740
AD-1019418.1	cscsuuc (Ghd) AfgUfCfCfcucaaguccaL96	3567	VPusGfsgacu (Tgn) gagggacCfuCfagaaggscsc	3654	GGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCCU	3741
AD-1019436.1	ascsggc (Chd) GfcUfCfAfgguucugcsusa	3568	VPusAfsagcaGfaAfCfcugaGfcGfgccguscsc	3655	GGACGGCCGCUCAGGUUCUGCUU	3742
AD-1019406.1	csusgga (Ahd) AfaGfCfUfgaugaaggcaL96	3569	VPusGfscuu (C2p) aucagcUfuUfuccagsgsg	3656	CCUGGAAAAGCUGAUGAAGGCC	3743
AD-1019417.1	gscscu (Chd) GfaGfUfCfcuuccaagucaL96	3570	VPusGfsacuu (G2p) agggacUfcGfaaggcscsu	3657	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744
AD-1019372.1	gscscgc (Uhd) CfaGfGfUfcugcuuuuaL96	3571	VPusAfsaaag (C2p) agaaccUfgAfgcggsccscsg	3658	CGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUA	3733
AD-1019375.1	gscsuca (Ghd) GfuUfCfUfGcuuuuaccaL96	3572	VPusGfsguaa (Agn) agcagaAfcCfugagcsgsg	3659	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUACCU	3745
AD-1019444.1	csasggu (Uhd) CfuGfCfUfuuuaccugscsa	3573	VPusGfscagGfuAfAfaagcAfgAfaccugsasg	3660	CUAGGUUCUGCUUUUACCUGCG	3746
AD-1019448.1	cscsaga (Ghd) CfcCfCfAfuucaugscscsa	3574	VPusGfsgcaAfuGfAfauggGfgCfucugsgsc	3661	GCCCAGAGCCCAUUCAUUGCCC	3747
AD-1019365.1	uscсаa (Ghd) AfuGfGfAfcggccgcucaL96	3575	VPusGfsagcg (G2p) ccguccAfuCfuuggascsc	3662	GGUCCAAGAUGGACGGCCGCUCA	3748



ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-1019374.1	csgscuc (Ahd) GfgUfUfCfugcuuuuacaL96	3576	VPusGfsuaaa (Agn) gcagaaCfcUfgagcgsqsc	3663	GCCGCUCAGGUUCUGCUUUUACC	3736
AD-1019402.1	gscsgac (Chd) CfuGfGfAfaaagcugauaL96	3577	VPusAfsucag (C2p) uuuuccAfgGfgucgcscsa	3664	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1019441.1	gscsuca (Ghd) GfuUfCfUfgcuuuuacscsa	3578	VPusGfsguaAfaAfGfcagaAfcCfugagcsgsg	3665	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUACCU	3745
AD-1019399.1	cscsaug (Ghd) CfgAfCfCfcuggaaaagaL96	3579	VPusCfsuuuu (C2p) caggguCfgCfcauggscsg	3666	CGCCAUGGGCAGCCUGGAAAAGC	3750
AD-1019378.1	csasggg (Uhd) CfuGfCfUfuuuaccugcaL96	3580	VPusGfscagg (Tgn) aaaagCfGfaccugsasg	3667	CUCAGGUUCUGCUUUUACCUGCG	3746
AD-1019419.1	csusucg (Ahd) GfuCfCfCfcaaguccuaL96	3581	VPusAfsaggac (Tgn) ugaggAfcUfcgaagsqsc	3668	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCCUU	3751
AD-1019423.1	gsasguc (Chd) CfuCfAfAfguccuuccaaL96	3582	VPusUfsggaa (G2p) gacuugAfgGfgacucsgsa	3669	UCGAGUCCCUCAAGUCCUCCAG	3752
AD-1019437.1	csgsgcc (Ghd) CfuCfAfGfguucugcuscusa	3583	VPusAfsagcAfgAfAfcugAfgCfsgccgsusc	3670	GACGGCCGCUCAGGUUCUGCUUU	3753
AD-1019376.1	csuscag (Ghd) UfuCfUfGfCuuuuaccuaL96	3584	VPusAfsaggua (Agn) aagcagAfaCfcugagscsg	3671	CGCUCAGGUUCUGCUUUUACCUG	3732
AD-1019373.1	cscsgcu (Chd) AfgGfUfUfCfugcuuuuaaL96	3585	VPusUfsaaaa (G2p) cagaacCfuGfagcggscsc	3672	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1019435.1	gsgsacg (Ghd) CfcGfCfUfcaagguucugsa	3586	VPusCfsagaAfcCfUfgagcGfgCfcgucscasu	3673	AUGGACGGCCGCUCAGGUUCUGC	3754
AD-1019411.1	usgsaug (Ahd) AfgGfCfCfuucgaguccaL96	3587	VPusGfsgacu (C2p) gaaggCfuUfcaucasqsc	3674	GCUGAUGAAGGCCUUCGAGUCCC	3755
AD-1019434.1	usgsgac (Ghd) GfcCfGfCfucagguucscusa	3588	VPusAfsгааCfcUfGfagcgGfcCfguccasusc	3675	GAUGGACGGCCGCUCAGGUUCUG	3756
AD-1019377.1	uscsagg (Uhd) UfcUfGfCfuuuuaccugaL96	3589	VPusCfsaggu (Agn) aaagcaGfaAfcugagsqsc	3676	GCUCAGGUUCUGCUUUUACCUGC	3757
AD-1019412.1	gsasuga (Ahd) GfgCfCfUfucgagucccaL96	3590	VPusGfsggac (Tgn) cgaaggCfcUfcaucasasg	3677	CUGAUGAAGGCCUUCGAGUCCCU	3758
AD-1019403.1	csgsacc (Chd) UfgGfAfAfaagcugaugaL96	3591	VPusCfsauca (G2p) cuuuucCfaGfggucgscsc	3678	GGCGACCCUGGAAAAGCUGAUGA	3759
AD-1019368.1	usgsgac (Ghd) GfcCfGfCfucagguucuaL96	3592	VPusAfsгаac (C2p) ugagcgGfcCfguccasusc	3679	GAUGGACGGCCGCUCAGGUUCUG	3756
AD-1019404.1	gsasccc (Uhd) GfgAfAfAfaagcugaugaL96	3593	VPusUfscauc (Agn) gcuuuuCfcAfgggucsgsc	3680	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUGAA	3760
AD-1019415.1	asasggc (Chd) UfuCfGfAfgucccucaaaL96	3594	VPusUfsugag (G2p) gacucgAfaGfgccuucscsa	3681	UGAAGGCCUUCGAGUCCCUCAAG	3761
AD-1019421.1	uscsagg (Uhd) CfcCfUfCfaaguccuuaL96	3595	VPusGfsaagg (Agn) cuugagGfgAfcucgasasg	3682	CUUCGAGUCCCUCAAGUCCUCC	3762
AD-1019400.1	asusggc (Ghd) AfcCfCfUfGfgaaaagcuaL96	3596	VPusAfsqcuu (Tgn) uccaggGfuCfGccausqsg	3683	CCAUGGGCAGCCUGGAAAAGCUG	3763
AD-1019450.1	cscsauu (Chd) AfuUfGfCfcccggugcscusa	3597	VPusAfsqcaCfcGfGfggcaAfuGfaauggsgsg	3684	CCCAUUCAUUGCCCCGGUGCUG	3764
AD-1019420.1	ususcga (Ghd) UfcCfCfUfcaaguccuuaL96	3598	VPusAfsagga (C2p) uugaggGfaCfucgaasqsg	3685	CCUUCGAGUCCCUCAAGUCCUUC	3765
AD-1019429.1	gsascgg (Ghd) UfcCfAfAfgauggacqsgsa	3599	VPusCfscguCfcAfUfcuugGfaCfcgucscsc	3686	GGGACGGGUCCAAGAUGGACGGC	3766
AD-1019431.1	uscscaa (Ghd) AfuGfGfAfcggccgcuscscsa	3600	VPusGfsagcGfgCfCfugccAfuCfuuggascsc	3687	GGUCCAAGAUGGACGGCCGCUCA	3748
AD-1019428.1	gsgsacg (Ghd) GfuCfCfAfagauggacqsgsa	3601	VPusCfsgucCfaUfCfuuggAfcCfcgucscscsg	3688	CGGGACGGGUCCAAGAUGGACGG	3767
AD-1019364.1	ascsggg (Uhd) CfcAfAfGfauggacggcaL96	3602	VPusGfscqcu (C2p) caucuuGfgAfcggucscsc	3689	GGACGGGUCCAAGAUGGACGGCC	3768
AD-1019413.1	asusгаа (Ghd) GfcCfUfUfCgagucccuuaL96	3603	VPusAfsggga (C2p) ucгаagGfcCfuucauscscsa	3690	UGAUGAAGGCCUUCGAGUCCCU	3769

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-1019394.1	cscsucc (Ghd) GfgGfAfCfugccgugccaL96	3604	VPusGfsgcac (G2p) gcagucCfcCfaggagsgsc	3691	GGCCUCCGGGGACUGCCGUGCCG	3770
AD-1019398.1	gscscau (Ghd) GfcGfAfCfccuggaaaaL96	3605	VPusUfsuuuc (C2p) agggucGfcCfauggcsgsg	3692	CCGCCAUGGCGACCCUGGAAAAG	3771
AD-1019366.1	asasgau (Ghd) GfaCfGfGfccgcucaggaL96	3606	VPusCfscuga (G2p) cggccgUfcCfaucuuusgsg	3693	CCAAGAUGGACGGCCGCUCAGGU	3772
AD-1019432.1	asasgau (Ghd) GfaCfGfGfccgcucagsgsa	3607	VPusCfscugAfgCfGfgccgUfcCfaucuuusgsg	3694	CCAAGAUGGACGGCCGCUCAGGU	3772
AD-1019380.1	ususcug (Chd) UfuUfUfAfccugcggccaL96	3608	VPusGfsgccg (C2p) agguaaAfaGfcagaascsc	3695	GGUUCUGCUUUUACCUGCGGCC	3773
AD-1019382.1	cscsaga (Ghd) CfcCfCfAfuucauugccaL96	3609	VPusGfsgcaa (Tgn) gaauggGfgCfucuggsgsc	3696	GCCCAGAGCCCAUUCAUUGCCC	3747
AD-1019433.1	asgsaug (Ghd) AfcGfGfCfcgcucaggsusa	3610	VPusAfsccuGfaGfCfggccGfuCfaucususg	3697	CAAGAUGGACGGCCGCUCAGGUU	3774
AD-1019424.1	asgsucc (Chd) UfcAfAfGfuccuuccagaL96	3611	VPusCfsugga (Agn) ggacuGfaGfggacuscs	3698	CGAGUCCCUCAAGUCCUCCAGC	3775
AD-1019445.1	gsgsuuc (Uhd) GfcUfUfUfuaccugcgsgsa	3612	VPusCfscgcAfgGfUfaaaaGfcAfgaaccsusg	3699	CAGGUUCUGCUUUUACCUGCGGC	3776
AD-1019369.1	gsgsacg (Ghd) CfcGfCfUfcagguucugaL96	3613	VPusCfsagaa (C2p) cugagcGfgCfcguccsas	3700	AUGGACGGCCGCUCAGGUUCUGC	3754
AD-1019416.1	gsgsccu (Uhd) CfgAfGfUfccucaaguaL96	3614	VPusAfsccuug (Agn) gggacuCfgAfggccsusu	3701	AAGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUC	3777
AD-1019414.1	usgsaag (Ghd) CfcUfUfCfagaguccucaL96	3615	VPusGfsaggg (Agn) cucgaaGfgCfcuucasusc	3702	GAUGAAGGCCUUCGAGUCCCUCA	3778
AD-1019447.1	cscscag (Ahd) GfcCfCfCfaucauugscca	3616	VPusGfscaaUfgAfafuggGfcUfcuggsgsc	3703	GGCCAGAGCCCAUUCAUUGCC	3779
AD-1019430.1	ascsggg (Uhd) CfcAfAfGfauaggacggscca	3617	VPusGfscggUfcCfAfucuuGfgAfcccguscsc	3704	GGACGGGUCCAAGAUGGACGGCC	3768
AD-1019395.1	csuscgg (Ghd) GfgAfCfUfgccgugccgaL96	3618	VPusCfsggca (C2p) ggcaguCfcCfcggagsgsc	3705	GCCUCCGGGGACUGCCGUGCCGG	3780
AD-1019396.1	cscsgug (Chd) CfgGfGfCfggagaccgaL96	3619	VPusCfsgguc (Tgn) cccgccCfgGfcacggscca	3706	UGCCGUGCCGGGGGGAGACCCGC	3781
AD-1019425.1	gsusccc (Uhd) CfaAfGfUfccuuccagcaL96	3620	VPusGfscugg (Agn) aggacuUfgAfgggacsusc	3707	GAGUCCCUCAAGUCCUCCAGCA	3782
AD-1019363.1	gsascgg (Ghd) UfcCfAfAfgauggacggaL96	3621	VPusCfscguc (C2p) auuugGfaCfccgucscsc	3708	GGGACGGGUCCAAGAUGGACGGC	3766
AD-1019367.1	asgsaug (Ghd) AfcGfGfCfcgcucagguaL96	3622	VPusAfsccug (Agn) gggccGfuCfcaucususg	3709	CAAGAUGGACGGCCGCUCAGGUU	3774
AD-1019362.1	gsgsacg (Ghd) GfuCfCfAfagauggacgaL96	3623	VPusCfsgucc (Agn) ucuuggAfcCfcguccscsg	3710	CGGGACGGGUCCAAGAUGGACGG	3767
AD-1019379.1	gsgsuuc (Uhd) GfcUfUfUfuaccugcggaL96	3624	VPusCfscgca (G2p) guaaaaGfcAfgaaccsusg	3711	CAGGUUCUGCUUUUACCUGCGGC	3776
AD-1019397.1	ascscgc (Chd) AfuGfGfCfagaccuggaaL96	3625	VPusUfscag (G2p) gucgccAfuGfgcggsusc	3712	AGACCGCAUGGGCACCUGGAA	3783
AD-1019392.1	csgsagg (Chd) CfuCfCfGfggacugccaL96	3626	VPusGfsgcag (Tgn) ccccgAfgGfccucgsgsg	3713	CCCGAGGCCUCCGGGGACUGCCG	3784
AD-1019409.1	asasgcu (Ghd) AfuGfAfAfggcuucgaaL96	3627	VPusUfscgaa (G2p) gccuucAfuCfagcuususu	3714	AAAAGCUGAUGAAGGCCUUCGAG	3785
AD-1019361.1	csgsgga (Chd) GfgGfUfCfcaagauggaaL96	3628	VPusUfscgau (C2p) uuggacCfcGfucccgsgsc	3715	GCCGGGACGGGUCCAAGAUGGAC	3786
AD-1019449.1	csasgag (Chd) CfcCfAfUfucauugccscsa	3629	VPusGfsggcAfaUfgfaaugGfgGfcucugsgsg	3716	CCCAGAGCCCAUUCAUUGCCCC	3787
AD-1019385.1	usgscug (Ahd) GfcGfGfCfcccgcaguaL96	3630	VPusAfsccug (C2p) ggcgccGfcUfcagcascsc	3717	GGUGCUGAGCGGCGCCGCGAGUC	3788
AD-1019427.1	csgsgga (Chd) GfgGfUfCfcaagauggsasa	3631	VPusUfsccaUfcUfUfggacCfcGfucccgsgsc	3718	GCCGGGACGGGUCCAAGAUGGAC	3786

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-1019390.1	cs cscga (Ghd) GfcCfUfCfcggggacugaL96	3632	VPusCfsaguc (C2p) ccggagGfcCfucgggscsc	3719	GGCCCGAGGCCUCCGGGGACUGC	3789
AD-1019383.1	csasgag (Chd) CfcCfAFUfucauugcccaL96	3633	VPusGfsggca (Agn) ugaaugGfgGfcucugsgsg	3720	CCCAGAGCCCCAUUCAUUGCCCC	3787
AD-1019401.1	usgsgcg (Ahd) CfcCfUfGfgaaaagcugaL96	3634	VPusCfsagcu (Tgn) uuccagGfgUfcgccasusg	3721	CAUGGCGACCCUGGAAAAGCUGA	3790
AD-1019393.1	gsasggc (Chd) UfcCfGfGfggacugccgaL96	3635	VPusCfsggca (G2p) uccccGfaGfgccucsgsg	3722	CCGAGGCCUCCGGGGACUGCCGU	3791
AD-1019370.1	ascsggc (Chd) GfcUfCfAfgguucugcuaL96	3636	VPusAfsagcag (Agn) accugaGfcGfgccguscsc	3723	GGACGGCCGCUCAGGUUCUGCUU	3742
AD-1019391.1	cs csgag (Ghd) CfcUfCfCfcggggacugcaL96	3637	VPusGfscagu (C2p) cccggaGfgCfcucggsgsc	3724	GCCCAGGCCUCCGGGGACUGCC	3792
AD-1019446.1	ususcug (Chd) UfuUfUfAfccugcgccscsa	3638	VPusGfsgccGfcAfGfguaaAfaGfcagaascsc	3725	GGUUCUGCUUUUACCUGCGGCC	3773
AD-1019371.1	csgsgcc (Ghd) CfuCfAfGfguucugcuuaL96	3639	VPusAfsagca (G2p) aaccugAfgCfggccgsusc	3726	GACGGCCGCUCAGGUUCUGCUUU	3753
AD-1019386.1	gs csuga (Ghd) CfgGfCfGfccgcgagucaL96	3640	VPusGfsacuc (G2p) cggcgcCfcGfcucagsasc	3727	GUGCUGAGCGGCGCCCGAGUCG	3793
AD-1019389.1	gs csccg (Ahd) GfgCfCfUfccggggacuaL96	3641	VPusAfsgucc (C2p) cggaggCfcUfcgggscscsg	3728	CGGCCCGAGGCCUCCGGGGACUG	3794
AD-1019387.1	gsasguc (Ghd) GfcCfCfGfaggccuccgaL96	3642	VPusCfsggag (G2p) ccucggGfcCfagucsgsc	3729	GCGAGUCGGCCCGAGGCCUCCGG	3795
AD-1019381.1	cs cscag (Ahd) GfcCfCfCfauucauugcaL96	3643	VPusGfscaau (G2p) aaugggGfcUfcugggscsc	3730	GGCCAGAGCCCCAUUCAUUGCC	3779

Таблица 18. Немодифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-1019439.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	3861	27-49
AD-1019442.1	CUCAGGUUCUGCUUUUACCUA	3797	32-52	UAGGUAAAAGCAGAACCUGAGCG	3862	30-52
AD-1019438.1	GCCGCUCAGGUUCUGCUUUUA	3798	28-48	UAAAAGCAGAACCUGAGCGGCCG	3863	26-48
AD-1019408.1	AAAGCUGAUGAAGGCCUUCGA	3799	160-180	UCGAAGCCUUCAUCAGCUUUUC	3864	158-180
AD-1019426.1	UCCCUCAAGUCCUCCAGCAA	3800	182-202	UUGCUGGAAGGACUUGAGGGACU	3865	180-202
AD-1019440.1	CGCUCAGGUUCUGCUUUUACA	3801	30-50	UGUAAAAGCAGAACCUGAGCGGC	3866	28-50
AD-1019410.1	CUGAUGAAGGCCUUCGAGUCA	3802	164-184	UGACUCGAAGCCUUCAUCAGCU	3867	162-184
AD-1019405.1	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAA	3803	152-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGGGUCG	3868	150-172
AD-1019422.1	CGAGUCCCUCAAGUCCUCCA	3804	178-198	UGGAAGGACUUGAGGGACUCGAA	3869	176-198
AD-1019407.1	UGGAAAAGCUGAUGAAGGCCA	3805	156-176	UGGCCUTCAUCAGCUUUUCCAGG	3870	154-176
AD-1019418.1	CCUUCGAGUCCCUCAAGUCCA	3806	174-194	UGGACUTGAGGGACUCGAAGGCC	3871	172-194

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-1019436.1	ACGGCCGCUCAGGUUCUGCUA	3807	25-45	UAGCAGAACCUGAGCGGCCGUCC	3872	23-45
AD-1019406.1	CUGGAAAAGCUGAUGAAGGCA	3808	155-175	UGCCUUAUCAGCUUUUCCAGGG	3873	153-175
AD-1019417.1	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCA	3809	173-193	UGACUUGAGGGACUCGAAGGCCU	3874	171-193
AD-1019372.1	GCCGCUCAGGUUCUGCUUUUA	3798	28-48	UAAAAGCAGAACCUGAGCGGCCG	3863	26-48
AD-1019375.1	GCUCAGGUUCUGCUUUUACCA	3810	31-51	UGGUAAAAGCAGAACCUGAGCGG	3875	29-51
AD-1019444.1	CAGGUUCUGCUUUUACCUGCA	3811	34-54	UGCAGGUAAAAGCAGAACCUGAG	3876	32-54
AD-1019448.1	CCAGAGCCCCAUUCAUUGCCA	3812	57-77	UGGCAAUGAAUGGGGCUCUGGGC	3877	55-77
AD-1019365.1	UCCAAGAUGGACGGCCGCUCA	3813	15-35	UGAGCGGCCGUCCAUCUUGGACC	3878	13-35
AD-1019374.1	CGCUCAGGUUCUGCUUUUACA	3801	30-50	UGUAAAAGCAGAACCUGAGCGGC	3866	28-50
AD-1019402.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCA	3879	147-169
AD-1019441.1	GCUCAGGUUCUGCUUUUACCA	3810	31-51	UGGUAAAAGCAGAACCUGAGCGG	3875	29-51
AD-1019399.1	CCAUGGGCACCUGGAAAAGA	3815	144-164	UCUUUCCAGGGUCGCCAUGGCG	3880	142-164
AD-1019378.1	CAGGUUCUGCUUUUACCUGCA	3811	34-54	UGCAGGTAAAAGCAGAACCUGAG	3881	32-54
AD-1019419.1	CUUCGAGUCCCUCAAGUCCUA	3816	175-195	UAGGACTUGAGGGACUCGAAGGC	3882	173-195
AD-1019423.1	GAGUCCCUCAAGUCCUCCAA	3817	179-199	UUGGAAGGACUUGAGGGACUCGA	3883	177-199
AD-1019437.1	CGGCCGCUCAGGUUCUGCUUA	3818	26-46	UAAGCAGAACCUGAGCGGCCGUC	3884	24-46
AD-1019376.1	CUCAGGUUCUGCUUUUACCUA	3797	32-52	UAGGUAAAAGCAGAACCUGAGCG	3862	30-52
AD-1019373.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	3861	27-49
AD-1019435.1	GGACGGCCGCUCAGGUUCUGA	3819	23-43	UCAGAACCUGAGCGGCCGUCCAU	3885	21-43
AD-1019411.1	UGAUGAAGGCCUUCGAGUCCA	3820	165-185	UGGACUCGAAGGCCUUCAUCAGC	3886	163-185
AD-1019434.1	UGGACGGCCGCUCAGGUUCUA	3821	22-42	UAGAACCUGAGCGGCCGUCCAUC	3887	20-42
AD-1019377.1	UCAGGUUCUGCUUUUACCUGA	3822	33-53	UCAGGUAAAAGCAGAACCUGAGC	3888	31-53
AD-1019412.1	GAUGAAGGCCUUCGAGUCCA	3823	166-186	UGGGACTCGAAGGCCUUCAUCAG	3889	164-186
AD-1019403.1	CGACCCUGGAAAAGCUGAUGA	3824	150-170	UCAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCC	3890	148-170
AD-1019368.1	UGGACGGCCGCUCAGGUUCUA	3821	22-42	UAGAACCUGAGCGGCCGUCCAUC	3887	20-42
AD-1019404.1	GACCCUGGAAAAGCUGAUGAA	3825	151-171	UUCAUCAGCUUUUCCAGGGUCGC	3891	149-171
AD-1019415.1	AAGGCCUUCGAGUCCCUCAA	3826	170-190	UUUGAGGGACUCGAAGGCCUUCA	3892	168-190
AD-1019421.1	UCGAGUCCCUCAAGUCCUUA	3827	177-197	UGAAGGACUUGAGGGACUCGAAG	3893	175-197

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-1019400.1	AUGGCGACCCUGGAAAAGCUA	3828	146-166	UAGCUUTUCCAGGGUCGCCAUGG	3894	144-166
AD-1019450.1	CCAUUCAUUGCCCCGGUGCUA	3829	65-85	UAGCACCGGGGCAAUGAAUGGGG	3895	63-85
AD-1019420.1	UUCGAGUCCCUCAAGUCCUUA	3830	176-196	UAAGGACUUGAGGGACUCGAAGG	3896	174-196
AD-1019429.1	GACGGGUCCAAGAUGGACGGA	3831	9-29	UCCGUCCAUCUUGGACCCGUCCC	3897	7-29
AD-1019431.1	UCCAAGAUGGACGGCCGCUCA	3813	15-35	UGAGCGGCCGUCCAUCUUGGACC	3878	13-35
AD-1019428.1	GGACGGGUCCAAGAUGGACGA	3832	8-29	UCGUCCAUCUUGGACCCGUCCCCG	3898	6-29
AD-1019364.1	ACGGGUCCAAGAUGGACGGCA	3833	10-30	UGCCGUCCAUCUUGGACCCGUCC	3899	10-30
AD-1019413.1	AUGAAGGCCUUCGAGUCCCUA	3834	167-187	UAGGGACUCGAAGGCCUUCAUCA	3900	165-187
AD-1019394.1	CCUCCGGGGACUGCCGUGCCA	3835	111-131	UGGCACGGCAGUCCCCGGAGGCC	3901	109-131
AD-1019398.1	GCCAUGGCGACCCUGGAAAAA	3836	143-163	UUUUUCCAGGGUCGCCAUGGCGG	3902	141-163
AD-1019366.1	AAGAUGGACGGCCGCUCAGGA	3837	18-38	UCCUGAGCGGCCGUCCAUCUUGG	3903	16-38
AD-1019432.1	AAGAUGGACGGCCGCUCAGGA	3837	18-38	UCCUGAGCGGCCGUCCAUCUUGG	3903	16-38
AD-1019380.1	UUCUGCUUUUACCGCGGCCA	3838	38-58	UGGCCGCAGGUAAAAGCAGAACC	3904	36-58
AD-1019382.1	CCAGAGCCCCAUUCAUUGCCA	3812	57-77	UGGCAATGAAUGGGGCUUGGGC	3905	55-77
AD-1019433.1	AGAUGGACGGCCGCUCAGGUA	3839	19-39	UACCUGAGCGGCCGUCCAUCUUG	3906	17-39
AD-1019424.1	AGUCCCUCAAGUCCUCCAGA	3840	180-200	UCUGGAAGGACUUGAGGGACUCG	3907	178-200
AD-1019445.1	GGUUCUGCUUUUACCGCGGA	3841	36-56	UCCGCAGGUAAAAGCAGAACCUG	3908	34-56
AD-1019369.1	GGACGGCCGCUCAGGUUCUGA	3819	23-43	UCAGAACCUGAGCGGCCGUCCAU	3885	21-43
AD-1019416.1	GGCCUUCGAGUCCCUCAAGUA	3842	172-192	UACUUGAGGGACUCGAAGGCCU	3909	170-192
AD-1019414.1	UGAAGGCCUUCGAGUCCCUCA	3843	168-188	UGAGGGACUCGAAGGCCUUCAUC	3910	166-188
AD-1019447.1	CCCAGAGCCCCAUUCAUUGCA	3844	56-76	UGCAAUGAAUGGGGCUUGGGCC	3911	54-76
AD-1019430.1	ACGGGUCCAAGAUGGACGGCA	3833	10-30	UGCCGUCCAUCUUGGACCCGUCC	3899	10-30
AD-1019395.1	CUCCGGGGACUGCCGUGCCGA	3845	112-132	UCGGCACGGCAGUCCCCGGAGGC	3912	110-132
AD-1019396.1	CCGUGCCGGGCGGGAGACCGA	3846	124-144	UCGGUCTCCCGCCCGGCACGGCA	3913	122-144
AD-1019425.1	GUCCCUCAAGUCCUCCAGCA	3847	181-201	UGCUGGAAGGACUUGAGGGACUC	3914	179-201
AD-1019363.1	GACGGGUCCAAGAUGGACGGA	3831	9-29	UCCGUCCAUCUUGGACCCGUCCC	3897	7-29
AD-1019367.1	AGAUGGACGGCCGCUCAGGUA	3839	19-39	UACCUGAGCGGCCGUCCAUCUUG	3906	17-39
AD-1019362.1	GGACGGGUCCAAGAUGGACGA	3832	8-28	UCGUCCAUCUUGGACCCGUCCCCG	3898	6-28

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-1019379.1	GGUUCUGCUUUUACCUGCGGA	3841	36-56	UCCGCAGGUAAAAGCAGAACCUG	3908	34-56
AD-1019397.1	ACCGCCAUGGCGACCCUGGAA	3848	140-160	UCCAGGGUCGCCAUGGCGGUCU	3915	138-160
AD-1019392.1	CGAGGCCUCCGGGGACUGCCA	3849	106-126	UGGCAGTCCCCGGAGGCCUCGGG	3916	104-126
AD-1019409.1	AAGCUGAUGAAGGCCUUCGAA	3850	161-181	UUCGAAGGCCUUCAUCAGCUUUU	3917	159-181
AD-1019361.1	CGGGACGGGUCCAAGAUGGAA	3851	6-26	UCCAUCUUGGACCCGUCCCGGC	3918	4-26
AD-1019449.1	CAGAGCCCCAUUCAUUGCCCA	3852	58-78	UGGGCAAUGAAUGGGGCUCUGGG	3919	56-78
AD-1019385.1	UGCUGAGCGGCGCCGCGAGUA	3853	81-101	UACUCGCGGCGCCGCUCAGCACC	3920	79-101
AD-1019427.1	CGGGACGGGUCCAAGAUGGAA	3851	6-26	UCCAUCUUGGACCCGUCCCGGC	3918	4-26
AD-1019390.1	CCCGAGGCCUCCGGGGACUGA	3854	104-124	UCAGUCCCCGGAGGCCUCGGGCC	3921	102-124
AD-1019383.1	CAGAGCCCCAUUCAUUGCCCA	3852	58-78	UGGGCAAUGAAUGGGGCUCUGGG	3919	56-78
AD-1019401.1	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGA	3855	147-167	UCAGCUTUCCAGGGUCGCCAUG	3922	145-167
AD-1019393.1	GAGGCCUCCGGGGACUGCCGA	3856	107-127	UCGGCAGUCCCCGGAGGCCUCGG	3923	105-127
AD-1019370.1	ACGGCCGCUCAGGUUCUGCUA	3807	25-45	UAGCAGAACCUGAGCGGCCGUCC	3872	23-45
AD-1019391.1	CCGAGGCCUCCGGGGACUGCA	3857	105-125	UGCAGUCCCCGGAGGCCUCGGGC	3924	103-125
AD-1019446.1	UUCUGCUUUUACCUGCGGCCA	3838	38-58	UGGCCGCAGGUAAAAGCAGAACC	3904	36-58
AD-1019371.1	CGGCCGCUCAGGUUCUGCUUA	3818	26-46	UAAGCAGAACCUGAGCGGCCGUC	3884	24-46
AD-1019386.1	GCUGAGCGGCGCCGCGAGUCA	3858	82-102	UGACUCGCGGCGCCGCUCAGCAC	3925	80-102
AD-1019389.1	GCCCGAGGCCUCCGGGGACUA	3859	103-123	UAGUCCCCGGAGGCCUCGGGCCG	3926	101-123
AD-1019387.1	GAGUCGGCCCGAGGCCUCCGA	3860	97-117	UCGGAGGCCUCGGGCCGACUCGC	3927	95-117
AD-1019381.1	CCCAGAGCCCCAUUCAUUGCA	3844	56-76	UGCAAUGAAUGGGGCUCUGGGCC	3911	54-76

Таблица 20. Модифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	последовательность мРНК- мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-1019427	csqsgga (Chd) GfgGfUfCfcaagauggsasa	3631	VPusUfscCaUfcUfUfggacCfcGfucccgsgsc	3718	GGCGGGACGGGUCCAAGAUGGAC	3786
AD-1019428	gsgsacg (Ghd) GfuCfCfAfagauggacsgsa	3601	VPusCfsgucCfaUfCfuuggAfcCfcgucscsg	3688	CGGGACGGGUCCAAGAUGGACGG	3767
AD-1019429	gsascgg (Ghd) UfcCfAfAfgauggacsgsa	3599	VPusCfscguCfcAfUfcuugGfaCfccgucscsc	3686	GGGACGGGUCCAAGAUGGACGGC	3766

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-1019430	ascsggg (Uhd) CfcAfAfGfauggacggs csa	3617	VPusGfsccgUfcCfAfucuuGfgAfcccguscsc	3704	GGACGGGUCCAAGAUGGACGGCC	3768
AD-1019431	uscsc aa (Ghd) AfuGfGfAfcggccgcs csa	3600	VPusGfsagcGfgCfCfguccAfuCfuuggascsc	3687	GGUCCAAGAUGGACGGCCGCUCA	3748
AD-1019432	asasgau (Ghd) GfaCfGfGfccgcucags gsa	3607	VPusCfscugAfgCfGfgccgUfcCfaucuu sgs g	3694	CCAAGAUGGACGGCCGCUCAGGU	3772
AD-1019433	asgsaug (Ghd) AfcGfGfCfcgcucaggs usa	3610	VPusAfsccuGfaGfCfggccGfuCfcaucus usg	3697	CAAGAUGGACGGCCGCUCAGGUU	3774
AD-1019434	usgsgac (Ghd) GfcCfGfCfucagguucs usa	3588	VPusAfs gaaCfcUfGfagcgGfcCfguccas usc	3675	GAUGGACGGCCGCUCAGGUUCUG	3756
AD-1019435	gsgsacg (Ghd) CfcGfCfUfcagguucus gsa	3586	VPusCfsagaAfcCfUfagcgGfgCfguccas asu	3673	AUGGACGGCCGCUCAGGUUCUGC	3754
AD-1019436	ascsggc (Chd) GfcUfCfAfgguucugcs usa	3568	VPusAfs gcaGfaAfCfcugaGfcGfgccguscsc	3655	GGACGGCCGCUCAGGUUCUGCUU	3742
AD-1019437	csgsgcc (Ghd) CfuCfAfGfguucugcs usa	3583	VPusAfsagcAfgAfAfccugAfgCfggccgs usc	3670	GACGGCCGCUCAGGUUCUGCUUU	3753
AD-1019438	gscscgc (Uhd) CfaGfGfUfucugcuuus usa	3559	VPusAfsaaaGfcAfGfaaccUfgAfgcgcs cscsg	3646	CGGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUA	3733
AD-1019439	cscsgcu (Chd) AfgGfUfUfucugcuuus asa	3557	VPusUfsaaaAfgCfAfgaacCfuGfagcggs csc	3644	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1019440	csgscuc (Ahd) GfgUfUfCfugcuuuuasc sa	3562	VPusGfsuaaAfaGfCfagaaCfcUfagcgsgsc	3649	GCCGCUCAGGUUCUGCUUUUACC	3736
AD-1019441	gscsuca (Ghd) GfuUfCfUfugcuuuuacs csa	3578	VPusGfsguaAfaAfGfcagaAfcCfugagcsgsg	3665	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUACCU	3745
AD-1019442	csuscag (Ghd) UfuCfUfGfucuuuaccs usa	3558	VPusAfs gguAfaAfAfgcagAfaCfcugags csg	3645	CGCUCAGGUUCUGCUUUUACCUG	3732
AD-1019444	csasggu (Uhd) CfuGfCfUfuuuaccugs csa	3573	VPusGfscagGfuAfAfaagcAfgAfacugs asg	3660	CUCAGGUUCUGCUUUUACCUGCG	3746
AD-1019445	gsgsuuc (Uhd) GfcUfUfUfuaaccugcgs gsa	3612	VPusCfscgcAfgGfUfaaaaGfcAfgaaccs usg	3699	CAGGUUCUGCUUUUACCUGCGGC	3776
AD-1019446	ususcug (Chd) UfuUfUfAfccugcggcs csa	3638	VPusGfsgccGfcAfGfguaaAfaGfcagaascsc	3725	GGUUCUGCUUUUACCUGCGGCC	3773
AD-1019447	cscscag (Ahd) GfcCfCfCfaucauugs csa	3616	VPusGfsc aaUfgAfAfugggGfcUfcugggs csc	3703	GGCCCAGAGCCCCAUUCAUUGCC	3779
AD-1019448	cscsaga (Ghd) CfcCfCfAfucauugs csa	3574	VPusGfsgcaAfuGfAfauggGfgCfucuggsgsc	3661	GCCCAGAGCCCCAUUCAUUGCCC	3747
AD-1019449	csasgag (Chd) CfcCfAfUfcauugccs csa	3629	VPusGfsggcAfaUfGfaaugGfgGfcucugsgsg	3716	CCCAGAGCCCCAUUCAUUGCCCC	3787
AD-1019450	cscsauu (Chd) AfuUfGfCfcccggugcs usa	3597	VPusAfs gcaCfcGfGfggcaAfuGfaauggsgsg	3684	CCCCAUUCAUUGCCCCGGUGCUG	3764

Таблица 21. Немодифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-1019427	CGGGACGGGUCCAAGAUGGAA	3851	6-26	UCCAUCUUGGACCCGUCCGGC	3918	4-26
AD-1019428	GGACGGGUCCAAGAUGGACGA	3832	8-28	UCGUCCAUCUUGGACCCGUCCG	3898	6-28
AD-1019429	GACGGGUCCAAGAUGGACGGA	3831	9-29	UCCGUCCAUCUUGGACCCGUCCC	3897	7-29

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-1019430	ACGGGUCCAAGAUGGACGGCA	3833	10-30	UGCCGUCCAUCUUGGACCCGUCC	3899	8-30
AD-1019431	UCCAAGAUGGACGGCCGCUCA	3813	15-35	UGAGCGGCCGUCCAUCUUGGACC	3878	13-35
AD-1019432	AAGAUGGACGGCCGCUCAGGA	3837	18-38	UCCUGAGCGGCCGUCCAUCUUGG	3903	16-38
AD-1019433	AGAUGGACGGCCGCUCAGGUA	3839	19-39	UACCUGAGCGGCCGUCCAUCUUG	3906	17-39
AD-1019434	UGGACGGCCGCUCAGGUUCUA	3821	22-42	UAGAACCUGAGCGGCCGUCCAUC	3887	20-42
AD-1019435	GGACGGCCGCUCAGGUUCUGA	3819	23-43	UCAGAACCUGAGCGGCCGUCCAUC	3885	21-43
AD-1019436	ACGGCCGCUCAGGUUCUGCUA	3807	25-45	UAGCAGAACCUGAGCGGCCGUCC	3872	23-45
AD-1019437	CGGCCGCUCAGGUUCUGCUUA	3818	26-46	UAAGCAGAACCUGAGCGGCCGUC	3884	24-46
AD-1019438	GCCGCUCAGGUUCUGCUUUUA	3798	28-48	UAAAAGCAGAACCUGAGCGGCCG	3863	26-48
AD-1019439	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	3861	27-49
AD-1019440	CGCUCAGGUUCUGCUUUUACA	3801	30-50	UGUAAAAGCAGAACCUGAGCGGC	3866	28-50
AD-1019441	GCUCAGGUUCUGCUUUUACCA	3810	31-51	UGGUAAAAGCAGAACCUGAGCGG	3875	29-51
AD-1019442	CUCAGGUUCUGCUUUUACCUA	3797	32-52	UAGGUAAAAGCAGAACCUGAGCG	3862	30-52
AD-1019444	CAGGUUCUGCUUUUACCUGCA	3811	34-54	UGCAGGUAAAAGCAGAACCUGAG	3876	32-54
AD-1019445	GGUUCUGCUUUUACCUGCGGA	3841	36-56	UCCGCAGGUAAAAGCAGAACCUG	3908	34-56
AD-1019446	UUCUGCUUUUACCUGCGCCA	3838	38-58	UGGCCGAGGUAAAAGCAGAACC	3904	36-58
AD-1019447	CCCAGAGCCCAUUCAUUGCA	3844	56-76	UGCAAUGAAUGGGGCUUGGGCC	3911	54-76
AD-1019448	CCAGAGCCCAUUCAUUGCCA	3812	57-77	UGGCAAUGAAUGGGGCUUGGGC	3877	55-77
AD-1019449	CAGAGCCCAUUCAUUGCCA	3852	58-78	UGGGCAAUGAAUGGGGCUUGGG	3919	56-78
AD-1019450	CCAUCAUUGCCCCGGUGCUA	3829	65-85	UAGCACCGGGGCAAUGAAUGGGG	3895	63-85

Таблица 24. Модифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-1019451	usgscug (Ahd) GfcGfGfCfGccgaggsusa	3928	VPusAfcscucGfcGfGfCfGccGfcUfcagcascsc	3968	GGUGCUGAGCGGCCGCCGCGAGUC	3788
AD-1019452	gs csuga (Ghd) CfgGfCfGfccgagusc sa	3929	VPusGfsacuCfgCfGfGfcgCfGfCfucagcsasc	3969	GUGCUGAGCGGCCGCCGCGAGUCG	3793
AD-1019453	gsasguc (Ghd) GfcCfCfGfaggccuccsgsa	3930	VPusCfsggaGfcCfCfucggGfcCfGacucsgsc	3970	GCGAGUCGGCCCCGAGGCCUCCGG	3795



ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	последовательность мРНК- мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-1019454	asgsucg (Ghd) CfcCfGfAfggccuccgsgsa	3931	VPusCfscggAfgGfCfcucgGfgCfcgacuscs	3971	CGAGUCGGCCCGAGGCCUCCGGG	4008
AD-1019455	gscccg (Ahd) GfgCfCfUfccgggacsusa	3932	VPusAfsugcCfcCfGfgaggCfcUfccggcs	3972	CGGCCCGAGGCCUCCGGGGACUG	3794
AD-1019456	csccga (Ghd) GfcCfUfCfcggggacusgsa	3933	VPusCfsaguCfcCfCfcggagGfcCfcucggsc	3973	GGCCCGAGGCCUCCGGGGACUGC	3789
AD-1019457	csccgag (Ghd) CfcUfCfCfcggggacusgsa	3934	VPusGfscagUfcCfCfcggaGfgCfcucggsg	3974	GCCCGAGGCCUCCGGGGACUGCC	3792
AD-1019458	csccagg (Chd) CfuCfCfGfgggacugcsca	3935	VPusGfsgcaGfuCfCfcaggAfgGfccucgsg	3975	CCCGAGGCCUCCGGGGACUGCCG	3784
AD-1019459	gsccggc (Chd) UfcCfGfGfggacugccsgsa	3936	VPusCfsggcAfgUfcCfcaggGfaGfgccucsg	3976	CCGAGGCCUCCGGGGACUGCCGU	3791
AD-1019460	csccucc (Ghd) GfgGfAfCfugccgugcsca	3937	VPusGfsgcaCfGfCfagucCfcCfcggagsg	3977	GGCCUCCGGGGACUGCCGUGCCG	3770
AD-1019461	cscccg (Ghd) GfgAfCfUfccgugccsgsa	3938	VPusCfsggcAfcGfGfcaguCfcCfcggagsg	3978	GCCUCCGGGGACUGCCGUGCCGG	3780
AD-1019462	csccgug (Chd) CfgGfGfCfcgggagaccsgsa	3939	VPusCfsgguCfuCfCfcggcCfGfCfcagsg	3979	UGCCGUGCCGGGGAGACCCGC	3781
AD-1019463	ascscgc (Chd) AfuGfGfCfagccuggsasa	3940	VPusUfscgaGfgGfUfccgCfUfGfgcgus	3980	AGACCGCAUGGCGACCCUGGAA	3783
AD-1019464	gscccau (Ghd) GfcGfAfCfccggaaasasa	3941	VPusUfsuuCfCfAfgggucGfcCfauggcs	3981	CCGCAUGGCGACCCUGGAAAAG	3771
AD-1019465	csccaug (Ghd) CfgAfCfCfcggaaaasgsa	3942	VPusCfsuuUfcCfAfgggucCfCfcauggcs	3982	CGCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1019466	asccggc (Ghd) AfCfCfUfgyaaaagcsusa	3943	VPusAfsugcUfuUfCfcaggGfuCfcgcaus	3983	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGCUG	3763
AD-1019467	usccg (Ahd) CfcCfUfGfgaaaagcugsgsa	3944	VPusCfsagcUfuUfUfccagGfgUfccgca	3984	CAUGGCGACCCUGGAAAAGCUGA	3790
AD-1019468	gsccgac (Chd) CfuGfGfAfaagcugasusa	3945	VPusAfsucaGfcUfuUfccagGfgGfgucg	3985	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1019469	csccacc (Chd) UfgGfAfAfaagcugausgsa	3946	VPusCfsaucAfgCfUfuUfccagGfgGfguc	3986	GGCGACCCUGGAAAAGCUGAUGA	3759
AD-1019470	gsccccc (Uhd) GfgAfAfAfaagcugausgsa	3947	VPusUfscgaCfaGfCfuUfccagGfgGfguc	3987	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUGAA	3760
AD-1019471	ascscu (Ghd) GfaAfAfAfaagcugausgsa	3948	VPusUfsucaUfcAfgfcuuUfcCfcagguc	3988	CGACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	3738
AD-1019472	csccgga (Ahd) AfaGfCfUfgaagaaggsca	3949	VPusGfscuuUfcAfUfccagCfuUfccagsg	3989	CCUGGAAAAGCUGAUGAAGGCC	3743
AD-1019473	usccgaa (Ahd) AfgCfUfGfauagaaggsca	3950	VPusGfsgccUfuCfAfcagCfuUfccagsg	3990	CCUGGAAAAGCUGAUGAAGGCCU	3740
AD-1019474	asccagc (Uhd) GfaUfGfAfaagcuccgsa	3951	VPusCfsgaaGfgCfCfuucaUfcAfgcuus	3991	GAAAAGCUGAUGAAGGCCUUCGA	3734
AD-1019475	asccgcu (Ghd) AfuGfAfAfaagcuccgsasa	3952	VPusUfscgaAfgGfCfcuucAfUfcagcuus	3992	AAAAGCUGAUGAAGGCCUUCGAG	3785
AD-1019476	csccgau (Ghd) AfaGfGfCfcuucgagusca	3953	VPusGfsacuCfGfAfAfggcuUfcCfaucag	3993	AGCUGAUGAAGGCCUUCGAGUCC	3737
AD-1019477	usccaug (Ahd) AfgGfCfCfuucgagucscsa	3954	VPusGfsgacUfcGfAfaagcCfuUfccagsg	3994	GCUGAUGAAGGCCUUCGAGUCCC	3755
AD-1019478	gsccuga (Ahd) GfgCfCfUfucgaguccscsa	3955	VPusGfsggaCfuCfGfaagCfuUfccagsg	3995	CUGAUGAAGGCCUUCGAGUCCCU	3758
AD-1019479	asccgaa (Ghd) GfcCfUfUfccaguccscsa	3956	VPusAfsgggAfcUfcfgaagGfcCfuucaus	3996	UGAUGAAGGCCUUCGAGUCCUC	3769
AD-1019480	usccsaag (Ghd) CfcUfUfCfcgaguccscsa	3957	VPusGfsaggGfaCfUfccgaaGfgCfcuucas	3997	GAUGAAGGCCUUCGAGUCCUCA	3778
AD-1019481	asccggc (Chd) UfuCfGfAfguccucasasa	3958	VPusUfsugaGfgGfAfcucgAfaGfgccuus	3998	UGAAGGCCUUCGAGUCCUCAAG	3761

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	последовательность мРНК- мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-1019482	gsgsccu (Uhd) CfgAfGfUfcccuaagsusa	3959	VPusAfsccuGfaGfGfgacuCfgAfaggccsusu	3999	AAGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUC	3777
AD-1019483	gscscuu (Chd) GfaGfUfCfcucaaguscса	3960	VPusGfsacuUfgAfGfggacUfcGfaaggcsusu	4000	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744
AD-1019484	cs csuuc (Ghd) AfgUfCfCfcucaaguscса	3961	VPusGfsgacUfuGfAfgggaCfuCfgaaggsusc	4001	GGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCCU	3741
AD-1019485	csusucg (Ahd) GfuCfCfCfcaaguccsusa	3962	VPusAfsaggAfcUfUfgaggGfaCfucgaasgsg	4002	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCCUU	3751
AD-1019486	ususcgа (Ghd) UfcCfCfUfcaaguccsusa	3963	VPusAfsaggAfcUfUfgaggGfaCfucgaasgsg	4003	CCUUCGAGUCCCUCAAGUCCUUC	3765
AD-1019487	uscsgag (Uhd) CfcCfUfCfaaguccuuscса	3964	VPusGfsaagGfaCfUfugagGfgAfcucgasasg	4004	CUUCGAGUCCCUCAAGUCCUCC	3762
AD-1019488	csgsagu (Chd) CfcUfCfAfaguccuuscса	3965	VPusGfsgaaGfgAfcfuugaGfgGfacucgsasa	4005	UUCGAGUCCCUCAAGUCCUCCA	3739
AD-1019489	gsasguc (Chd) CfuCfAfAfaguccuuscса	3966	VPusUfsggaAfgGfAfcuugAfgGfgacucsgsa	4006	UCGAGUCCCUCAAGUCCUCCAG	3752
AD-1019491	gsusccc (Uhd) CfaAfGfUfccuuccagscса	3967	VPusGfscugGfaAfGfgacuUfgAfgggacsusc	4007	GAGUCCCUCAAGUCCUCCAGCA	3782

**Таблица 25. Немодифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)**

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-1019451	UGCUGAGCGGGCGCCGCGAGUA	3853	81-101	UACUCGCGGGCGCCGCUAGCACC	3920	79-101
AD-1019452	GCUGAGCGGGCGCCGCGAGUCA	3858	82-102	UGACUCGCGGGCGCCGCUAGCAC	3925	80-102
AD-1019453	GAGUCGGCCCCGAGGCCUCCGA	3860	97-117	UCGGAGGCCUCGGGCCGACUCGC	3927	95-117
AD-1019454	AGUCGGCCCCGAGGCCUCCGGA	4009	98-118	UCCGGAGGCCUCGGGCCGACUCG	4010	96-118
AD-1019455	GCCCGAGGCCUCCGGGGACUA	3859	103-123	UAGUCCCCGGAGGCCUCGGGCCG	3926	101-123
AD-1019456	CCCGAGGCCUCCGGGGACUGA	3854	104-124	UCAGUCCCCGGAGGCCUCGGGCC	3921	102-124
AD-1019457	CCGAGGCCUCCGGGGACUGCA	3857	105-125	UGCAGUCCCCGGAGGCCUCGGGC	3924	103-125
AD-1019458	CGAGGCCUCCGGGGACUGCCA	3849	106-126	UGGCAGUCCCCGGAGGCCUCGGG	4011	104-126
AD-1019459	GAGGCCUCCGGGGACUGCCGA	3856	107-127	UCGGCAGUCCCCGGAGGCCUCGG	3923	105-127
AD-1019460	CCUCCGGGGACUGCCGUGCCA	3835	111-131	UGGCACGGCAGUCCCCGGAGGCC	3901	109-131
AD-1019461	CUCCGGGGACUGCCGUGCCGA	3845	112-132	UCGGCACGGCAGUCCCCGGAGGC	3912	110-132
AD-1019462	CCGUGCCGGGGCGGGAGACCGA	3846	124-144	UCGGUCUCCCCGCCCGGCACGGCA	4012	122-144
AD-1019463	ACCGCCAUGGCGACCCUGGAA	3848	140-160	UUCAGGGUCGCCAUGGCGGUCU	3915	138-160
AD-1019464	GCCAUGGCGACCCUGGAAAAA	3836	143-163	UUUUUCCAGGGUCGCCAUGGCGG	3902	141-163

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-1019465	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGA	3815	144-164	UCUUUUCCAGGGUCGCCAUGGCG	3880	142-164
AD-1019466	AUGGCGACCCUGGAAAAGCUA	3828	146-166	UAGCUUUUCCAGGGUCGCCAUGG	4013	144-166
AD-1019467	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGA	3855	147-167	UCAGCUUUUCCAGGGUCGCCAUG	4014	145-167
AD-1019468	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCA	3879	147-169
AD-1019469	CGACCCUGGAAAAGCUGAUGA	3824	150-170	UCAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCC	3890	148-170
AD-1019470	GACCCUGGAAAAGCUGAUGAA	3825	151-171	UUCAUCAGCUUUUCCAGGGUCGC	3891	149-171
AD-1019471	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAA	3803	152-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGGGUCG	3868	150-172
AD-1019472	CUGGAAAAGCUGAUGAAGGCA	3808	155-175	UGCCUUCAUCAGCUUUUCCAGGG	3873	153-175
AD-1019473	UGGAAAAGCUGAUGAAGGCCA	3805	156-176	UGCCUUCAUCAGCUUUUCCAGG	4015	154-176
AD-1019474	AAAGCUGAUGAAGGCCUUCGA	3799	160-180	UCGAAGGCCUUCAUCAGCUUUUC	3864	158-180
AD-1019475	AAGCUGAUGAAGGCCUUCGAA	3850	161-181	UUCGAAGGCCUUCAUCAGCUUUU	3917	159-181
AD-1019476	CUGAUGAAGGCCUUCGAGUCA	3802	164-184	UGACUCGAAGGCCUUCAUCAGCU	3867	162-184
AD-1019477	UGAUGAAGGCCUUCGAGUCCA	3820	165-185	UGGACUCGAAGGCCUUCAUCAGC	3886	163-185
AD-1019478	GAUGAAGGCCUUCGAGUCCCA	3823	166-186	UGGGACUCGAAGGCCUUCAUCAG	4016	164-186
AD-1019479	AUGAAGGCCUUCGAGUCCCUA	3834	167-187	UAGGGACUCGAAGGCCUUCAUCA	3900	165-187
AD-1019480	UGAAGGCCUUCGAGUCCCUCA	3843	168-188	UGAGGGACUCGAAGGCCUUCAUC	3910	166-188
AD-1019481	AAGGCCUUCGAGUCCCUCAAAA	3826	170-190	UUUGAGGGACUCGAAGGCCUUCA	3892	168-190
AD-1019482	GGCCUUCGAGUCCCUCAAGUA	3842	172-192	UACUUGAGGGACUCGAAGGCCUU	3909	170-192
AD-1019483	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCA	3809	173-193	UGACUUGAGGGACUCGAAGGCCU	3874	171-193
AD-1019484	CCUUCGAGUCCCUCAAGUCCA	3806	174-194	UGGACUUGAGGGACUCGAAGGCC	4017	172-194
AD-1019485	CUUCGAGUCCCUCAAGUCCUA	3816	175-195	UAGGACUUGAGGGACUCGAAGGC	4018	173-195
AD-1019486	UUCGAGUCCCUCAAGUCCUUA	3830	176-196	UAAGGACUUGAGGGACUCGAAGG	3896	174-196
AD-1019487	UCGAGUCCCUCAAGUCCUUCA	3827	177-197	UGAAGGACUUGAGGGACUCGAAG	3893	175-197
AD-1019488	CGAGUCCCUCAAGUCCUCCA	3804	178-198	UGGAAGGACUUGAGGGACUCGAA	3869	176-198
AD-1019489	GAGUCCCUCAAGUCCUCCAA	3817	179-199	UUGGAAGGACUUGAGGGACUCGA	3883	177-199
AD-1019491	GUCCCUCAAGUCCUCCAGCA	3847	181-201	UGCUGGAAGGACUUGAGGGACUC	3914	179-201

Таблица 27. Модифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-1289928.1	ascsc(Chd)ggaAfAfAfgcugaugaaaL96	4019	VPusUfsucdAu(C2p)agcuuuUfcCfagggususc	4070	CGACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	3738
AD-1289833.1	cscsaucg(Chd)gAfCfCfcugaaaagaL96	4020	VPusCfsuudTu(C2p)caggguCfCfcauggscsg	4071	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1289929.1	cscsuggaAfAfAfgcuga(Uhd)gaaaL96	4021	VPusUfsucdAu(C2p)agcuuuUfcCfagggsu	4072	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	4134
AD-1289927.1	cscs(Uhd)ggaAfAfAfguugaugaaaL96	4022	VPusUfsucdAudCaacuuUfcCfagggsu	4073	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	4134
AD-1289826.1	cscsaugg(Chd)gAfCfCfcugaaaagaL96	4023	VPusCfsuudTudCaggguCfCfcauggscsg	4074	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1289831.1	asusgg(Chd)gAfCfCfcugaaaagaL96	4024	VPusCfsuudTu(C2p)caggguCfCfcausgsg	4075	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	4135
AD-1289925.1	ascsc(Chd)ggaAfAfAfgcugaugaaaL96	4019	VPusUfsucdAu(C2p)agcuuuUfcCfagggususc	4076	CGACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	3738
AD-1289824.1	cscsaugg(Chd)gAfCfCfcugaaaagaL96	4023	VPusCfsuuUfcCfAfggguCfCfcauggscsg	3982	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1289832.1	asusgg(Chd)gAfCfCfcugaaaagaL96	4024	VPusCfsuudTu(C2p)caggguCfCfcaususc	4077	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	4135
AD-1289825.1	cscsauggcAfCfCfcugg(Ahd)aaaagaL96	4025	VPusCfsuuUfcCfAfggguCfCfcauggscsg	3982	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1289852.1	cscsgcucAfgGfUfUfcugcu(Uhd)uuuaL96	4026	VPusUfsaadAadGcagaacCfudGagcggscsc	4078	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1289867.1	csusu(Chd)GfaGfUfcfccucaagucalL96	4027	VPusdGsacdTu(G2p)agggacUfcGfaagsgsc	4079	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	4136
AD-1289924.1	ascscuggaAfAfAfgcuga(Uhd)gaaaL96	4028	VPusUfsucau(C2p)agcuuuUfcCfagggususc	3651	CGACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	3738
AD-1289853.1	cscsgcu(Chd)AfgGfUfUfcugauuuuaalL96	4029	VPusUfsaadAadTcagaacCfudGagcggscsc	4080	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1289860.1	cscsggu(Chd)AfgGfUfUfcugauuuuaalL96	4030	VPusUfsaadAadGcagaacCfudGaccggscsc	4081	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1289931.1	cscs(Ahd)ggaAfAfAfgcugaugaaaL96	4031	VPusUfsucdAu(C2p)agcuuuUfcCfagggsu	4082	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	4134
AD-1289926.1	cscs(Uhd)ggaAfAfAfgcuuaugaaaL96	4032	VPusUfsucdAudAagcuuuUfcCfagggsu	4083	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	4134
AD-1289851.1	cscsgcu(Chd)AfgGfUfUfcugauuuuaalL96	3585	VPusUfsaadAadGcagaacCfudGagcggscsc	4078	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1289930.1	cscsuggaAfAfAfgcuga(Uhd)gaaaL96	4021	VPusUfsucdAu(C2p)agcuuuUfcCfagggsusc	4084	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	4134
AD-1289859.1	cscsgca(Chd)AfgGfUfUfcugauuuuaalL96	4033	VPusUfsaadAadGcagaacCfudGagcggscsc	4085	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1289932.1	csgs(Uhd)ggaAfAfAfgcugaugaaaL96	4034	VPusUfsucdAu(C2p)agcuuuUfcCfagggsu	4086	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	4134
AD-1019405.3	ascscu(Ghd)GfaAfAfAfgcugaugaaaL96	3564	VPusUfsucau(C2p)agcuuuUfcCfagggususc	3651	CGACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	3738
AD-1289861.1	cscscu(Chd)AfgGfUfUfcugauuuuaalL96	4035	VPusUfsaadAadGcagaacCfudGagggscsc	4087	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1107447.5	cscsaug(Ghd)CfGfCfCfcugaaaagaL96	3579	VPusCfsuuUfcCfAfggguCfCfcauggscsg	3982	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1289948.1	uscscu(Chd)AfgUfcfcuuccagcaalL96	4036	VPusUfsgcdTg(G2p)aaggacUfudGagggasusc	4088	AGUCCCUCAAGUCCUCCAGCAG	3735
AD-1289864.1	gscscu(Chd)GfaGfUfcfccucaagucalL96	3570	VPusdGsacdTu(G2p)agggacUfcGfaagsgscsu	4089	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744
AD-1289913.1	gscsgac(Chd)CfudGgAfaagcugauaL96	4037	VPusAfsucdAg(C2p)uuuuccAfgdGgucgscsg	4090	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749

AD-1289923.1	ascscu(Uhd)ggaAfAfAfgcugaugaaaL96	4019	VPusUfsucau(C2p)agcuuuUfcCfaggguscsg	3651	CGACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	3738
AD-1289921.1	gscsguc(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4038	VPusAfsucdAg(C2p)uuuuuccAfgdGgacgscsg	4091	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289865.1	gscscuu(Chd)GfaGfUfCfcuuuagucal.96	4039	VPusdGsacdTudAagggacUfcGfaaggcscsu	4092	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744
AD-1107442.5	cscsgcu(Chd)AfgGfUfUfcugcuuuuaal.96	3585	VPusUfsaaaAfgCfAfgaacCfuGfagggscsc	3644	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1289830.1	cscsaugg(Uhd)gAfCfCfcuggaaaagaL96	4040	VPusCfsuudTudCcaggguCfaCfauggsusc	4093	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	4135
AD-1289866.1	gscscuu(Chd)GfaGfUfCfcucaagucal.96	3570	VPusdGsacdTu(G2p)agggacUfcGfaaggcscsu	4094	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744
AD-1289947.1	uscscu(Chd)AfagUfCfcuuccagcaal.96	4036	VPusUfsgcdTg(G2p)agggacUfudGagggascsu	4095	AGUCCCUCAAGUCCUCCAGCAG	3735
AD-1289933.1	gscs(Uhd)ggaAfAfAfgcugaugaaaL96	4041	VPusUfsucdAu(C2p)agcuuuUfcCfagcsgsu	4096	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	4134
AD-1289950.1	uscscu(Chd)AfagUfCfcuuccagcaal.96	4042	VPusUfsgcdTg(G2p)agggacUfudGugggascsu	4097	AGUCCCUCAAGUCCUCCAGCAG	3735
AD-1289868.1	csusu(Chd)GfaGfUfCfcucaagucal.96	4027	VPusdGsacdTu(G2p)agggacUfcGfaaggcscsu	4098	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	4136
AD-1289946.1	uscsgcu(Chd)AfaGfUfCfcuuccagcaal.96	4043	VPusUfsgcdTgdAaaggacUfuGfagcascsu	4099	AGUCCCUCAAGUCCUCCAGCAG	3735
AD-1289960.1	gscsguc(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4038	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGgacgscsuc	4100	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289956.1	gscsgac(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4037	VPusAfsucdAgdCuuuudCcAfgdGgucgscsg	4101	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289827.1	cscsaugg(Chd)gAfCfCfcuggaaaagaL96	4023	VPusCfsuudTu(C2p)caggguCfGcfauggscsg	4102	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1289829.1	cscsaugg(Chd)gAfUfCfcuggaaaagaL96	4044	VPusCfsuudTudCcaggauCfGcfauggsusc	4103	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1289850.1	cscsgcu(Chd)aggUfUfcugcuuuuaal.96	4045	VPusUfsaaaAfgCfAfgaacCfuGfagggscsc	3644	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1289945.1	uscscu(Chd)AfaGfUfCfcuuccagcaal.96	4046	VPusUfsgcdTgdAaaggacUfuGfagggascsu	4104	AGUCCCUCAAGUCCUCCAGCAG	3735
AD-1289835.1	cscsuugg(Chd)gAfCfCfcuggaaaagaL96	4047	VPusCfsuudTu(C2p)caggguCfGcfauggscsg	4105	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1289828.1	cscsaugg(Chd)gAfCfCfcuggaaaagaL96	4023	VPusCfsuudTu(C2p)caggguCfGcfauggsusc	4106	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1289949.1	cscsu(Chd)AfagUfCfcuuccagcaal.96	4048	VPusUfsgcdTg(G2p)agggacUfudGaggscsg	4107	UCCCUCAAGUCCUCCAGCAG	4137
AD-1289871.1	gscsguu(Chd)GfaGfUfCfcucaagucal.96	4049	VPusdGsacdTu(G2p)agggacUfcGfaacgscsu	4108	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744
AD-1289914.1	gscsgac(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4037	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGgucgscsg	4109	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289911.1	gscsgaccCfuGfGfAfaaagc(Uhd)gauaL96	4050	VPusAfsucag(C2p)uuuuuccAfgGfugcscsa	3664	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289857.1	gscsu(Chd)AfgGfUfUfcugcuuuuaal.96	4051	VPusUfsaadAadGcagaacCfudGagcscsg	4110	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	4138
AD-1289944.1	uscscucAfaGfUfCfcuucc(Ahd)gcaal.96	4052	VPusUfsgcug(G2p)agggacUfuGfagggascsu	3648	AGUCCCUCAAGUCCUCCAGCAG	3735
AD-1289957.1	gscsgac(Chd)CfuGfGfAfaaagcugauaL96	3577	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGgucgscsg	4109	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289955.1	gscsgac(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4037	VPusAfsucaGfcUfuuuuccAfgGfugcscsg	4111	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289834.1	cscsaagg(Chd)gAfCfCfcuggaaaagaL96	4053	VPusCfsuudTu(C2p)caggguCfGcfcuuggscsg	4112	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1289855.1	cscsgcu(Chd)agdGuUfcugcuuuuaal.96	4054	VPusUfsaadAadGcagadAcCfudGagcggscsc	4113	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1019402.3	gscsgac(Chd)CfuGfGfAfaaagcugauaL96	3577	VPusAfsucag(C2p)uuuuuccAfgGfugcscsa	3664	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289954.1	gsascCfuGfGfAfaaagc(Uhd)gauaL96	4055	VPusAfsucdAgdCauuudCcAfgdGgucscsuc	4114	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	4139

AD-1289920.1	gscsgag(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4056	VPusAfsucdAg(C2p)uuuuccAfgdGcucgcsusc	4115	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1019426.3	uscscu(Chd)AfaGfUfCfcuuccagcaal96	3561	VPusUfsgcug(G2p)aaaggacUfuGfagggascsu	3648	AGUCCCUCAAGUCCUCCAGCAG	3735
AD-1289862.1	cscsgcu(Chd)agGfUfUfcugcuuuuaal96	4057	VPusdTsaadAadGcagadAcCfudGagcggscsc	4116	GGCCGCU CAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1289854.1	cscsgcu(Chd)aggUfUfcugcuuuuaal96	4045	VPusUfSaadAadGcagaacCfudGagcggscsc	4078	GGCCGCU CAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1289914.2	gscsgac(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4037	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGgucgcsusc	4109	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289915.1	gscsgac(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4037	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGgucgcsusc	4117	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1107449.5	gscsgac(Chd)CfuGfGfAfaaagcugauaL96	3577	VPusAfsucaGfcUfUfuuccAfgGfugcgcscsa	3985	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289870.1	gscscu(Chd)GfaGfUfCfcucaagauaL96	4058	VPusdGsacdTu(G2p)agggacUfcGfauggcscsu	4118	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744
AD-1289953.1	gscsgaccCfuGfGfAfaaagc(Uhd)gauaL96	4050	VPusAfsucaGfcUfUfuuccAfgGfugcgcscsg	4111	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1107451.5	gscscu(Chd)GfaGfUfCfcucaagauaL96	3570	VPusGfsacuUfgAfGfggacUfcGfaaggcscsu	4000	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744
AD-1289961.1	gscscac(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4059	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGguggcscusc	4119	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	4135
AD-1289951.1	uscscgu(Chd)AfaGfUfCfcuuccagcaal96	4060	VPusUfsgcdTg(G2p)aaaggacUfudGacggascsu	4120	AGUCCCUCAAGUCCUCCAGCAG	3735
AD-1289915.2	gscsgac(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4037	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGgucgcsusc	4117	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289912.1	gscsgac(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4037	VPusAfsucag(C2p)uuuuccAfgGfugcgcscsg	4121	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289958.1	gsasc(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4061	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGgucgcsusc	4122	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	4139
AD-1289869.1	gscscua(Chd)GfaGfUfCfcucaagauaL96	4062	VPusdGsacdTu(G2p)agggacUfcGfuaggcscsu	4123	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744
AD-1289916.2	gsasc(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4061	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGgucgsc	4124	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	4139
AD-1289858.1	gscsu(Chd)AfgGfUfUfcugcuuuuaal96	4051	VPusUfSaadAa(G2p)cagaacCfudGagcscusc	4125	CCGCU CAGGUUCUGCUUUUAC	4138
AD-1289789.1	csasgcu(Uhd)CfcUfCfAfgccgccccaL96	4063	VPusGfscggGfcGfGfcugaGfgAfgcugsasg	4126	CUCAGCUUCCUCAGCCGCCGCCG	4140
AD-1255821.1	uscsgac(Uhd)UfcCfUfCfagccgccgaL96	4064	VPusGfscggCfGfCfugagGfaAfgcugasgsg	4127	CCUCAGCUUCCUCAGCCGCCGCC	4141
AD-1289959.1	gscsgag(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4056	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGcucgcsusc	4128	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289790.1	asgscu(Chd)CfuCfAfgfcccgccgaL96	4065	VPusCfsggcGfgCfGfgcugAfgGfaagcgsa	4129	UCAGCUUCCUCAGCCGCCGCCG	4142
AD-1289952.1	uscsgcu(Chd)AfaGfUfCfcuuccagcaal96	4066	VPusUfsgcdTg(G2p)aaaggacUfudGagcscsu	4130	AGUCCCUCAAGUCCUCCAGCAG	3735
AD-1289791.1	gscsuuc(Chd)UfcAfgfCfcccgccgaL96	4067	VPusGfscggCfGfCfggcuGfaGfgaagcscusc	4131	CAGCUUCCUCAGCCGCCGCCGA	4143
AD-1289922.1	gscscac(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4059	VPusAfsucdAg(C2p)uuuuccAfgdGguggcscsg	4132	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289919.1	gscsgaccCfuGfGfAfaaagc(Uhd)gauaL96	4068	VPusAfsucdAgdCaauudCcAfgdGgucscsu	4133	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289916.1	gsasc(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4061	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGgucgsc	4124	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	4139
AD-1289863.1	gscscu(Chd)gagUfCfcucaagauaL96	4069	VPusGfsacuUfgAfGfggacUfcGfaaggcscsu	4000	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744

Таблица 28. Немодифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-1289928.1	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAA	3803	152-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGGGUUC	4182	150-172
AD-1289833.1	CCAUCGCGACCCUGGAAAAGA	4144	144-164	UCUUTUCCAGGGUCGCGAUGGCG	4183	142-164
AD-1289929.1	CCUGGAAAAGCUGAUGAAA	4145	154-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGGGU	4184	152-172
AD-1289927.1	CCUGGAAAAGUUGAUGAAA	4146	154-172	UUUCAUCAACUUUCCAGGGU	4185	152-172
AD-1289826.1	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGA	3815	144-164	UCUUTUCCAGGGUCGCCAUGGCG	4186	142-164
AD-1289831.1	AUGGCGACCCUGGAAAAGA	4147	146-164	UCUUTUCCAGGGUCGCCAUGG	4187	144-164
AD-1289925.1	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAA	3803	152-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGGGUCG	3868	150-172
AD-1289824.1	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGA	3815	144-164	UCUUUUCCAGGGUCGCCAUGGCG	3880	142-164
AD-1289832.1	AUGGCGACCCUGGAAAAGA	4147	146-164	UCUUTUCCAGGGUCGCCAUUC	4188	144-164
AD-1289825.1	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGA	3815	144-164	UCUUUUCCAGGGUCGCCAUGGCG	3880	142-164
AD-1289852.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	3861	27-49
AD-1289867.1	CUUCGAGUCCCUCAAGUCA	4148	175-193	UGACTUGAGGGACUCGAAGGC	4189	173-193
AD-1289924.1	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAA	3803	152-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGGGUCG	3868	150-172
AD-1289853.1	CCGCUCAGGUUCUGAUUUUAA	4149	29-49	UUAAAATCAGAACCUGAGCGGCC	4190	27-49
AD-1289860.1	CCGGUCAGGUUCUGCUUUUAA	4150	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGACCGGCC	4191	27-49
AD-1289931.1	CCAGGAAAAGCUGAUGAAA	4151	154-172	UUUCAUCAGCUUUUCCUGGGU	4192	152-172
AD-1289926.1	CCUGGAAAAGCUUAUGAAA	4152	154-172	UUUCAUAAGCUUUUCCAGGGU	4193	152-172
AD-1289851.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	3861	27-49
AD-1289930.1	CCUGGAAAAGCUGAUGAAA	4145	154-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGGUC	4194	152-172
AD-1289859.1	CCGCACAGGUUCUGCUUUUAA	4153	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGUGCGGCC	4195	27-49
AD-1289932.1	CGUGGAAAAGCUGAUGAAA	4154	154-172	UUUCAUCAGCUUUUCCACGGU	4196	152-172
AD-1019405.3	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAA	3803	152-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGGGUCG	3868	150-172
AD-1289861.1	CCCCUCAGGUUCUGCUUUUAA	4155	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGGGGCC	4197	27-49
AD-1107447.5	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGA	3815	144-164	UCUUUUCCAGGGUCGCCAUGGCG	3880	142-164
AD-1289948.1	UCCCUCAAGUCCUCCAGCAA	3800	182-202	UUGCTGGAAGGACUUGAGGGAUC	4198	180-202

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-1289864.1	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCA	3809	173-193	UGACTUGAGGGACUCGAAGGCCU	4199	171-193
AD-1289913.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCG	4200	147-169
AD-1289923.1	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAA	3803	152-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGGGUCG	3868	150-172
AD-1289921.1	GCGUCCCUGGAAAAGCUGAUA	4156	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGACGCCG	4201	147-169
AD-1289865.1	GCCUUCGAGUCCCUAAGUCA	4157	173-193	UGACTUAAGGGACUCGAAGGCCU	4202	171-193
AD-1107442.5	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	3861	27-49
AD-1289830.1	CCAUGGUGACCCUGGAAAAGA	4158	144-164	UCUUTUCCAGGGUCACCAUGGUC	4203	142-164
AD-1289866.1	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCA	3809	173-193	UGACTUGAGGGACUCGAAGGCUC	4204	171-193
AD-1289947.1	UCCCUCAAGUCCUCCAGCAA	3800	182-202	UUGCTGGAAGGACUUGAGGGACU	4205	180-202
AD-1289933.1	GCUGGAAAAGCUGAUGAAA	4159	154-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGCGU	4206	152-172
AD-1289950.1	UCCACAAGUCCUCCAGCAA	4160	182-202	UUGCTGGAAGGACUUGUGGGACU	4207	180-202
AD-1289868.1	CUUCGAGUCCCUCAAGUCA	4148	175-193	UGACTUGAGGGACUCGAAGCU	4208	173-193
AD-1289946.1	UCGCUCAAGUCCUUCAGCAA	4161	182-202	UUGCTGAAAGGACUUGAGCGACU	4209	180-202
AD-1289960.1	GCGUCCCUGGAAAAGCUGAUA	4156	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGACGCUC	4210	147-169
AD-1289956.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCG	4200	147-169
AD-1289827.1	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGA	3815	144-164	UCUUTUCCAGGGUCGCCAUGGCG	4186	142-164
AD-1289829.1	CCAUGGCGAUCCUGGAAAAGA	4162	144-164	UCUUTUCCAGGAUCGCCAUGGUC	4211	142-164
AD-1289850.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	3861	27-49
AD-1289945.1	UCCCUCAAGUCCUUCAGCAA	4163	182-202	UUGCTGAAAGGACUUGAGGGACU	4212	180-202
AD-1289835.1	CCUUGGCGACCCUGGAAAAGA	4164	144-164	UCUUTUCCAGGGUCGCCAAGGCG	4213	142-164
AD-1289828.1	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGA	3815	144-164	UCUUTUCCAGGGUCGCCAUGGUC	4214	142-164
AD-1289949.1	CCUCAAGUCCUCCAGCAA	4165	184-202	UUGCTGGAAGGACUUGAGGCG	4215	182-202
AD-1289871.1	GCGUUCGAGUCCCUCAAGUCA	4166	173-193	UGACTUGAGGGACUCGAACGCCU	4216	171-193
AD-1289914.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCG	4200	147-169
AD-1289911.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCA	3879	147-169
AD-1289857.1	GCUCAGGUUCUGCUUUUAA	4167	31-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCUG	4217	29-49
AD-1289944.1	UCCCUCAAGUCCUCCAGCAA	3800	182-202	UUGCUGGAAGGACUUGAGGGACU	3865	180-202
AD-1289957.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCG	4200	147-169



Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-1289955.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCG	4200	147-169
AD-1289834.1	CCAAGGCGACCCUGGAAAAGA	4168	144-164	UCUUTUCCAGGGUCGCCUUGGCG	4218	142-164
AD-1289855.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	3861	27-49
AD-1019402.3	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCA	3879	147-169
AD-1289954.1	GACCCUGGAAAUGCUGAUA	4169	151-169	UAUCAGCAUUUCCAGGGUCUC	4219	149-169
AD-1289920.1	GCGAGCCUGGAAAAGCUGAUA	4170	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGCUCGCCG	4220	147-169
AD-1019426.3	UCCCUCAAGUCCUCCAGCAA	3800	182-202	UUGCUGGAAGGACUUGAGGGACU	3865	180-202
AD-1289862.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UTAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	4221	27-49
AD-1289854.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	3861	27-49
AD-1289914.2	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCG	4200	147-169
AD-1289915.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCUG	4222	147-169
AD-1107449.5	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCA	3879	147-169
AD-1289870.1	GCCAUCGAGUCCCUCAAGUCA	4171	173-193	UGACTUGAGGGACUCGAUGGCCU	4223	171-193
AD-1289953.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCG	4200	147-169
AD-1107451.5	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCA	3809	173-193	UGACUUGAGGGACUCGAAGGCCU	3874	171-193
AD-1289961.1	GCCACCCUGGAAAAGCUGAUA	4172	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUGGCUC	4224	147-169
AD-1289951.1	UCCGUCAAGUCCUCCAGCAA	4173	182-202	UUGCTGGAAGGACUUGACGGACU	4225	180-202
AD-1289915.2	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCUG	4222	147-169
AD-1289912.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCG	4200	147-169
AD-1289958.1	GACCCUGGAAAAGCUGAUA	4174	151-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCUG	4226	149-169
AD-1289869.1	GCCUACGAGUCCCUCAAGUCA	4175	173-193	UGACTUGAGGGACUCGAUGGCCU	4227	171-193
AD-1289916.2	GACCCUGGAAAAGCUGAUA	4174	151-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGC	4228	149-169
AD-1289858.1	GCUCAGGUUCUGCUUUUAA	4167	31-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCUG	4217	29-49
AD-1289789.1	CAGCUUCCUCAGCCGCCGCCA	4176	299-319	UGGCGGCGGCUGAGGAAGCUGAG	4229	297-319
AD-1255821.1	UCAGCUUCCUCAGCCGCCGCA	4177	298-318	UGCGGCGGCUGAGGAAGCUGAGG	4230	296-318
AD-1289959.1	GCGAGCCUGGAAAAGCUGAUA	4170	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGCUCGCUC	4231	147-149
AD-1289790.1	AGCUUCCUCAGCCGCCGCCA	4178	300-320	UCGGCGGCGGCUGAGGAAGCUGA	4232	298-320
AD-1289952.1	UCGCUCAAGUCCUCCAGCAA	4179	182-202	UUGCTGGAAGGACUUGAGCGACU	4233	180-202

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-1289791.1	GCUUCCUCAGCCGCCGCCGCA	4180	301-321	UGC GGCGGGCGGCUGAGGAAGCUG	4234	299-321
AD-1289922.1	GCCACCCUGGAAAAGCUGAUA	4172	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUGGCCG	4235	147-169
AD-1289919.1	GCGACCCUGGAAAUGCUGAUA	4181	149-169	UAUCAGCAUUUCCAGGGUCCU	4236	147-169
AD-1289916.1	GACCCUGGAAAAGCUGAUA	4174	151-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGC	4228	149-169
AD-1289863.1	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCA	3809	173-193	UGACUUGAGGGACUCGAAGGCCU	3874	171-193

Таблица 29. Модифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-1255829.1	ascsgc(Chd)GfcUfGfCfugccucagcaL96	4237	VPusGfscugAfgGfCfagcaGfcGfcugusgsc	4282	GCACAGCCGCGUCUGCCUCAGCC	4327
AD-1289804.1	cscsgcc(Ghd)CfaGfGfCfagccgcuaL96	4238	VPusAfsgeGfCfUfGfugccUfgCfggcgsg	4283	CGCCGCCGACAGCCGCGUC	4328
AD-1255847.1	usgsagg(Ahd)GfcCfGfCfugcaccgacaL96	4239	VPusGfsucgGfuGfCfagcgGfcUfccucagcsc	4284	GCUGAGGAGCCGCGUCACCGACC	4329
AD-1255846.1	csusgag(Ghd)AfgCfCfGfcugcaccgaaL96	4240	VPusUfscggUfgCfAfgcggCfuCfcucagcsc	4285	GGCUGAGGAGCCGCGUCACCGAC	4330
AD-1255842.1	gsusgge(Uhd)GfaGfGfAfgccgcugcaL96	4241	VPusUfsgcaGfcGfGfcuccUfcAfgcaasag	4286	CUGUGGCUGAGGAGCCGCGUCAC	4331
AD-1255826.1	gsgscac(Ahd)GfcCfGfCfugcugccuaL96	4242	VPusGfsagCfaGfCfagcgGfcUfguccusg	4287	CAGGCACAGCCGCGUCUGCCUCA	4332
AD-1255828.1	csascag(Chd)CfGfUfGfcugcucagaL96	4243	VPusCfsugaGfgCfAfgcagCfGfcugcscsc	4288	GGCACAGCCGCGUCUGCCUCAGC	4333
AD-1255844.1	gsgscug(Ahd)GfgAfgCfCfugcugcacaL96	4244	VPusGfsgugCfaGfCfggcuCfcUfccacsasc	4289	GUGGCUGAGGAGCCGCGUCACCG	4334
AD-1289792.1	csusucc(Uhd)CfaGfCfCfugccgccaaL96	4245	VPusUfsgcgGfcGfGfcggcUfgAfggaagscu	4290	AGCUUCCUCAGCCGCCGCCGAC	4335
AD-1255825.1	asgsgea(Chd)AfgCfCfGfcugcugccuaL96	4246	VPusAfsgeGfCfAfgcggCfuGfugcugscsc	4291	GCAGGCACAGCCGCGUCUGCCUC	4336
AD-1255822.1	cscsgca(Ghd)GfcAfCfAfgccgcugcaL96	4247	VPusAfsgeGfCfGfcugGfcCfugcugscsg	4292	CGCCGACAGCCGCGUCUGUCUG	4337
AD-1255839.1	gscsugu(Ghd)GfcUfGfAfggagccgcaL96	4248	VPusAfsgeGfCfUfcucaGfcCfagcscsg	4293	CGCUGUGGCUGAGGAGCCGCGUC	4338
AD-1255827.1	gscsaca(Ghd)CfGfCfUfugcugccuaL96	4249	VPusUfsgagGfcAfgcagGfcCfugcscsu	4294	AGGCACAGCCGCGUCUGCCUCAG	4339
AD-1255824.1	gscsagg(Chd)AfcAfgCfCfugcugcgaL96	4250	VPusGfscagCfaGfCfggcuGfuGfcugcsgsg	4295	CCGACAGCCGCGUCUGCCUC	4340
AD-1255845.1	gscsuga(Ghd)GfaGfCfCfugcaccgaaL96	4251	VPusCfsgguGfcAfgcggcUfcCfagcscsa	4296	UGGCUGAGGAGCCGCGUCACCGA	4341
AD-1255830.1	cscsgcu(Ghd)CfuGfCfCfugcaccgaaL96	4252	VPusUfsgcgGfcUfGfagcgAfgCfagcggscsu	4297	AGCCGCGUCUGCCUCAGCCGAC	4342
AD-1289806.1	gscscgc(Ahd)GfgCfAfgcagccgcaL96	4253	VPusGfscagCfGfCfugcUfgcggcgsg	4298	CCGCCGACAGCCGCGUCUC	4343
AD-1255836.1	cscsgge(Uhd)GfuGfGfCfugagagcaL96	4254	VPusGfsgcuCfcUfcagcAfcAfgccggsgsc	4299	GCCCGCUGGCGUCAGGAGCCG	4344
AD-1289807.1	csasgge(Ahd)CfaGfCfCfugcugccaaL96	4255	VPusGfsgcaGfcAfgcggcUfgUfgccugscsg	4300	CGAGGCACAGCCGCGUCGCU	4345
AD-1289805.1	csgsccg(Chd)AfgGfCfAfgcagccgcaL96	4256	VPusCfsagGfCfUfgcGfcUfgcugcscsc	4301	GCCGCCGACAGCCGCGUC	4346
AD-1255840.1	csusgug(Ghd)CfuGfAfgfagccgcaL96	4257	VPusCfsagGfCfUfccucAfgCfagcscsc	4302	GGCUGUGGCUGAGGAGCCGUC	4347
AD-1289808.1	csasgcc(Ghd)CfuGfCfUfgccugcgaL96	4258	VPusGfsgcuGfaGfGfcagcAfgCfggcugscsg	4303	CACAGCCGCGUCUGCCUCAGCCG	4348
AD-1289800.1	gscscgc(Chd)GfcCfGfCfagccagcaL96	4259	VPusGfscugUfgCfCfugcGfcGfcggcscsg	4304	CAGCCGCCGCCGAGGCACAGCC	4349
AD-1255838.1	gsgscug(Uhd)GfgCfUfGfagagccgcaL96	4260	VPusGfscggCfuCfCfucagCfcAfgccsgsg	4305	CCGCGUGGCGUCAGGAGCCGCU	4350
AD-1255843.1	usgsgeu(Ghd)AfgGfAfgccugcacaL96	4261	VPusGfsgucAfgCfGfcucCfuCfagccscsa	4306	UGUGGCUGAGGAGCCGCGUCACC	4351
AD-1255837.1	csgsgcu(Ghd)UfgGfCfUfagagccgcaL96	4262	VPusCfsggcUfcCfUfcagCfaCfagccsgsg	4307	CCGCGUGGCGUCAGGAGCCG	4352

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-1255833.1	gsgsccc(Ghd)GfcUfGfUfggucagagaaL96	4263	VPusUfscuuCfaGfCfcacaGfcCfgggccsgsg	4308	CCGGCCCCGGCUGUGGCUGAGGAG	4353
AD-1289797.1	uscsagc(Chd)GfcCfGfCfGcagcagcaL96	4264	VPusGfsugcCfuGfCfGcgcGfcGfcugasgsg	4309	CCUCAGCCGCCGCCAGGCACA	4354
AD-1255823.1	csgscag(Ghd)CfaCfAfGfccgucugalaL96	4265	VPusCfsagcAfgCfGfcugUfgCfcugcsgsc	4310	GCCGCAGGCACAGCCGUCUGUC	4355
AD-1289810.1	gscscgc(Uhd)GfcUfGfCfcucagccgaL96	4266	VPusGfscggCfuGfAfgcaGfcAfgcggcsusg	4311	CAGCCGUCUGCCUCAGCCGCA	4356
AD-1289811.1	cscsggc(Chd)CfGfCfUfggucugagaL96	4267	VPusCfsucaGfcCfAfcagcCfGfGccggsgsu	4312	ACCCGGCCCCGGCUGUGGCUGAGG	4357
AD-1289812.1	csgsgcc(Chd)GfGfUfGfuggcugaggaL96	4268	VPusCfscucAfgCfCfcagcCfGfGccgsgsg	4313	CCCGGCCCGGCUGUGGCUGAGGA	4358
AD-1255841.1	usgsugg(Chd)UfgAfGfGfagccgucgaL96	4269	VPusGfscagCfGfCfuccuCfaGfccacasgsc	4314	GUCUGUGGCUGAGGAGCCGUCGA	4359
AD-1289799.1	asgsccg(Chd)CfGfCfGfcagccacagaL96	4270	VPusCfsuguGfcCfUfgcggCfGfGccusgsa	4315	UCAGCCGCCGCCAGGCACAGC	4360
AD-1255834.1	gscscgc(Ghd)CfuGfUfGfcugagagagaL96	4271	VPusCfsuccUfcAfGfccacAfgCfcggccscsg	4316	CGGCCCGGCUGUGGCUGAGGAGC	4361
AD-1289809.1	asgsccg(Chd)UfgCfUfGfccucagccgaL96	4272	VPusCfsggcUfgAfGfcagCfaGfcggcusgsu	4317	ACAGCCGUCUGCCUCAGCCGC	4362
AD-1289801.1	cscsgcc(Ghd)CfcGfCfAfgccacagccaL96	4273	VPusGfsgcuGfuGfCfcugcGfGfGccggscsu	4318	AGCCGCCGCCAGGCACAGCCG	4363
AD-1289793.1	ususcuu(Chd)AfgCfCfGfcgcccagaaL96	4274	VPusCfsugcGfGfGfcgCfuGfaggaasgsc	4319	GCUUCCUCAGCCGCCGCCAGG	4364
AD-1289798.1	csasgcc(Chd)CfcGfCfCfGfcagccacaaL96	4275	VPusUfsgugCfcUfGfcgCfGfGfcugcsasg	4320	CUCAGCCGCCGCCAGGCACAG	4365
AD-1289796.1	csuscag(Chd)CfGfCfGfcgagcagaaL96	4276	VPusUfsgccUfgCfGfcgCfGfGfcugagsa	4321	UCCUCAGCCGCCGCCAGGCAC	4366
AD-1289803.1	gscscgc(Chd)GfcAfGfGfcacagccgaL96	4277	VPusGfscggCfuGfUfgccuGfcGfGccgsgsg	4322	CCGCCGCCAGGCACAGCCGCU	4367
AD-1255835.1	cscscgg(Chd)UfgUfGfGfcugagagagaL96	4278	VPusGfscucCfuCfAfgccaCfaGfccggscsc	4323	GGCCCCGCUGUGGCUGAGGAGCC	4368
AD-1289802.1	csgscgc(Chd)CfGfCfAfgccacagccgaL96	4279	VPusCfsggcUfgUfGfcugCfGfGfcgsgsc	4324	GCCGCCGCCAGGCACAGCCGC	4369
AD-1289794.1	uscsuc(Chd)GfcCfGfCfGccgaggaL96	4280	VPusCfscugCfGfCfGcgcGfUfgaggasag	4325	CUUCCUCAGCCGCCGCCAGGC	4370
AD-1289795.1	cscsuca(Ghd)CfcGfCfCfGccgaggaL96	4281	VPusGfscuuGfcGfGfcgCfGfGfcaggsasa	4326	UUCCUCAGCCGCCGCCAGGCA	4371

Таблица 30. Немодифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8
AD-1255829.1	ACAGCCGUCUGGCCUCAGCA	4372	325-345	UGCUGAGGCAGCAGCGGCUGUGC	4417	323-345
AD-1289804.1	CCGCCGCAGGCACAGCCGCUA	4373	314-334	UAGCGGCUGUGCCUGCGGCGGCG	4418	312-334
AD-1255847.1	UGAGGAGCCGUCACCGACA	4374	394-414	UGUCGGUGCAGCGGCUCUCAGC	4419	392-414
AD-1255846.1	CUGAGGAGCCGUCACCGAA	4375	393-413	UUCGGUGCAGCGGCUCUCAGCC	4420	391-413
AD-1255842.1	GUGGCUGAGGAGCCGUCGAA	4376	389-409	UUGCAGCGGCUCUCAGCCACAG	4421	387-409
AD-1255826.1	GGCACAGCCGUCUGCCUCA	4377	322-342	UGAGGCAGCAGCGGCUGUGCCUG	4422	320-342
AD-1255828.1	CACAGCCGUCUGCCUCAGA	4378	324-344	UCUGAGGCAGCAGCGGCUGUGCC	4423	322-344
AD-1255844.1	GGCUGAGGAGCCGUCACCA	4379	391-411	UGGUGCAGCGGCUCUCAGCCAC	4424	389-411
AD-1289792.1	CUUCCUCAGCCGCCGCCGAA	4380	302-322	UUGC GGCGGCUGAGGAAGCU	4425	300-322
AD-1255825.1	AGGCACAGCCGUCUGCCUA	4381	321-341	UAGGCAGCAGCGGCUGUGCCUGC	4426	319-341

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8
AD-1255822.1	CCGCAGGCACAGCCGCUGCUA	4382	317-337	UAGCAGCGGCUGUGCCUGCGGCG	4427	315-337
AD-1255839.1	GCUGUGGCUGAGGAGCCGCUA	4383	386-406	UAGCGGCUCCUCAGCCACAGCCG	4428	384-406
AD-1255827.1	GCACAGCCGCUGCUGCCUCAA	4384	323-343	UUGAGGCAGCAGCGGCUGUGCCU	4429	321-343
AD-1255824.1	GCAGGCACAGCCGCUGCUGCA	4385	319-339	UGCAGCAGCGGCUGUGCCUGCGG	4430	317-339
AD-1255845.1	GCUGAGGAGCCGCUGCACCGA	4386	392-412	UCGGUGCAGCGGCUCCUCAGCCA	4431	390-412
AD-1255830.1	CCGCUGCUGCCUCAGCCGCAA	4387	329-349	UUGCGGCUGAGGCAGCAGCGGCU	4432	327-349
AD-1289806.1	GCCGCAGGCACAGCCGCUGCA	4388	316-336	UGCAGCGGCUGUGCCUGCGGCGG	4433	314-336
AD-1255836.1	CCGGCUGUGGCUGAGGAGCCA	4389	383-403	UGGCUCCUCAGCCACAGCCGGGC	4434	381-403
AD-1289807.1	CAGGCACAGCCGCUGCUGCCA	4390	320-340	UGGCAGCAGCGGCUGUGCCUGCG	4435	318-340
AD-1289805.1	CGCCGCAGGCACAGCCGCUGA	4391	315-335	UCAGCGGCUGUGCCUGCGGCGGC	4436	313-335
AD-1255840.1	CUGUGGCUGAGGAGCCGCUGA	4392	387-407	UCAGCGGCUCCUCAGCCACAGCC	4437	385-407
AD-1289808.1	CAGCCGCUGCUGCCUCAGCCA	4393	326-346	UGGCUAGGCAGCAGCGGCUGUG	4438	324-346
AD-1289800.1	GCCGCCGCCGCAGGCACAGCA	4394	310-330	UGCUGUGCCUGCGGCGGCGGCUG	4439	308-330
AD-1255838.1	GGCUGUGGCUGAGGAGCCGCA	4395	385-405	UGCGGCUCCUCAGCCACAGCCGG	4440	383-405
AD-1255843.1	UGGCUGAGGAGCCGCUGCACA	4396	390-410	UGUGCAGCGGCUCCUCAGCCACA	4441	388-410
AD-1255837.1	CGGCUGUGGCUGAGGAGCCGA	4397	384-404	UCGGCUCCUCAGCCACAGCCGGG	4442	382-404
AD-1255833.1	GGCCCCGGCUGUGGCUGAGGAA	4398	380-400	UUCCUCAGCCACAGCCGGGCCGG	4443	378-400
AD-1289797.1	UCAGCCGCCGCCGCAGGCACA	4399	307-327	UGUGCCUGCGGCGGCGGCUGAGG	4444	305-327
AD-1255823.1	CGCAGGCACAGCCGCUGCUGA	4400	318-338	UCAGCAGCGGCUGUGCCUGCGGC	4445	316-338
AD-1289810.1	GCCGCUGCUGCCUCAGCCGCA	4401	328-348	UGCAGCUGAGGCAGCAGCGGCUG	4446	326-348
AD-1289811.1	CCGGCCCCGGCUGUGGCUGAGA	4402	378-398	UCUCAGCCACAGCCGGGCCGGGU	4447	376-398
AD-1289812.1	CGGCCCGGCUGUGGCUGAGGA	4403	379-399	UCCUCAGCCACAGCCGGGCCGGG	4448	377-399
AD-1255841.1	UGUGGCUGAGGAGCCGCUGCA	4404	388-408	UGCAGCGGCUCCUCAGCCACAGC	4449	386-408
AD-1289799.1	AGCCGCCGCCGCAGGCACAGA	4405	309-329	UCUGUGCCUGCGGCGGCGGCUGA	4450	307-329
AD-1255834.1	GCCCGGCUGUGGCUGAGGAGA	4406	381-401	UCUCCUCAGCCACAGCCGGGCCG	4451	379-401
AD-1289809.1	AGCCGCUGCUGCCUCAGCCGA	4407	327-347	UCGGCUGAGGCAGCAGCGGCUGU	4452	325-347
AD-1289801.1	CCGCCGCCGCAGGCACAGCCA	4408	311-331	UGGCUGUGCCUGCGGCGGCGGCU	4453	309-331
AD-1289793.1	UUCCUCAGCCGCCGCCGAGA	4409	303-323	UCUGCGGCGGCGGCUGAGGAAGC	4454	301-323

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_002111.8
AD-1289798.1	CAGCCGCCGCCGCGAGGCACAA	4410	308-328	UUGUGCCUGCGGGCGGCGGUCAG	4455	306-328
AD-1289796.1	CUCAGCCGCCGCCGCGAGGCACAA	4411	306-326	UUGCCUGCGGGCGGCGGUCAGGA	4456	304-326
AD-1289803.1	GCCGCCGCCGAGGCACAGCCGCA	4412	313-333	UGCGGUCUGCCUGCGGGCGGCGG	4457	311-333
AD-1255835.1	CCCGGUCUGGGCUGAGGAGCA	4413	382-402	UGCUCUCAGCCACAGCCGGGCC	4458	380-402
AD-1289802.1	CGCCGCCGCCGAGGCACAGCCGA	4414	312-332	UCGGCUGUGCCUGCGGGCGGCGGC	4459	310-332
AD-1289794.1	UCCUCAGCCGCCGCCGAGGA	4415	304-324	UCCUGCGGGCGGCGGUCAGGAAG	4460	302-324
AD-1289795.1	CCUCAGCCGCCGCCGAGGCACAA	4416	305-325	UGCCUGCGGGCGGCGGUCAGGAA	4461	303-325

Таблица 32. Модифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-1107441	ascsggc (Chd) GfcUfCfAfgguucugcuaL96	3636	VPusAfsagcaGfaAfCfcugaGfcGfgccguscsc	3655	GGACGGCCGCUCAGGUUCUGCUU	3742
AD-1107446	cscsaga (Ghd) CfcCfCfAfuucauugccaL96	3609	VPusGfsgcaAfuGfAfaugGfgCfucugsgsc	3661	GCCCAGAGCCCAUUCUUGCCC	3747
AD-1107445	csuscag (Ghd) UfuCfUfGfcuuuaccuaL96	3584	VPusAfsagguAfaAfAfgcagAfaCfcugagscsg	3645	CGCUCAGGUUCUGCUUUUACCUG	3732
AD-1107440	gsgsacg (Ghd) CfcGfCfUfcagguucugaL96	3613	VPusCfsagaAfcCfUfagcGfgCfcgucscasu	3673	AUGGACGGCCGCUCAGGUUCUGC	3754
AD-1107444	gscsuca (Ghd) GfuUfCfUfgcuuuuaccuL96	3572	VPusGfsguaAfaAfGfcagaAfcCfugagcsgsg	3665	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUACC	3745
AD-1107443	csgscuc (Ahd) GfgUfUfCfugcuuuuacaL96	3576	VPusGfsuaaAfaGfCfagaaCfcUfagcsgsc	3649	GCCGCUCAGGUUCUGCUUUUACC	3736
AD-1107450	csusgau (Ghd) AfaGfGfCfcuucgagucuaL96	3563	VPusGfsacuCfGfAfggcuUfuCfaucagscsu	3993	AGCUGAUGAAGGCCUUCGAGUCC	3737
AD-1107452	cscsuuc (Ghd) AfgUfCfCfcucaaguccaL96	3567	VPusGfsgacUfuGfAfgggaCfuCfgaagsgsc	4001	GGCCUUCGAGUCCUCAAGUCCU	3741
AD-1107454	gsusccc (Uhd) CfaAfGfUfccuuccagcaL96	3620	VPusGfscugGfaAfGfgacuUfgAfgggacsusc	4007	GAGUCCCUCAAGUCCUCCAGCA	3782
AD-1107453	ususgca (Ghd) UfcCfCfUfcaaguccuuaL96	3598	VPusAfsaggAfcUfUfagggGfaCfucgaasgsg	4003	CCUUCGAGUCCUCAAGUCCUUC	3765
AD-1107439	usgsagc (Ghd) GfcCfGfCfucagguucuaL96	3592	VPusAfsagaaCfcUfGfagcgGfcCfugccasusc	3675	GAUGGACGGCCGCUCAGGUUCUG	3756
AD-1107448	asusggc (Ghd) AfcCfCfUfggaaaagcuaL96	3596	VPusAfsagcuUfuUfCfcaaggGfuCfccausgsg	3983	CCAUGGCGACCUCGGAAAAGCUG	3763
AD-1289840	csusga (Uhd) gAfaGfGfCfcuucgagucuaL96	4462	VPusdGsacdTc (G2p) aaggccUfuCfaucagscsu	4470	AGCUGAUGAAGGCCUUCGAGUCC	3737
AD-1289848	csusga (Ahd) gAfaGfGfCfcuucgagucuaL96	4463	VPusdGsacdTc (G2p) aaggccUfuCfuucagscsu	4471	AGCUGAUGAAGGCCUUCGAGUCC	3737
AD-1210232	gsasccc (Uhd) GfgAfAfAfgcugaugaalL96	3593	VPusUfscacuAfaGfCfuuuuCfcAfgggucsgsc	3987	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUGAA	3760
AD-1210237	usgsaga (Ahd) AfGcUfUfGfaugaagcccaL96	3566	VPusGfsgccUfuCfAfucaGcUfuUfuuccasgsg	3990	CCUGGAAAAGCUGAUGAAGGCCU	3740
AD-1210241	asasagc (Uhd) GfaUfGfAfggcccagcaL96	3560	VPusCfsgaaGfgCfCfuucaUfcAfgcuuususc	3991	GAAAAGCUGAUGAAGGCCUUCGA	3734
AD-1210242	usgsaug (Ahd) AfgGfCfCfuucgaguccaL96	3587	VPusGfsgacUfcGfAfggacCfuUfcaucasgsc	3994	GCUGAUGAAGGCCUUCGAGUCCC	3755
AD-1210244	gsgsccu (Uhd) CfgAfGfUfccuuccaagcaL96	3614	VPusAfsccuGfaGfGfgacuCfGfAfggcsusu	3999	AAGGCCUUCGAGUCCUCAAGUC	3777
AD-1210245	csusucg (Ahd) GfuCfCfCfucaaguccuaL96	3581	VPusAfsaggaCfuUfGfagggAfcUfcaagsgsc	4002	GCCUUCGAGUCCUCAAGUCCUUC	3751
AD-1210247	gsasguc (Chd) CfuCfAfaGfuccuuccaaL96	3582	VPusUfsggaAfgGfAfcuugAfgGfgaucsgsa	4006	UCGAGUCCUCAAGUCCUCCAG	3752
AD-1289816	gscsucagguUfCfUfgcuu (Uhd) uaccaL96	4464	VPusdGsgudAa (Agn) agcagaAfcCfugagcsgsg	4472	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUACC	3745
AD-1289819	uscagguUfCfUfgcuu (Uhd) uaccaL96	4465	VPusdGsgudAa (A2p) agcagaAfcCfugagsgc	4473	GCUCAGGUUCUGCUUUUACC	4479

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	последовательность мРНК-мишени 5'→3'	SEQ ID NO:
AD-1289886	csuscaggUfuCFuFgfcuuu (Uhd) accuaL96	4466	VPusAfsggdTa (Agn) aagcagAfaCfcugagscsg	4474	CGCUCAGGUUCUGCUUUUACCUG	3732
AD-1289906	uscsg (Ahd) guCfCfCfucaaguccuaL96	4467	VPusAfsggdAc (Tgn) ugagggAfcUfcgasgsg	4475	CUUCGAGUCCCUCAAGUCCUU	4480
AD-1289907	uscsg (Ahd) guCfCfCfucaaguccuaL96	4467	VPusAfsggdAc (U2p) ugagggAfcUfcgasusc	4476	CUUCGAGUCCCUCAAGUCCUU	4480
AD-1289909	csusugg (Ahd) guCfCfCfucaaguccuaL96	4468	VPusAfsggdAc (U2p) ugagggAfcUfccaagsgsc	4477	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCCUU	3751
AD-1289964	gscscgc (Uhd) CfadGgUfucugcuuuuaL96	4469	VPusAfsaadAg (C2p) agaadCcUfgAfgcggcscsg	4478	CGGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUA	3733

Таблица 33. Немодифицированные последовательности смысловых и антисмысловых цепей дцРНК средств к хангтингтину (НТТ)

Название дуплекса	Смысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8	Антисмысловая последовательность 5'→3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM 002111.8
AD-1107441	ACGGCCGCUCAGGUUCUGCUA	3807	25-45	UAGCAGAACCUGAGCGGCCGUCC	3872	23-45
AD-1107446	CCAGAGCCCCAUUCAUUGCCA	3812	57-77	UGGCAAUGAAUGGGGCUCUGGGC	3877	55-77
AD-1107445	CUCAGGUUCUGCUUUUACCUA	3797	32-52	UAGGUAAAAGCAGAACCUGAGCG	3862	30-52
AD-1107440	GGACGGCCGCUCAGGUUCUGA	3819	23-43	UCAGAACCUGAGCGGCCGUCCAU	3885	21-43
AD-1107444	GCUCAGGUUCUGCUUUUACCA	3810	31-51	UGGUAAAAGCAGAACCUGAGCGG	3875	29-51
AD-1107443	CGCUCAGGUUCUGCUUUUACA	3801	30-50	UGUAAAAGCAGAACCUGAGCGGC	3866	28-50
AD-1107450	CUGAUGAAGGCCUUCGAGUCA	3802	164-184	UGACUCGAAGGCCUUCAUCAGCU	3867	162-184
AD-1107452	CCUUCGAGUCCCUCAAGUCCA	3806	174-194	UGGACUUGAGGGACUCGAAGGCC	4017	172-194
AD-1107454	GUCCCUCAAGUCCUCCAGCA	3847	181-201	UGCUGGAAGGACUUGAGGGACUC	3914	179-201
AD-1107453	UUCGAGUCCCUCAAGUCCUUA	3830	176-196	UAAGGACUUGAGGGACUCGAAGG	3896	174-196
AD-1107439	UGGACGGCCGCUCAGGUUCUA	3821	22-42	UAGAACCUGAGCGGCCGUCCAUC	3887	20-42
AD-1107448	AUGGCGACCCUGGAAAAGCUA	3828	146-166	UAGCUUUUCCAGGGUCGCCAUGG	4013	144-166
AD-1289840	CUGAUGAAGGCCUUCGAGUCA	3802	164-184	UGACTCGAAGGCCUUCAUCAGCU	4485	162-184
AD-1289848	CUGAAGAAGGCCUUCGAGUCA	4481	164-184	UGACTCGAAGGCCUUCUUCAGCU	4486	162-184
AD-1210232	GACCCUGGAAAAGCUGAUGAA	3825	151-171	UUCAUCAGCUUUUCCAGGGUCGC	3891	149-171
AD-1210237	UGGAAAAGCUGAUGAAGGCCA	3805	156-176	UGGCCUUCAUCAGCUUUUCCAGG	4015	154-176
AD-1210241	AAAGCUGAUGAAGGCCUUCGA	3799	160-180	UCGAAGGCCUUCAUCAGCUUUUC	3864	158-180
AD-1210242	UGAUGAAGGCCUUCGAGUCCA	3820	165-185	UGGACUCGAAGGCCUUCAUCAGC	3886	163-185
AD-1210244	GGCCUUCGAGUCCCUCAAGUA	3842	172-192	UACUUGAGGGACUCGAAGGCCUU	3909	170-192

AD-1210245	CUUCGAGUCCCUCAAGUCCUA	3816	175-195	UAGGACUUGAGGGACUCGAAGGC	4018	173-195
AD-1210247	GAGUCCCUCAAGUCCUCCAA	3817	179-199	UUGGAAGGACUUGAGGGACUCGA	3883	177-199
AD-1289816	GCUCAGGUUCUGCUUUUACCA	3810	31-51	UGGUAAAAGCAGAACCUGAGCGG	3875	29-51
AD-1289819	UCAGGUUCUGCUUUUACCA	4482	33-51	UGGUAAAAGCAGAACCUGAGC	4487	31-51
AD-1289886	CUCAGGUUCUGCUUUUACCUA	3797	32-52	UAGGTAAAAGCAGAACCUGAGCG	4488	30-52
AD-1289906	UCGAGUCCCUCAAGUCCUA	4483	177-195	UAGGACTUGAGGGACUCGAGG	4489	175-195
AD-1289907	UCGAGUCCCUCAAGUCCUA	4483	177-195	UAGGACUUGAGGGACUCGAUC	4490	175-195
AD-1289909	CUUGGAGUCCCUCAAGUCCUA	4484	175-195	UAGGACUUGAGGGACUCCAAGGC	4491	173-195
AD-1289964	GCCGCUCAGGUUCUGCUUUUA	3798	28-48	UAAAAGCAGAACCUGAGCGGCCG	3863	26-48

Таблица 4. Скрининг однократных НТТ доз в клетках ВЕ(2)С

Дуплекс	Доза 10 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-384118.1	51,69	25,40	46,89	7,33
AD-380543.1	95,92	27,12	71,60	24,68
AD-380533.1	105,39	28,38	91,67	26,80
AD-384038.1	154,15	20,25	125,43	25,19
AD-380805.1	101,15	19,55	114,28	15,36
AD-380117.1	130,05	21,16	122,25	14,15
AD-381341.1	138,31	25,62	146,74	39,17
AD-379426.1	145,46	25,51	151,86	38,36
AD-380888.1	130,28	16,92	134,28	21,73
AD-384841.1	125,51	34,07	115,98	15,20
AD-380853.1	107,44	23,39	98,68	4,67
AD-379602.1	84,02	18,25	172,53	35,05
AD-382484.1	75,19	25,05	57,22	13,43
AD-380741.1	118,53	24,70	73,00	3,77
AD-380534.1	143,75	30,13	103,24	23,54
AD-384053.1	87,87	16,27	130,20	13,77
AD-380916.1	95,50	29,09	144,05	13,23
AD-380402.1	139,27	15,07	126,43	16,30
AD-381464.1	135,36	39,85	134,37	31,20
AD-379729.1	84,36	24,54	137,33	26,49
AD-381065.1	141,96	30,56	136,29	12,84
AD-379466.1	115,44	40,22	120,93	21,48
AD-380885.1	95,86	10,93	139,28	22,72
AD-379897.1	95,59	22,26	172,12	33,52
AD-381124.1	59,94	26,80	51,93	10,57
AD-380807.1	99,61	30,47	77,87	21,23
AD-380806.1	132,18	39,93	102,86	19,45
AD-384843.1	117,21	24,86	123,71	11,78
AD-381257.1	99,30	30,21	124,74	10,99
AD-380408.1	157,70	44,86	129,06	19,38
AD-381570.1	193,38	37,37	125,32	13,13
AD-380093.1	192,68	42,81	135,16	26,86
AD-381148.1	187,13	28,75	137,42	11,82
AD-379475.1	149,83	36,22	124,88	9,89
AD-381142.1	131,62	40,12	121,85	12,50
AD-380852.1	76,23	5,88	198,90	40,31
AD-379935.1	64,90	29,25	53,70	13,77
AD-381117.1	95,64	33,48	68,03	15,97
AD-380808.1	124,46	39,75	95,85	8,44
AD-379471.1	93,97	29,87	104,28	18,99
AD-381342.1	107,50	20,99	126,66	32,01
AD-380411.1	148,77	15,63	134,25	21,15
AD-382487.1	155,26	47,54	136,80	13,12
AD-380116.1	156,98	36,49	156,00	25,80



Дуплекс	Доза 10 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-381150.1	149,99	39,15	135,76	22,27
AD-379476.1	132,34	43,09	131,15	14,36
AD-382444.1	122,07	26,37	118,65	22,02
AD-380883.1	52,18	15,97	257,45	13,08
AD-379941.1	59,35	31,34	58,84	13,25
AD-381578.1	75,64	37,02	60,08	4,32
AD-381460.1	101,15	24,87	96,09	11,60
AD-379939.1	156,24	25,09	99,44	17,05
AD-384039.1	127,13	42,92	108,45	32,25
AD-380735.1	137,74	42,47	128,37	15,25
AD-382525.1	154,67	44,65	124,68	26,66
AD-380713.1	163,12	43,55	130,38	21,77
AD-382149.1	135,62	22,90	139,99	28,87
AD-379855.1	145,22	39,96	122,14	13,22
AD-383508.1	135,52	24,12	118,15	5,12
AD-381273.1	74,96	3,61	192,17	24,11
AD-382483.1	51,15	24,35	67,84	17,97
AD-382481.1	82,28	22,45	74,06	8,54
AD-382485.1	100,70	33,99	90,08	11,68
AD-380092.1	101,09	37,56	93,42	10,74
AD-379420.1	102,06	37,49	99,35	10,17
AD-380800.1	84,91	25,98	116,09	25,96
AD-384030.1	143,57	39,66	115,50	24,98
AD-380737.1	149,04	34,89	137,50	24,60
AD-382780.1	155,32	21,47	145,73	18,80
AD-379944.1	146,65	40,50	148,17	14,59
AD-379461.1	134,09	14,71	129,84	8,09
AD-381856.1	51,32	13,29	125,92	43,49
AD-379418.1	23,32	9,32	37,51	6,01
AD-382924.1	76,58	31,10	51,58	11,97
AD-383759.1	88,53	29,71	73,95	12,45
AD-380409.1	121,08	24,07	83,54	6,71
AD-379380.1	33,65	6,37	100,25	16,79
AD-381145.1	113,55	24,69	100,19	22,11
AD-384054.1	113,24	20,54	116,75	20,01
AD-380796.1	145,88	42,84	140,74	14,73
AD-382960.1	145,68	37,86	138,28	27,41
AD-380555.1	106,36	26,58	139,27	18,75
AD-379462.1	158,82	47,01	119,08	13,60
AD-382118.1	88,57	19,33	110,03	27,29
AD-380414.1	37,65	8,76	33,69	1,29
AD-380091.1	52,46	27,92	47,36	13,94
AD-383761.1	51,55	19,45	61,12	13,37
AD-380740.1	32,40	12,55	65,91	18,47
AD-379945.1	47,84	25,04	94,57	15,24

Дуплекс	Доза 10 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-379425.1	52,33	16,94	89,98	12,20
AD-380886.1	111,81	24,52	137,52	37,78
AD-384366.1	103,34	14,61	105,10	18,86
AD-380798.1	109,34	31,61	103,41	21,42
AD-379463.1	112,46	30,89	92,69	9,78
AD-382148.1	40,89	7,63	59,31	20,48
AD-357754.1	25,92	3,91	59,47	11,65
AD-356938.1	19,38	3,74	66,11	22,41
AD-355054.1	73,88	18,14	121,65	15,38
AD-357748.1	58,16	15,88	122,16	5,44
AD-355704.1	37,44	4,59	165,32	50,68
AD-356946.1	48,39	8,85	162,43	42,24
AD-353499.1	32,30	7,21	139,76	50,75
AD-354076.1	88,26	13,12	133,42	42,69
AD-356630.1	37,53	3,16	92,04	25,79
AD-353351.1	41,71	6,98	96,78	14,30
AD-359803.1	54,29	19,36	177,30	41,38
AD-382526.1	38,58	7,17	54,67	10,40
AD-356975.1	33,90	7,35	80,03	9,50
AD-356974.1	32,22	5,95	120,19	17,90
AD-355117.1	37,63	2,69	117,21	11,97
AD-357755.1	104,49	8,71	136,50	16,63
AD-356382.1	94,77	7,03	150,60	13,96
AD-356973.1	85,49	7,63	148,93	18,16
AD-358488.1	46,44	2,36	139,29	25,52
AD-354078.1	46,34	5,84	129,77	43,58
AD-356638.1	77,64	14,67	138,53	22,89
AD-357096.1	48,16	2,44	135,84	19,68
AD-361492.1	56,56	15,98	124,38	30,67
AD-382775.1	42,95	11,66	76,60	16,23
AD-357239.1	24,39	3,37	60,14	11,30
AD-357756.1	78,94	10,48	109,26	30,70
AD-356384.1	36,95	9,36	105,38	12,36
AD-357879.1	42,50	4,51	117,99	20,11
AD-356386.1	68,71	7,28	147,92	36,10
AD-356995.1	60,22	5,01	168,66	25,76
AD-353516.1	33,15	9,36	133,30	18,51
AD-354079.1	49,35	5,31	130,79	14,08
AD-356639.1	36,33	3,49	117,25	22,43
AD-357649.1	85,70	2,07	91,78	58,01
AD-361496.1	41,93	12,04	140,37	30,87
AD-382777.1	56,23	13,88	58,04	19,93
AD-353525.1	21,75	2,08	58,46	7,82
AD-358480.1	26,74	5,28	64,94	13,24
AD-356388.1	45,10	10,22	109,51	34,60

Дуплекс	Доза 10 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-353500.1	40,43	3,34	102,99	14,32
AD-356407.1	61,59	6,59	157,31	42,34
AD-357068.1	45,70	7,82	160,84	46,87
AD-359802.1	33,72	4,31	149,89	20,91
AD-354638.1	65,21	2,80	170,34	27,30
AD-356663.1	58,99	6,53	128,37	38,64
AD-357651.1	88,23	17,45	107,54	38,79
AD-362085.1	86,17	27,21	170,36	24,85
AD-384329.1	61,30	6,83	52,87	3,24
AD-354067.1	23,37	4,21	62,78	10,75
AD-353526.1	50,82	2,45	106,49	16,48
AD-356422.1	51,12	12,80	99,93	3,64
AD-353519.1	43,78	4,69	109,71	25,51
AD-356443.1	80,02	8,39	151,50	30,84
AD-357115.1	64,98	6,65	178,41	43,34
AD-361493.1	29,23	6,24	136,35	20,49
AD-354639.1	48,20	4,60	155,53	33,91
AD-356955.1	62,09	6,19	164,98	46,88
AD-358471.1	31,12	3,36	108,67	37,20
AD-354066.1	77,57	12,13	205,05	15,39
AD-384665.1	62,62	11,80	51,01	1,70
AD-355045.1	13,21	1,82	32,78	5,49
AD-353715.1	19,44	1,85	51,85	13,55
AD-356429.1	35,74	7,82	76,89	14,02
AD-359761.1	53,86	7,22	92,90	36,39
AD-356669.1	67,14	12,99	122,69	54,26
AD-357684.1	38,66	2,19	171,32	21,29
AD-361981.1	89,01	10,03	136,10	45,50
AD-355423.1	50,85	3,22	126,34	24,37
AD-356956.1	45,99	3,04	152,10	57,21
AD-353522.1	60,07	5,92	119,82	39,14
AD-354075.1	30,04	2,60	154,25	28,87
AD-355059.1	32,62	6,80	43,67	9,90
AD-356951.1	19,64	3,03	41,52	5,36
AD-353871.1	57,71	3,61	59,99	14,88
AD-356996.1	36,58	9,28	77,80	17,06
AD-354068.1	27,76	6,17	47,95	10,59
AD-356678.1	32,90	4,26	87,03	18,12
AD-357963.1	45,86	6,23	132,93	44,34
AD-362090.1	94,25	8,99	125,66	40,95
AD-355745.1	41,18	3,07	103,13	19,96
AD-357066.1	90,93	13,20	112,28	36,69
AD-353527.1	57,92	8,02	112,27	9,38
AD-354236.1	56,76	5,34	193,83	27,51
AD-357750.1	7,74	2,65	18,65	3,02

Дуплекс	Доза 10 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-356389.1	13,11	2,30	35,47	3,73
AD-354939.1	18,83	5,26	49,46	4,06
AD-357218.1	16,19	4,22	32,72	6,57
AD-354640.1	18,37	2,59	41,06	5,66
AD-358018.1	25,29	8,01	63,68	15,77
AD-362093.1	95,57	21,34	100,80	19,61
AD-356385.1	28,71	2,03	63,42	13,57
AD-357069.1	31,85	2,96	90,71	14,52
AD-358764.1	17,72	5,20	54,27	8,41
AD-354316.1	83,70	20,63	199,24	10,55
AD-355775.1	61,70	17,03	158,42	20,42
AD-354320.1	61,59	15,49	160,96	7,90
AD-355783.1	55,33	15,69	133,29	18,94
AD-354322.1	191,64	54,47	179,71	36,74
AD-356408.1	159,84	36,30	213,32	24,70
AD-354805.1	172,07	29,14	199,39	27,62
AD-356409.1	83,23	12,52	173,24	19,82
AD-355118.1	102,46	24,74	170,98	23,64
AD-358958.1	187,06	30,88	199,91	32,39
AD-355422.1	72,78	24,21	226,00	37,15
AD-358959.1	100,77	30,11	199,23	10,37
AD-355424.1	54,88	14,67	156,21	37,30
AD-379420.2	162,26	36,61	179,07	34,36
AD-355524.1	85,94	17,37	175,30	31,43
AD-379380.2	90,64	12,90	153,32	39,65

Таблица 7. Скрининг однократных НТТ доз в клетках ВЕ(2)С

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-953583.1	65,73	3,69	68,52	3,59	81,29	4,52	81,77	7,38
AD-953591.1	58,10	7,40	62,11	6,03	78,16	9,19	87,18	7,93
AD-953599.1	57,26	5,59	58,05	5,65	67,00	6,55	75,18	7,92
AD-953607.1	76,53	11,31	78,85	9,00	89,54	4,07	93,39	7,95
AD-953615.1	76,53	6,30	80,78	4,38	92,95	6,29	106,03	9,52
AD-953623.1	66,90	7,69	67,88	6,90	82,93	8,14	92,69	11,53
AD-953630.1	94,68	3,29	101,89	11,32	104,63	8,08	105,94	3,82
AD-953638.1	42,99	6,32	41,59	3,46	64,62	4,89	73,39	3,32
AD-953646.1	70,95	4,23	66,70	4,72	97,86	8,88	95,46	13,41
AD-953654.1	100,02	6,41	98,76	5,28	101,05	3,32	94,44	9,22
AD-953662.1	58,24	3,55	59,42	4,65	70,38	3,35	81,97	6,26
AD-953670.1	94,50	6,27	104,75	19,49	101,22	16,84	98,02	9,61
AD-953584.1	75,92	8,67	64,59	3,37	83,74	4,97	83,52	8,34
AD-953592.1	74,32	6,15	83,15	3,03	91,25	3,66	87,69	2,83
AD-953600.1	66,63	5,56	72,19	4,32	82,18	7,79	88,40	8,30
AD-953608.1	39,95	1,44	37,97	2,56	50,35	1,45	59,10	4,86
AD-953616.1	55,54	6,07	58,76	3,89	66,92	2,95	82,14	3,85
AD-953624.1	59,50	6,03	65,30	8,40	84,89	4,79	99,56	8,34
AD-953631.1	58,38	5,72	65,35	6,45	51,38	25,23	91,21	10,80
AD-953639.1	61,64	3,35	66,52	8,42	79,18	19,97	93,20	7,44
AD-953647.1	85,61	6,31	88,65	3,05	106,42	7,45	99,83	6,89
AD-953655.1	104,92	13,38	100,12	4,72	115,45	11,59	102,49	2,83
AD-953663.1	82,13	6,07	81,32	3,82	91,83	1,33	92,32	8,82
AD-953671.1	100,07	15,43	99,10	7,82	107,01	9,34	105,01	12,00
AD-953585.1	68,95	9,55	61,23	3,65	74,87	7,80	81,74	7,20

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-953593.1	85,35	3,46	97,48	1,55	100,73	13,93	93,10	10,76
AD-953601.1	77,13	7,42	84,97	5,15	89,10	4,71	91,41	9,31
AD-953609.1	46,34	3,08	47,10	5,91	51,32	1,83	64,58	5,59
AD-953617.1	77,35	6,64	86,08	6,66	94,95	9,83	93,88	7,96
AD-953625.1	74,64	7,17	81,66	5,25	78,02	9,39	95,15	7,25
AD-953632.1	77,51	7,12	89,57	9,14	90,60	3,10	98,16	23,71
AD-953640.1	83,31	3,82	89,18	7,83	102,72	9,30	96,01	7,82
AD-953648.1	57,67	1,63	65,09	6,24	76,89	8,29	87,91	7,83
AD-953656.1	99,23	7,82	93,97	6,04	105,33	7,69	114,77	15,98
AD-953664.1	98,54	7,70	99,52	1,09	104,78	10,71	92,95	5,76
AD-953672.1	100,25	12,34	88,22	6,82	96,10	5,13	113,16	16,49
AD-953586.1	55,47	7,17	51,83	2,45	70,27	6,04	85,64	11,03
AD-953594.1	85,85	15,81	87,47	4,38	98,58	6,57	101,50	8,72
AD-953602.1	41,93	3,04	47,45	5,33	58,52	8,83	74,66	7,74
AD-953610.1	38,40	3,08	43,49	5,30	53,06	6,83	69,18	8,59
AD-953618.1	53,81	1,55	55,94	4,80	76,25	4,38	84,62	4,50
AD-953626.1	132,27	15,59	123,27	12,89	120,22	12,84	107,76	14,81
AD-953633.1	98,35	3,09	111,46	12,11	109,58	14,76	107,71	14,87
AD-953641.1	75,61	6,32	86,93	8,49	86,57	8,36	89,55	3,27
AD-953649.1	92,18	8,31	97,93	5,62	97,81	4,37	94,25	5,70
AD-953657.1	69,99	10,60	85,39	4,71	101,53	6,78	112,01	13,76
AD-953665.1	97,57	5,24	87,23	8,45	107,27	13,55	95,34	7,96
AD-953673.1	92,01	9,92	94,45	18,78	111,78	7,01	100,86	12,99
AD-953587.1	68,70	6,66	61,13	3,55	74,72	0,99	75,52	5,19
AD-953595.1	55,25	2,40	59,95	10,47	73,01	14,85	83,12	6,44
AD-953603.1	41,36	4,30	45,84	6,02	50,82	4,36	72,34	5,27

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-953611.1	30,59	6,97	42,23	5,89	49,55	3,33	58,05	4,27
AD-953619.1	85,04	6,60	84,15	2,66	92,49	6,64	105,62	13,92
AD-953627.1	122,45	6,77	121,67	8,15	115,37	10,37	101,98	3,81
AD-953634.1	94,74	5,02	98,17	2,46	94,99	4,68	103,34	14,41
AD-953642.1	97,38	4,57	101,48	3,54	102,35	5,46	108,12	7,59
AD-953650.1	87,24	8,42	92,14	4,81	86,84	5,30	109,74	5,84
AD-953658.1	84,73	6,08	89,05	8,27	97,51	11,09	98,79	13,15
AD-953666.1	85,26	5,11	89,22	12,04	102,53	5,36	100,98	5,34
AD-953674.1	77,69	11,54	89,93	11,06	111,28	16,28	121,78	24,22
AD-953588.1	61,12	3,42	52,22	3,21	74,78	6,36	81,13	3,04
AD-953596.1	62,94	11,35	68,95	5,19	67,32	6,16	99,40	12,55
AD-953604.1	55,03	9,69	61,31	6,72	73,83	5,30	98,96	6,64
AD-953612.1	43,94	3,27	48,39	4,57	52,67	1,79	58,41	6,63
AD-953620.1	91,36	14,02	94,64	8,89	105,50	7,50	99,73	10,63
AD-953628.1	109,80	6,56	130,58	21,51	110,07	9,27	102,73	8,48
AD-953635.1	65,33	12,81	71,01	5,41	78,77	14,06	102,21	16,98
AD-953643.1	113,32	10,85	114,70	7,78	113,65	1,32	119,32	13,91
AD-953651.1	92,51	8,51	102,42	11,22	96,93	2,88	101,02	13,41
AD-953659.1	110,37	6,31	110,02	7,07	114,25	8,01	102,65	2,34
AD-953667.1	80,72	6,03	82,89	4,05	98,54	5,69	102,25	17,23
AD-953675.1	92,90	16,65	83,78	11,99	105,12	8,40	117,15	13,27
AD-953589.1	36,03	3,99	37,09	3,93	47,90	8,18	65,62	8,58
AD-953597.1	84,76	6,85	83,08	5,17	70,66	15,70	90,06	9,84
AD-953605.1	31,15	1,73	36,82	5,10	41,77	3,33	62,59	7,87
AD-953613.1	40,91	2,79	50,41	8,12	57,95	6,23	82,40	11,89
AD-953621.1	95,71	7,99	107,50	8,86	105,83	6,97	103,24	10,64

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-953629.1	94,99	2,17	99,81	5,71	104,87	13,34	106,22	15,58
AD-953636.1	34,50	2,03	44,33	6,24	53,82	3,03	69,97	4,61
AD-953644.1	75,18	2,13	84,50	4,58	93,01	4,04	102,93	8,86
AD-953652.1	102,12	6,62	108,95	3,92	102,50	14,43	102,09	6,83
AD-953660.1	100,98	4,32	105,70	9,85	103,96	9,02	105,07	15,10
AD-953676.1	97,29	12,62	90,38	6,80	104,26	13,38	113,36	14,80
AD-953590.1	40,56	6,67	37,30	8,25	60,77	5,55	64,45	11,54
AD-953598.1	47,12	5,20	48,93	3,87	66,94	9,54	75,49	4,38
AD-953606.1	38,33	3,00	43,30	2,46	53,37	4,82	71,51	5,85
AD-953614.1	45,05	3,95	52,34	5,39	65,63	4,84	86,96	7,13
AD-953622.1	84,86	8,26	87,00	6,92	93,95	6,81	91,20	5,59
AD-953637.1	32,84	1,10	42,70	7,04	56,90	8,71	95,38	19,98
AD-953645.1	47,64	4,52	53,70	5,27	69,42	3,59	92,71	7,28
AD-953653.1	105,41	8,04	111,93	16,66	102,13	12,99	106,61	10,07
AD-953661.1	49,36	2,09	53,43	5,21	67,92	12,66	101,20	13,79
AD-953677.1	45,65	3,56	42,77	4,59	57,33	10,35	77,95	5,43
AD-953685.1	48,42	10,41	46,82	4,11	63,78	7,35	86,60	11,82
AD-953693.1	93,50	6,26	89,55	14,61	95,96	25,61	98,07	8,42
AD-953701.1	100,99	25,01	90,05	6,66	106,35	9,81	99,41	4,05
AD-953709.1	111,06	20,00	99,36	11,71	107,61	8,85	111,13	31,48
AD-953717.1	87,09	9,97	72,85	12,95	90,34	12,98	102,74	8,46
AD-953724.1	61,62	2,67	59,42	7,22	72,38	6,31	97,59	8,53
AD-953732.1	36,91	3,27	36,45	2,72	49,11	4,45	75,61	9,88
AD-953740.1	57,47	6,77	55,67	9,18	78,54	4,76	94,03	7,16
AD-953748.1	41,94	4,36	34,60	5,45	53,28	4,89	75,42	7,20
AD-953756.1	26,38	1,58	25,66	2,26	31,90	4,42	52,80	4,10



Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-953678.1	39,42	4,37	42,44	2,89	54,37	4,54	70,49	8,50
AD-953686.1	47,73	4,51	49,18	7,58	63,76	10,38	78,32	18,31
AD-953694.1	78,72	6,97	85,82	12,25	97,80	10,27	111,29	11,78
AD-953702.1	101,14	10,57	101,53	10,33	117,42	7,40	105,83	11,09
AD-953710.1	107,38	6,85	107,87	8,46	112,98	6,08	115,03	19,01
AD-953718.1	105,19	12,03	102,57	14,87	108,64	7,61	104,65	7,29
AD-953733.1	54,90	6,22	63,24	10,51	70,74	5,85	103,23	2,58
AD-953741.1	53,57	4,65	56,02	4,29	81,67	10,58	101,25	13,78
AD-953749.1	82,34	4,62	81,11	7,23	94,63	7,27	100,71	11,80
AD-953757.1	31,43	1,99	38,04	2,38	42,02	8,56	63,01	7,88
AD-953679.1	68,32	7,90	73,96	3,66	75,85	6,87	82,08	5,08
AD-953687.1	54,92	7,52	54,63	7,06	65,52	8,91	83,85	14,01
AD-953695.1	101,51	14,48	95,01	6,55	104,09	7,93	105,23	12,85
AD-953703.1	85,19	6,51	80,28	4,95	92,69	3,83	103,61	10,67
AD-953711.1	112,96	8,24	109,11	7,12	120,35	12,16	106,85	15,15
AD-953719.1	114,81	12,49	119,99	7,03	113,69	8,85	119,23	9,37
AD-953726.1	35,11	2,22	31,46	15,34	57,67	6,30	69,34	8,95
AD-953734.1	65,77	6,38	69,99	3,84	81,13	3,99	106,57	11,42
AD-953742.1	58,72	7,50	61,53	6,18	80,00	3,55	119,74	27,68
AD-953750.1	49,32	3,17	51,48	4,12	68,72	6,03	100,69	9,29
AD-953758.1	44,88	3,61	44,90	4,85	63,24	5,71	84,39	11,25
AD-953680.1	74,90	10,00	75,77	8,06	83,61	5,45	86,00	5,23
AD-953688.1	81,42	6,03	82,20	12,97	92,96	14,02	95,86	15,69
AD-953696.1	72,19	7,93	67,92	6,92	94,23	6,09	104,55	13,60
AD-953704.1	61,45	5,62	57,14	12,13	83,24	6,56	95,70	13,67
AD-953712.1	91,32	22,75	93,92	23,35	103,07	5,72	115,58	24,96

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-953720.1	49,31	2,84	54,74	6,31	73,48	3,04	104,52	14,03
AD-953727.1	45,24	3,13	49,26	0,69	71,27	8,02	99,78	13,10
AD-953735.1	31,95	3,33	40,15	0,28	57,09	5,22	67,75	11,15
AD-953743.1	78,37	2,03	85,25	4,14	108,96	9,61	117,13	18,52
AD-953751.1	69,59	6,18	79,91	15,30	91,65	8,73	111,31	15,81
AD-953759.1	32,77	2,20	36,29	3,15	46,58	3,68	63,10	0,91
AD-953681.1	63,72	8,96	62,53	10,90	69,20	7,75	73,85	14,26
AD-953689.1	84,37	9,37	89,59	8,90	87,64	6,11	94,10	8,40
AD-953697.1	68,67	6,28	70,47	3,84	93,16	11,56	87,50	27,30
AD-953705.1	76,26	9,26	82,71	9,78	101,83	5,76	113,88	25,71
AD-953713.1	72,81	6,33	122,98	18,47	121,70	6,11	126,85	17,30
AD-953721.1	60,09	9,07	61,94	6,28	83,99	7,06	113,53	27,30
AD-953728.1	95,99	7,09	108,81	4,05	105,69	2,61	114,43	15,15
AD-953736.1	43,65	2,02	52,40	3,01	64,42	5,17	107,14	11,36
AD-953744.1	34,38	1,85	38,20	1,43	52,26	2,92	87,44	11,10
AD-953752.1	39,11	3,78	42,14	3,86	55,97	4,34	65,34	13,30
AD-953760.1	39,56	5,60	48,26	1,06	57,17	2,95	69,88	14,70
AD-953682.1	72,92	6,13	77,05	5,65	64,24	10,41	68,65	12,16
AD-953690.1	56,69	5,84	63,32	3,95	69,67	3,82	87,15	7,13
AD-953698.1	84,41	5,61	93,42	7,30	100,01	7,77	108,17	23,60
AD-953706.1	79,57	29,33	101,33	7,52	109,13	5,67	95,20	13,29
AD-953714.1	111,33	25,98	125,62	15,31	121,04	5,09	121,24	16,17
AD-953722.1	93,22	15,35	99,91	7,15	108,30	8,00	119,11	13,70
AD-953729.1	42,66	6,10	48,25	6,35	69,79	3,86	81,80	40,67
AD-953737.1	86,74	4,91	92,04	8,22	106,08	8,22	112,46	14,11
AD-953745.1	45,37	6,06	51,60	3,18	72,29	6,94	101,78	13,92

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-953753.1	43,19	1,55	48,00	4,80	52,93	1,12	68,38	8,85
AD-953761.1	39,17	3,62	48,79	4,14	67,01	4,98	107,76	31,81
AD-953683.1	54,19	11,40	55,49	9,00	47,23	9,63	50,48	20,26
AD-953691.1	51,35	3,73	52,28	5,39	56,24	0,80	75,71	12,94
AD-953699.1	64,00	6,71	70,30	2,19	77,97	8,78	76,70	4,51
AD-953707.1	82,64	4,93	99,12	4,80	93,51	14,02	103,34	13,49
AD-953715.1	67,17	5,00	74,93	8,83	89,71	4,29	107,26	12,67
AD-953723.1	53,25	5,37	57,01	4,45	60,65	5,16	72,75	16,34
AD-953730.1	41,03	3,52	48,59	3,57	57,66	2,68	85,34	8,56
AD-953738.1	88,72	13,13	100,11	3,39	112,47	11,06	111,34	12,58
AD-953746.1	40,09	4,99	42,65	2,74	56,37	4,56	80,77	15,66
AD-953754.1	56,31	8,93	60,39	6,69	74,84	4,85	88,46	30,20
AD-953762.1	32,45	1,33	39,24	2,29	45,27	4,18	63,80	2,81
AD-953684.1	33,34	3,17	33,75	3,02	36,55	4,48	65,44	4,73
AD-953692.1	36,65	6,50	37,31	4,94	43,81	6,87	49,97	13,15
AD-953700.1	58,41	8,15	79,31	15,47	81,12	8,60	75,62	22,12
AD-953708.1	88,19	10,97	104,34	10,02	89,15	12,84	95,41	18,93
AD-953716.1	65,20	4,34	69,54	15,10	84,30	10,53	98,17	23,29
AD-953731.1	41,68	2,39	46,72	5,76	55,67	1,61	78,17	10,58
AD-953739.1	67,29	5,08	75,80	4,41	84,19	5,33	85,46	21,86
AD-953747.1	39,12	1,33	48,43	3,51	71,76	8,07	84,11	5,65
AD-953755.1	34,37	1,72	43,66	1,92	40,70	4,34	56,45	12,42

Таблица 10. Скрининг однократных НТТ доз в клетках ВЕ(2)С

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-953857.1	16,05	2,43	18,37	6,33	37,83	3,99	61,37	32,24
AD-953865.1	21,46	1,84	21,52	2,08	41,90	6,47	66,45	9,60
AD-953873.1	47,68	1,44	41,42	6,98	66,65	7,70	107,00	4,95
AD-953881.1	57,77	5,42	61,52	12,28	71,46	8,69	93,49	10,37
AD-953889.1	21,18	1,43	21,45	3,67	36,96	5,59	49,35	5,80
AD-953897.1	26,52	2,95	25,80	4,38	44,35	0,36	62,96	9,00
AD-953904.1	15,29	2,08	14,33	1,46	27,94	3,94	38,13	10,23
AD-953912.1	20,77	1,06	17,31	1,44	32,90	3,56	42,66	3,78
AD-953920.1	29,21	5,44	23,86	2,65	41,37	5,53	60,07	6,41
AD-953928.1	26,06	5,15	23,19	2,25	45,61	1,04	59,95	10,49
AD-953936.1	20,24	1,03	18,53	1,67	38,84	3,09	49,16	2,52
AD-953858.1	15,45	1,79	15,12	3,49	29,10	5,63	44,55	6,67
AD-953866.1	22,40	0,79	19,07	1,56	33,29	1,60	61,67	5,23
AD-953874.1	22,91	3,18	21,92	2,47	32,57	1,93	55,52	7,14
AD-953882.1	23,56	2,92	25,69	4,05	42,19	5,80	73,33	9,11
AD-953890.1	22,71	1,67	24,89	2,42	37,31	6,20	49,23	5,16
AD-953898.1	24,80	0,30	22,21	2,80	35,18	2,80	43,93	4,68
AD-953905.1	26,85	2,44	24,82	2,69	42,91	5,14	72,01	10,43
AD-953913.1	25,90	1,86	25,28	1,84	43,55	7,23	69,03	11,98
AD-953921.1	22,21	1,76	19,64	1,53	34,67	3,91	54,24	8,28
AD-953929.1	36,47	5,87	36,02	2,85	61,06	2,86	83,91	22,13
AD-953937.1	16,73	0,96	19,44	3,72	31,00	4,55	34,78	4,00
AD-953859.1	16,27	1,03	16,96	0,82	30,38	3,42	53,51	10,75
AD-953867.1	22,01	3,84	21,97	2,10	35,05	3,59	57,11	1,53
AD-953875.1	24,36	1,23	26,15	2,97	38,19	2,22	74,02	8,43

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-953883.1	24,73	1,85	21,07	1,38	30,54	4,74	46,61	7,10
AD-953891.1	24,26	0,86	24,22	4,04	38,49	5,50	47,81	7,76
AD-953899.1	24,59	2,33	20,26	2,51	31,05	4,32	41,14	13,31
AD-953906.1	22,78	1,44	20,10	7,25	46,92	2,16	75,40	9,82
AD-953914.1	28,46	1,16	29,74	4,80	64,66	8,34	96,65	11,03
AD-953922.1	19,19	1,32	19,92	3,18	29,66	1,82	34,86	3,55
AD-953930.1	21,85	5,90	21,01	0,82	43,94	3,67	62,33	7,01
AD-953938.1	63,20	5,78	66,64	7,02	79,51	8,87	80,39	3,46
AD-953860.1	19,05	4,26	18,65	0,79	33,32	5,75	48,63	5,08
AD-953868.1	19,63	3,05	18,41	0,48	32,04	2,63	45,92	4,72
AD-953876.1	33,16	2,94	31,85	1,36	66,49	7,48	102,46	4,40
AD-953884.1	14,13	2,63	16,42	2,11	29,70	2,63	38,29	1,64
AD-953892.1	27,64	2,38	25,56	1,96	47,71	9,73	73,34	17,01
AD-953900.1	17,05	0,96	18,87	1,40	32,04	4,65	42,31	8,16
AD-953907.1	26,95	3,88	22,93	2,59	39,97	8,06	71,61	4,01
AD-953915.1	30,95	4,60	28,16	5,40	46,16	10,23	71,46	7,54
AD-953923.1	21,89	2,66	17,20	1,12	27,43	1,64	40,87	3,85
AD-953931.1	27,06	2,01	27,01	2,05	42,09	4,90	63,01	3,94
AD-953939.1	77,68	4,69	76,66	10,80	88,25	6,19	94,95	4,51
AD-953861.1	20,65	1,55	18,60	2,50	29,63	3,05	40,90	5,14
AD-953869.1	21,08	2,86	21,03	2,28	33,09	2,30	55,70	4,88
AD-953877.1	31,47	1,50	32,22	0,31	60,90	5,92	88,72	15,86
AD-953885.1	22,81	2,02	22,11	1,91	33,11	1,36	54,46	6,06
AD-953893.1	25,43	3,20	26,90	1,72	35,40	3,43	58,81	5,74
AD-953901.1	23,55	2,39	22,74	2,14	30,83	2,19	46,56	6,45
AD-953908.1	28,14	3,66	24,79	4,32	49,98	6,67	74,89	11,28

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-953916.1	20,50	1,45	20,84	3,59	32,80	3,07	55,53	5,20
AD-953924.1	20,30	2,89	19,94	2,37	31,99	1,48	53,87	2,32
AD-953932.1	22,26	4,04	22,14	1,06	37,97	1,68	64,51	5,33
AD-953940.1	78,14	8,15	84,67	10,84	91,71	2,98	95,60	7,68
AD-953862.1	22,74	1,44	21,07	0,21	32,76	4,07	51,54	3,32
AD-953870.1	20,18	2,42	19,12	1,30	30,42	3,19	40,34	7,91
AD-953878.1	33,07	2,38	31,34	3,70	53,01	3,47	88,88	9,26
AD-953886.1	17,86	1,46	19,86	1,08	31,56	1,68	55,48	5,88
AD-953894.1	27,61	2,51	28,83	1,74	56,14	0,45	82,15	15,86
AD-953902.1	18,50	2,11	19,26	1,83	28,69	1,66	37,61	5,71
AD-953909.1	26,17	1,74	28,69	2,80	48,35	4,44	68,14	4,57
AD-953917.1	26,83	2,16	27,61	2,62	36,73	1,02	70,07	10,65
AD-953925.1	46,16	7,34	44,27	1,82	71,56	4,90	107,36	4,41
AD-953933.1	18,24	2,49	20,81	2,28	31,13	1,91	52,83	9,20
AD-953941.1	59,99	7,78	52,78	7,30	82,81	6,48	110,20	9,13
AD-953863.1	32,05	2,19	28,11	1,01	34,98	0,73	50,43	7,83
AD-953871.1	28,02	2,21	28,90	2,25	34,68	3,48	46,87	5,69
AD-953879.1	23,07	2,42	25,80	2,96	36,76	3,23	59,20	7,03
AD-953887.1	18,24	1,05	20,75	1,99	28,07	2,87	41,77	7,81
AD-953895.1	20,39	2,35	22,41	3,55	26,86	3,42	43,97	4,42
AD-953903.1	15,66	2,01	19,65	2,14	29,56	1,93	39,81	7,11
AD-953910.1	23,32	4,24	23,75	2,89	37,97	3,81	62,99	3,58
AD-953918.1	31,96	4,06	32,74	2,53	45,30	1,60	79,21	8,97
AD-953926.1	21,45	0,48	24,19	2,05	40,34	5,85	72,83	12,05
AD-953934.1	23,64	1,04	25,29	0,71	38,99	2,17	67,06	7,90
AD-953864.1	26,24	3,28	22,71	2,58	38,72	3,45	52,72	12,31

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-953872.1	25,36	5,20	25,00	2,09	37,92	4,88	45,09	6,85
AD-953880.1	21,96	1,35	23,44	2,50	37,41	4,29	49,37	9,72
AD-953888.1	26,33	2,91	24,11	1,45	40,29	3,43	55,22	10,38
AD-953896.1	21,04	0,64	22,26	2,38	36,44	4,77	56,58	9,76
AD-953911.1	22,96	1,06	24,03	2,14	37,86	2,21	66,71	11,29
AD-953919.1	62,76	5,76	56,02	5,60	76,99	2,81	99,08	13,73
AD-953927.1	25,86	2,58	23,39	2,44	31,73	2,85	46,22	9,20
AD-953935.1	16,38	1,42	17,59	1,08	29,00	3,19	53,23	4,33
AD-953763.1	33,44	10,21	31,06	6,57	43,69	4,70	48,31	5,99
AD-953771.1	42,75	6,50	41,28	9,16	75,61	9,00	92,60	10,47
AD-953779.1	27,92	5,35	31,67	9,74	37,29	4,50	57,23	5,65
AD-953787.1	32,95	4,58	35,35	8,17	41,84	4,58	59,06	4,46
AD-953795.1	34,28	2,28	41,91	3,73	53,55	5,26	85,25	1,65
AD-953803.1	61,61	10,04	46,74	4,05	83,38	4,24	110,46	5,45
AD-953810.1	32,03	4,20	30,31	3,53	46,84	8,35	52,79	9,88
AD-953818.1	35,62	7,77	39,33	3,83	64,80	4,51	83,71	8,90
AD-953834.1	38,17	10,19	39,24	9,05	69,47	5,13	84,84	12,05
AD-953842.1	48,14	5,74	42,18	11,18	64,07	8,26	83,21	9,99
AD-953764.1	35,95	3,92	32,36	4,78	52,82	1,31	84,76	7,49
AD-953772.1	34,22	7,68	38,93	10,45	43,52	4,44	68,49	4,03
AD-953780.1	30,99	9,57	31,93	10,20	39,08	2,92	60,57	5,48
AD-953788.1	38,27	4,23	37,18	5,59	47,91	5,42	76,84	1,80
AD-953796.1	42,51	6,58	44,21	4,90	67,01	5,42	102,06	6,64
AD-953804.1	37,65	5,98	34,34	7,25	41,18	3,27	67,16	2,81
AD-953811.1	35,49	4,59	33,88	3,83	69,90	4,22	92,57	4,77
AD-953819.1	72,71	8,61	64,21	4,15	84,79	6,50	115,08	3,54

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-953827.1	54,49	6,72	47,64	2,73	68,71	6,19	102,52	4,97
AD-953835.1	50,86	9,70	45,75	3,45	70,68	2,02	109,76	6,91
AD-953843.1	40,24	13,59	34,25	4,72	42,61	4,27	72,86	11,78
AD-953851.1	28,35	1,65	29,66	1,70	38,15	2,59	52,40	6,40
AD-953765.1	28,75	5,69	26,86	10,34	41,08	2,80	59,02	5,49
AD-953773.1	47,21	11,49	44,85	8,81	49,28	4,61	75,12	5,20
AD-953781.1	36,10	8,50	36,11	10,46	52,43	3,14	88,89	6,54
AD-953789.1	33,84	5,38	30,41	2,64	41,12	5,33	61,12	4,22
AD-953797.1	50,45	9,38	48,61	3,65	74,12	3,88	107,92	12,56
AD-953805.1	38,52	4,74	35,18	3,86	48,85	6,72	74,95	4,48
AD-953812.1	50,94	4,43	47,30	4,06	44,30	3,90	65,73	4,56
AD-953828.1	41,55	3,96	36,91	1,60	48,35	3,41	84,09	2,25
AD-953836.1	77,62	9,75	74,18	18,66	102,18	6,41	126,56	2,57
AD-953852.1	36,55	1,38	38,33	2,34	49,12	9,28	76,84	7,57
AD-953766.1	26,95	4,97	26,63	9,68	34,64	4,42	55,02	6,92
AD-953774.1	31,82	8,79	29,89	6,65	47,56	6,79	76,30	11,63
AD-953782.1	33,99	4,66	33,27	1,66	58,33	2,52	88,13	2,99
AD-953790.1	35,99	9,97	36,56	5,57	52,53	6,12	76,07	5,88
AD-953798.1	31,59	5,99	30,43	2,92	48,48	9,26	58,30	7,98
AD-953806.1	29,95	2,89	29,95	3,45	47,19	0,64	72,89	3,91
AD-953813.1	35,04	6,15	31,69	2,55	37,67	2,51	55,37	5,38
AD-953821.1	30,63	2,16	27,43	2,03	35,15	2,54	51,11	4,67
AD-953829.1	68,42	15,84	60,97	8,15	84,94	2,74	110,99	4,30
AD-953837.1	36,88	3,79	32,34	0,88	41,99	3,69	79,41	5,74
AD-953845.1	49,96	25,03	37,73	5,40	51,07	4,49	71,53	4,38
AD-953853.1	17,30	1,56	22,03	4,16	37,46	4,85	62,29	9,25



Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-953767.1	24,93	5,50	28,42	10,66	40,33	3,22	69,76	2,61
AD-953775.1	45,40	10,62	36,34	9,82	73,68	7,21	102,63	7,31
AD-953783.1	29,99	12,53	29,51	4,63	49,16	6,13	80,74	6,86
AD-953791.1	30,97	8,17	29,31	7,02	46,06	7,18	74,93	6,54
AD-953799.1	32,72	4,42	31,33	1,95	54,01	3,60	86,02	6,50
AD-953807.1	37,52	7,06	37,17	3,09	55,11	2,71	82,01	4,66
AD-953822.1	33,78	5,99	30,78	3,36	46,16	8,11	69,15	2,45
AD-953830.1	34,73	3,76	31,58	2,53	41,37	0,94	66,10	6,80
AD-953838.1	33,55	9,39	34,52	2,10	49,15	2,33	86,79	3,75
AD-953846.1	33,45	7,53	33,66	5,78	50,46	4,49	78,12	13,11
AD-953854.1	23,08	2,75	19,69	3,46	27,90	1,19	48,41	6,99
AD-953768.1	26,98	4,47	27,38	10,87	33,82	3,92	45,54	4,57
AD-953776.1	39,69	16,74	31,10	7,28	54,45	2,97	90,09	8,42
AD-953784.1	29,34	10,82	24,02	5,30	40,23	2,64	61,39	5,18
AD-953792.1	31,76	9,30	29,07	4,26	37,11	3,03	56,21	8,23
AD-953800.1	29,00	3,03	28,36	1,20	35,08	3,37	55,13	4,63
AD-953808.1	31,85	5,96	28,41	1,27	40,18	3,14	60,87	3,28
AD-953815.1	35,68	6,34	33,39	1,73	56,62	1,49	89,20	2,68
AD-953823.1	47,61	8,60	43,41	7,31	76,73	6,34	105,86	12,49
AD-953831.1	33,88	4,75	29,70	2,85	51,07	2,83	87,65	1,33
AD-953839.1	36,98	6,09	30,68	4,56	43,56	4,04	73,41	4,37
AD-953847.1	36,41	2,21	28,52	3,20	37,39	4,16	50,12	2,49
AD-953855.1	17,03	0,92	20,33	2,28	31,95	1,93	50,61	5,00
AD-953769.1	20,41	6,91	19,71	9,17	31,58	2,32	36,59	3,40
AD-953777.1	27,72	11,77	25,22	7,75	41,72	3,97	70,38	3,27
AD-953785.1	30,05	8,76	25,46	3,08	47,74	2,90	81,22	2,03

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-953793.1	32,70	14,69	26,09	4,10	45,08	5,84	70,67	4,24
AD-953801.1	38,99	5,29	35,13	6,56	41,40	2,07	60,29	1,63
AD-953809.1	28,15	2,21	26,23	3,63	40,42	2,30	54,00	6,94
AD-953816.1	28,53	4,61	25,41	3,81	36,82	2,32	54,76	2,99
AD-953824.1	30,25	1,84	30,25	1,56	58,47	3,40	80,60	4,45
AD-953832.1	43,14	6,36	40,76	5,26	72,55	2,64	92,56	7,75
AD-953840.1	30,53	5,72	28,62	1,53	40,53	1,46	67,24	4,83
AD-953848.1	24,84	5,73	25,53	2,19	28,59	3,67	43,01	1,45
AD-953856.1	24,53	4,30	32,92	13,93	40,47	4,05	64,17	6,57
AD-953770.1	24,22	4,79	24,71	11,20	33,60	2,40	49,01	2,65
AD-953778.1	25,28	9,47	20,21	6,37	33,84	2,50	48,13	5,65
AD-953786.1	26,47	9,22	22,25	7,17	40,55	4,25	62,15	3,45
AD-953794.1	36,49	20,58	28,21	9,14	45,54	5,69	67,37	2,13
AD-953802.1	35,57	5,56	25,34	4,52	42,55	3,28	64,50	4,55
AD-953817.1	32,24	3,60	26,88	7,17	39,15	4,10	62,75	8,52
AD-953825.1	38,84	3,96	35,19	5,34	42,76	5,17	52,16	11,63
AD-953833.1	25,14	4,13	26,42	6,33	38,39	5,09	50,29	8,28
AD-953841.1	29,86	1,31	31,23	3,65	53,57	9,16	66,57	2,48
AD-953849.1	22,59	4,11	22,30	7,94	27,51	5,06	37,40	3,16

Таблица 13. Скрининг однократных НТТ доз в клетках BE(2)C

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-953943.1	25,28	8,03	29,30	6,44	32,57	12,47	46,70	13,54

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-953944.1	41,24	7,70	40,89	7,91	59,91	20,20	85,25	18,83
AD-953945.1	33,55	5,45	42,11	3,45	70,29	23,77	73,31	19,65
AD-953946.1	52,10	8,38	60,45	8,41	81,46	14,40	91,79	18,06
AD-953947.1	71,37	9,54	78,72	8,60	106,79	23,62	87,11	18,93
AD-953948.1	28,84	2,55	32,11	3,84	51,95	11,17	66,84	15,72
AD-953949.1	27,80	2,41	28,29	0,53	48,44	9,11	57,01	13,39
AD-953950.1	19,18	1,56	22,28	2,23	41,90	4,85	50,60	10,20
AD-953951.1	35,52	3,47	40,06	2,38	59,55	8,65	63,30	13,81
AD-953952.1	40,78	3,62	47,38	6,25	73,82	14,74	83,70	15,18
AD-953953.1	35,33	4,75	40,88	5,35	54,48	11,58	76,41	16,22
AD-953954.1	80,48	13,33	94,11	5,00	114,77	17,14	112,09	13,16
AD-953955.1	61,44	7,57	67,95	5,96	100,83	16,48	112,12	11,33
AD-953956.1	52,28	1,18	53,04	4,66	84,55	6,04	103,05	13,02
AD-953957.1	27,47	4,33	32,42	1,80	60,62	14,19	82,35	11,15
AD-953958.1	42,36	8,94	52,33	5,08	101,09	14,02	74,85	14,06
AD-953959.1	75,40	11,80	89,04	9,94	94,52	26,23	91,62	23,89
AD-953960.1	49,59	6,40	47,82	6,33	75,30	5,89	101,99	14,34
AD-953961.1	43,00	5,18	47,78	8,88	70,77	3,43	80,17	9,16
AD-953962.1	41,41	6,11	46,17	2,48	70,52	9,03	87,06	47,29
AD-953963.1	61,88	13,44	69,79	8,45	126,67	29,69	119,20	18,58
AD-953964.1	49,04	4,98	43,29	2,06	73,17	16,11	95,22	10,94
AD-953965.1	79,15	12,41	79,79	6,49	112,95	26,48	106,87	9,13
AD-953966.1	39,29	4,71	46,51	3,06	93,79	10,89	78,31	9,71
AD-953967.1	102,74	15,60	102,27	8,94	113,11	28,49	123,76	9,66
AD-953968.1	56,27	5,92	58,12	6,20	88,92	11,11	104,25	16,19
AD-953969.1	49,05	7,61	48,14	4,34	78,67	13,96	100,12	9,43

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-953970.1	73,15	6,87	77,89	3,81	114,55	15,98	122,14	27,56
AD-953971.1	92,44	12,13	108,14	6,62	141,31	17,87	125,68	17,13
AD-953972.1	43,95	9,17	46,62	3,59	75,63	8,78	79,19	9,91
AD-953973.1	58,39	7,73	62,98	3,93	110,01	14,70	117,11	19,26
AD-953974.1	47,46	5,57	52,59	3,19	110,79	8,08	89,64	14,12
AD-953975.1	53,14	11,39	51,38	5,50	87,70	16,68	99,11	21,62
AD-953976.1	49,95	4,47	52,61	3,52	83,42	12,10	98,52	19,53
AD-953977.1	87,78	13,24	89,20	5,02	135,24	13,49	127,28	19,87
AD-953978.1	126,71	11,93	145,34	6,50	166,62	14,28	114,56	18,35
AD-953979.1	48,28	4,97	51,36	1,50	68,12	7,23	102,36	19,14
AD-953980.1	57,96	6,20	74,25	4,62	110,83	20,10	131,34	20,04
AD-953981.1	49,45	8,32	53,06	3,50	78,64	6,37	101,33	17,60
AD-953982.1	33,37	2,16	42,62	3,56	64,77	7,97	73,11	11,94
AD-953983.1	39,40	10,93	35,92	2,28	57,13	6,68	78,16	14,03
AD-953984.1	57,27	7,41	54,74	3,56	77,90	18,18	99,74	14,21
AD-953985.1	130,23	15,12	137,00	5,31	137,26	18,25	128,33	32,12
AD-953986.1	50,95	10,45	54,33	4,64	105,85	9,70	103,85	21,90
AD-953987.1	69,56	6,28	77,39	4,68	81,55	10,03	126,82	37,96
AD-953988.1	66,19	16,21	91,07	11,88	112,42	22,54	142,20	17,51
AD-953989.1	65,71	14,37	80,99	7,71	122,89	11,49	136,06	13,06
AD-953990.1	83,61	12,96	64,84	5,57	88,44	12,20	104,08	14,59
AD-953991.1	94,27	13,29	80,81	9,00	101,66	8,48	113,51	9,05
AD-953992.1	44,46	5,75	39,33	3,94	58,24	10,81	87,29	5,55
AD-953993.1	114,46	11,88	119,55	18,54	138,88	4,29	139,56	15,56
AD-953994.1	109,68	16,66	113,20	13,74	85,48	22,04	132,49	25,95
AD-953995.1	44,47	8,00	43,63	3,03	60,41	1,70	85,58	8,98

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-953996.1	55,33	4,94	65,39	5,34	90,87	10,20	128,94	17,18
AD-953997.1	54,33	4,23	54,39	5,44	91,96	7,82	107,48	13,93
AD-953998.1	89,94	12,50	77,20	9,55	83,97	14,41	99,62	24,71
AD-953999.1	85,41	13,43	77,50	8,43	77,70	8,48	110,99	13,64
AD-954000.1	120,60	19,15	112,70	6,22	85,64	27,09	120,51	15,78
AD-954001.1	94,88	10,89	96,63	6,17	118,17	11,83	127,17	24,97
AD-954002.1	51,53	4,49	49,17	3,34	66,31	8,86	112,46	28,45
AD-954003.1	123,28	14,54	118,10	13,16	157,56	23,31	135,59	15,72
AD-954004.1	75,28	8,21	98,59	21,80	125,64	7,09	140,25	21,72
AD-954005.1	102,97	31,98	113,10	12,44	159,34	23,27	129,47	16,72
AD-954006.1	97,35	19,09	94,31	15,52	71,85	14,67	92,08	15,42
AD-954007.1	49,86	4,43	47,55	2,82	70,97	11,19	94,69	14,77
AD-954008.1	51,41	7,18	41,24	1,97	57,95	4,19	89,30	14,74
AD-954009.1	89,01	12,41	84,78	3,63	107,09	5,23	97,41	9,85
AD-954010.1	49,84	6,28	41,44	1,50	54,91	3,86	103,82	11,64
AD-954011.1	105,29	12,79	90,10	11,94	153,30	16,20	120,57	21,63
AD-954012.1	90,03	8,01	87,39	8,23	140,07	15,18	132,56	20,06
AD-954013.1	34,92	5,03	36,29	5,46	62,17	6,83	77,52	8,18
AD-954014.1	81,22	23,88	86,33	11,49	67,65	13,37	90,11	8,95
AD-954015.1	70,36	13,12	60,63	5,52	66,58	5,12	90,80	13,51
AD-954016.1	44,53	7,30	38,81	1,70	56,12	6,21	98,73	12,81
AD-954017.1	97,19	12,84	81,90	6,70	106,75	9,38	88,14	13,94
AD-954018.1	72,64	8,33	65,38	3,02	84,16	6,84	72,28	35,23
AD-954019.1	67,29	8,93	61,61	1,61	97,42	23,69	110,48	16,04
AD-954020.1	63,68	8,73	63,56	6,39	110,81	15,91	125,91	24,47
AD-954021.1	100,05	21,36	92,98	5,12	127,14	10,83	116,82	15,90

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-954022.1	28,29	9,46	29,23	2,71	34,21	9,00	68,48	7,86
AD-954023.1	30,29	6,42	35,88	4,22	40,46	3,69	68,43	11,76
AD-954024.1	50,98	9,28	46,06	4,64	52,39	4,98	87,55	10,91
AD-954025.1	75,43	8,49	64,94	11,65	64,26	3,84	100,45	17,56
AD-954026.1	46,65	11,78	44,30	2,74	43,02	4,24	74,87	12,89
AD-954027.1	57,79	8,79	54,28	8,40	67,25	12,15	100,97	18,05
AD-954028.1	45,79	6,10	44,14	3,91	55,59	5,40	97,37	12,76
AD-954029.1	40,81	3,90	58,93	15,43	73,62	7,62	94,19	5,76
AD-954030.1	43,55	12,13	52,94	11,13	73,85	21,70	99,17	16,74
AD-954031.1	49,31	6,60	52,96	11,91	83,10	14,06	102,31	16,01
AD-954032.1	127,12	23,82	128,56	12,32	133,30	14,88	128,31	14,51
AD-954033.1	73,92	10,70	80,98	18,52	113,54	30,70	130,72	14,26
AD-954034.1	49,31	6,67	52,15	10,90	84,31	20,73	110,44	23,97
AD-954035.1	114,40	15,11	119,60	14,69	134,36	19,21	129,08	17,91
AD-954036.1	43,48	8,39	47,72	10,68	67,08	8,75	106,73	21,10
AD-954037.1	39,27	4,77	44,74	6,11	72,17	11,91	69,59	13,73
AD-954038.1	30,64	4,65	28,78	2,96	43,66	8,99	56,53	12,31
AD-954039.1	36,40	11,20	30,20	5,20	39,81	8,41	53,83	9,89
AD-954040.1	50,62	10,89	40,11	7,49	55,41	10,77	81,88	12,15
AD-954041.1	35,66	3,12	24,01	4,69	32,00	3,54	44,11	6,53
AD-954042.1	41,12	8,18	24,88	4,04	44,89	6,14	61,21	11,11
AD-954043.1	24,89	5,72	15,90	2,81	22,25	4,24	32,58	5,77
AD-954044.1	65,02	12,76	24,80	3,20	36,34	3,58	43,61	4,19
AD-954045.1	29,56	5,27	33,04	8,55	45,38	9,97	61,31	9,41
AD-954046.1	50,62	13,97	43,21	5,02	53,53	2,70	82,32	9,29
AD-954047.1	112,14	11,02	85,80	11,37	84,42	14,84	92,74	14,20

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-954048.1	45,07	4,29	39,26	5,31	61,14	4,62	76,48	11,06
AD-954049.1	74,41	7,46	54,16	4,25	73,62	7,71	86,63	15,31
AD-954050.1	43,19	7,71	34,41	3,69	54,34	6,87	64,75	6,48
AD-954051.1	40,81	4,58	27,32	4,69	35,97	4,35	48,62	5,79
AD-954052.1	57,53	7,53	34,95	2,91	45,72	15,91	55,47	8,35
AD-954053.1	91,59	24,57	86,71	28,24	112,72	17,38	95,41	11,00
AD-954054.1	97,79	27,39	72,68	9,74	92,74	9,94	97,46	7,00
AD-954055.1	97,83	2,74	87,42	9,52	101,94	20,54	98,18	20,94
AD-954056.1	37,01	8,47	36,02	5,25	59,20	5,18	67,31	5,75
AD-954057.1	72,64	27,91	60,87	7,90	92,38	4,23	97,42	11,31
AD-954058.1	40,42	5,48	31,51	4,21	50,10	5,34	64,00	5,40
AD-954059.1	110,34	24,77	79,75	10,33	90,93	11,33	93,25	8,24
AD-954060.1	105,41	10,82	68,12	9,92	67,92	19,45	77,29	9,57
AD-954061.1	48,19	12,83	45,41	7,18	82,81	16,32	89,79	11,76
AD-954062.1	112,79	28,14	117,81	19,59	130,07	14,97	114,35	9,21
AD-954063.1	69,36	6,09	65,94	8,67	103,63	13,94	103,38	7,59
AD-954065.1	55,37	13,42	43,03	5,34	73,02	12,77	86,97	3,99
AD-954066.1	49,73	13,11	39,91	5,94	75,64	13,85	91,95	7,81
AD-954067.1	87,82	13,15	64,69	7,46	98,59	18,86	93,71	14,09
AD-954068.1	40,19	6,13	33,47	4,27	53,53	6,72	63,74	6,42
AD-954069.1	48,15	13,31	52,79	11,46	73,81	8,41	91,06	10,26
AD-954070.1	65,48	11,48	75,23	15,82	115,87	3,64	102,39	5,57
AD-954071.1	123,38	32,06	81,03	11,89	110,37	8,08	103,39	10,42
AD-954072.1	35,49	5,00	36,19	5,15	61,74	7,13	61,94	5,11
AD-954073.1	85,49	23,02	67,03	5,33	111,70	10,83	105,50	19,88
AD-954074.1	124,78	23,26	90,09	14,54	129,47	9,93	111,03	8,56

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-954075.1	52,62	12,43	39,80	11,15	71,55	4,83	81,99	12,05
AD-954076.1	73,79	11,02	45,41	7,32	74,27	6,14	89,39	6,76
AD-954077.1	36,90	4,73	49,38	9,45	61,64	8,52	80,49	15,53
AD-954078.1	42,82	8,28	56,34	12,92	81,78	2,08	82,10	6,11
AD-954079.1	146,69	40,61	152,79	32,89	150,99	10,06	109,19	12,69
AD-954080.1	80,97	14,87	77,63	13,06	116,41	7,28	93,41	25,93
AD-954081.1	132,71	24,87	111,25	18,32	144,22	6,86	106,52	13,53
AD-954082.1	53,58	11,30	49,94	8,38	90,95	15,32	102,40	14,73
AD-954083.1	52,38	9,89	49,44	7,90	84,24	2,72	84,39	13,42
AD-954084.1	61,73	14,66	79,26	14,19	93,30	14,70	93,82	9,65
AD-954085.1	36,35	5,49	44,12	5,16	54,76	3,22	55,64	7,08
AD-954086.1	45,60	11,57	50,65	6,54	64,43	12,90	68,12	7,00
AD-954087.1	137,98	20,04	124,29	18,80	118,93	16,69	92,84	19,91
AD-954088.1	41,87	8,36	52,21	6,46	78,64	3,87	62,24	2,62
AD-954089.1	70,86	15,32	62,56	15,26	107,73	3,13	100,55	22,65
AD-954090.1	70,40	19,51	61,35	6,11	87,91	8,25	105,18	2,75
AD-954091.1	37,74	5,94	45,78	7,62	63,97	11,22	98,88	15,71
AD-954092.1	49,19	12,83	59,59	17,25	71,13	7,86	80,52	7,44
AD-954093.1	79,76	26,13	125,17	23,01	113,91	8,99	101,46	8,08
AD-954094.1	61,37	8,05	78,73	5,77	91,71	19,60	84,72	14,75
AD-954095.1	90,36	16,00	96,13	13,68	101,60	4,03	76,09	16,53
AD-954096.1	69,55	22,01	80,82	24,89	83,29	14,39	77,15	10,78
AD-954097.1	50,60	5,74	60,89	7,04	81,66	15,06	93,85	17,16
AD-954098.1	50,89	7,69	54,42	6,61	79,36	4,81	91,22	8,67
AD-954099.1	44,06	10,32	40,54	3,88	51,58	11,04	66,69	8,02
AD-954100.1	68,73	15,47	80,94	24,34	85,21	11,36	82,63	10,62



Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-954101.1	96,29	18,69	82,73	18,38	102,29	7,72	77,19	23,29
AD-954102.1	97,04	16,96	107,63	40,67	106,07	24,77	94,95	9,34
AD-954103.1	53,12	19,06	61,48	8,80	96,56	9,11	81,60	4,45
AD-954104.1	39,24	14,17	43,90	6,64	63,80	21,66	74,13	17,46
AD-954105.1	92,22	40,50	92,14	6,14	121,87	12,99	117,35	4,61
AD-954106.1	94,69	22,86	81,66	34,22	109,92	14,27	120,28	6,00
AD-954107.1	52,54	5,70	54,68	6,50	58,71	8,77	86,39	7,37
AD-954108.1	32,60	9,35	36,30	8,08	52,25	9,42	65,38	12,97
AD-954109.1	49,22	14,42	49,54	15,31	65,91	5,75	80,95	9,56
AD-954110.1	68,41	9,31	76,51	10,13	76,09	19,11	99,23	8,36
AD-954111.1	92,65	22,73	101,91	26,67	98,02	8,77	94,90	10,57
AD-954112.1	64,00	17,39	59,14	9,11	83,34	9,57	83,36	12,35
AD-954113.1	58,25	12,41	57,75	13,56	81,37	7,99	93,07	7,70
AD-954114.1	71,05	16,06	77,64	9,56	87,97	8,84	109,33	15,36
AD-954115.1	60,65	15,19	56,61	8,62	76,60	6,08	101,81	10,73
AD-954116.1	26,64	11,15	26,49	3,81	36,33	5,62	45,17	7,32
AD-954117.1	52,54	12,72	40,89	8,82	55,89	4,54	67,65	7,51
AD-954118.1	40,93	7,86	43,47	15,03	62,96	4,72	53,36	8,79
AD-954119.1	89,09	13,93	93,53	23,25	85,36	8,16	79,38	9,09
AD-954120.1	108,81	24,28	103,12	24,39	96,43	3,32	95,36	8,32
AD-954121.1	109,72	19,61	106,73	17,99	113,83	23,58	105,34	7,28
AD-954122.1	124,06	25,59	104,70	14,12	98,12	9,91	91,42	2,87

Таблица 16. Скрининг однократных НТТ доз в клетках ВЕ(2)С

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Дуплекс	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ
AD-954123.1	52,02	12,80	46,66	11,06	51,72	10,80	70,22	6,18
AD-954131.1	37,98	5,90	34,57	5,77	56,27	5,95	74,72	6,16
AD-954139.1	31,28	1,26	30,33	5,65	43,37	8,28	61,47	3,88
AD-954147.1	33,48	1,73	36,49	5,47	49,67	12,95	74,93	16,31
AD-954155.1	55,01	1,15	66,47	0,62	91,29	8,22	78,41	9,98
AD-954163.1	62,90	5,16	50,49	7,01	66,53	6,52	90,24	7,19
AD-954170.1	29,27	2,86	34,63	5,08	46,01	6,99	66,85	2,30
AD-954178.1	43,47	4,36	41,39	2,26	79,85	16,32	87,04	14,48
AD-954186.1	54,17	5,38	61,30	6,21	83,63	16,19	89,18	4,75
AD-954194.1	47,87	5,42	39,24	2,46	50,47	7,85	77,94	7,02
AD-954202.1	70,30	6,02	59,62	8,57	62,98	11,40	81,62	14,21
AD-954210.1	32,28	5,26	36,94	6,00	64,76	9,98	93,72	4,84
AD-954124.1	46,70	4,05	41,03	1,99	66,79	12,84	57,90	2,15
AD-954132.1	81,87	6,77	63,41	9,43	84,80	13,63	84,67	7,53
AD-954140.1	30,47	2,31	30,26	3,39	48,06	11,20	55,00	9,66
AD-954148.1	34,16	3,45	39,06	6,94	54,16	2,59	75,41	4,55
AD-954156.1	42,59	5,18	43,79	9,06	70,61	10,32	74,37	10,49
AD-954164.1	29,49	1,14	34,96	6,24	50,44	2,05	64,40	5,75
AD-954171.1	39,79	1,38	42,98	6,89	61,44	18,83	78,26	2,31
AD-954179.1	78,67	4,09	90,13	10,14	116,94	15,14	96,51	6,99
AD-954187.1	92,74	4,59	100,39	6,46	109,57	10,84	95,69	9,79
AD-954195.1	62,30	7,07	68,94	6,67	87,94	2,35	93,65	11,99
AD-954203.1	40,27	2,78	39,36	4,99	59,62	12,43	69,24	3,49
AD-954211.1	27,50	2,70	35,44	1,43	57,60	7,45	84,16	6,91
AD-954125.1	44,62	3,51	37,71	2,42	53,96	5,73	72,84	9,76

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Дуплекс	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ
AD-954133.1	44,69	1,50	45,67	5,60	72,15	4,87	91,31	13,88
AD-954141.1	30,90	4,83	39,50	3,44	58,12	15,89	80,61	3,02
AD-954149.1	26,66	1,89	37,09	5,81	47,06	6,03	54,88	8,32
AD-954157.1	76,68	6,90	86,87	14,20	123,87	14,44	96,35	2,83
AD-954165.1	46,70	2,49	57,71	7,06	94,90	6,91	81,55	14,03
AD-954172.1	36,92	2,44	41,21	4,86	53,31	11,00	75,26	6,57
AD-954180.1	58,96	1,62	61,78	3,73	83,87	13,62	95,17	6,80
AD-954188.1	73,92	6,24	65,52	8,60	75,12	7,69	77,77	4,08
AD-954196.1	99,61	6,03	106,63	13,54	117,44	16,32	93,30	8,20
AD-954204.1	26,94	2,60	27,10	1,95	33,35	1,88	44,67	2,25
AD-954212.1	42,77	2,77	53,14	1,61	76,16	7,15	101,27	15,46
AD-954126.1	31,15	4,59	28,37	7,55	41,47	8,71	64,69	6,72
AD-954134.1	34,95	4,43	37,04	3,07	64,75	10,62	81,41	5,61
AD-954142.1	85,11	5,64	76,57	8,62	103,15	15,39	104,54	3,92
AD-954150.1	34,95	5,56	43,60	5,54	61,62	3,99	76,87	4,98
AD-954158.1	36,70	7,95	44,96	9,26	62,06	18,09	98,72	23,25
AD-954166.1	51,85	3,54	71,74	8,49	99,76	6,78	101,54	8,54
AD-954173.1	30,73	2,97	37,17	3,06	41,53	3,10	61,63	2,52
AD-954181.1	65,36	3,45	70,56	8,63	72,93	2,04	96,04	3,73
AD-954189.1	38,01	3,43	47,12	5,07	62,93	1,22	76,77	7,56
AD-954197.1	52,15	4,15	61,12	5,20	82,73	7,76	95,55	7,69
AD-954205.1	31,38	2,29	33,79	2,85	52,38	10,33	81,33	3,38
AD-954213.1	24,59	2,15	30,30	2,83	40,86	3,44	66,86	6,00
AD-954127.1	51,38	5,89	39,04	7,84	55,31	11,49	64,90	4,83
AD-954135.1	95,14	9,88	102,58	8,08	104,48	5,54	94,95	12,83
AD-954143.1	41,30	4,61	43,90	3,89	71,08	2,83	93,56	2,98

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Дуплекс	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ
AD-954151.1	49,96	2,57	58,67	3,77	87,43	9,85	94,12	8,27
AD-954159.1	37,64	2,71	42,68	7,34	86,42	13,02	92,18	15,52
AD-954167.1	64,60	10,08	62,25	24,93	104,37	19,93	79,75	5,74
AD-954174.1	26,34	2,62	33,31	8,11	53,96	9,59	67,80	7,33
AD-954182.1	39,88	1,79	44,29	2,43	74,11	10,67	87,71	8,66
AD-954190.1	31,54	2,31	34,55	2,79	52,19	6,47	71,74	4,87
AD-954198.1	80,34	4,43	87,33	9,35	101,06	10,72	99,18	6,53
AD-954206.1	33,58	1,34	33,90	3,58	50,24	4,96	82,01	8,04
AD-954214.1	23,40	2,25	31,57	2,68	38,95	2,46	63,16	9,52
AD-954128.1	27,26	1,75	25,22	3,34	29,83	4,96	47,17	0,54
AD-954136.1	87,99	6,49	91,17	9,71	83,92	2,27	82,07	8,82
AD-954144.1	29,88	2,85	33,73	4,85	43,14	7,17	69,14	6,09
AD-954152.1	35,17	2,44	36,61	4,59	53,44	4,84	77,50	3,94
AD-954160.1	33,26	1,92	28,97	5,90	50,16	5,97	74,36	8,41
AD-954168.1	42,69	3,89	49,18	4,95	68,36	12,19	71,75	5,10
AD-954175.1	43,24	1,41	51,66	2,51	84,47	5,48	97,60	14,78
AD-954183.1	75,62	6,73	84,16	18,23	99,04	8,72	98,12	5,76
AD-954191.1	38,92	1,79	46,32	7,58	71,86	10,90	103,08	3,01
AD-954199.1	42,26	2,80	45,98	3,56	73,52	6,66	81,46	8,27
AD-954207.1	28,21	1,56	30,80	3,11	45,83	7,89	73,61	10,14
AD-954215.1	21,72	1,42	27,71	2,94	43,81	4,05	75,95	9,32
AD-954129.1	24,27	1,44	21,17	3,24	19,07	6,69	60,49	6,62
AD-954137.1	43,53	3,12	48,64	7,04	59,95	19,21	88,81	6,41
AD-954145.1	32,85	2,77	33,76	10,34	56,45	10,32	88,01	10,24
AD-954153.1	48,99	6,02	49,20	3,77	78,83	10,81	64,73	7,14
AD-954161.1	32,14	3,02	34,48	2,60	46,36	4,16	54,76	8,47

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Дуплекс	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ
AD-954169.1	34,74	2,18	35,81	3,43	61,71	5,68	75,21	5,66
AD-954176.1	38,53	2,13	44,69	5,07	61,75	4,66	77,80	6,95
AD-954184.1	55,56	3,60	56,59	1,49	93,42	1,56	99,69	6,36
AD-954192.1	100,12	11,38	98,85	0,79	101,06	14,32	110,37	16,13
AD-954200.1	35,93	1,36	34,58	2,13	56,52	5,39	76,79	2,50
AD-954208.1	32,18	2,82	31,64	2,62	41,68	1,38	60,48	6,31
AD-954216.1	23,72	2,06	30,51	2,01	49,35	4,19	81,27	3,16
AD-954130.1	19,85	7,94	23,85	3,60	24,29	7,01	61,79	3,84
AD-954138.1	34,61	3,77	29,28	2,86	37,50	6,25	73,17	3,15
AD-954146.1	30,29	4,48	28,72	4,62	46,06	8,29	71,77	2,25
AD-954154.1	47,57	5,76	45,17	4,28	72,44	11,48	95,85	11,77
AD-954162.1	33,21	2,19	32,86	2,61	40,48	1,74	71,90	2,58
AD-954177.1	44,09	4,74	41,57	7,32	64,87	6,95	84,18	6,50
AD-954185.1	40,16	6,27	39,88	6,12	70,92	9,62	91,41	5,71
AD-954193.1	40,67	3,75	47,36	1,96	83,44	7,54	90,57	7,54
AD-954201.1	88,90	6,15	86,29	11,24	93,95	13,19	75,31	5,30
AD-954209.1	26,15	1,78	26,42	3,92	37,25	8,70	57,03	2,95
AD-954217.1	22,08	3,65	26,35	0,46	40,24	8,85	69,89	18,22
AD-954225.1	32,81	0,74	45,33	7,32	67,38	4,84	104,66	12,11
AD-954233.1	85,46	11,15	91,24	8,51	88,64	9,42	114,91	10,27
AD-954241.1	106,86	9,14	133,05	11,27	124,00	18,20	134,56	31,54
AD-954249.1	33,83	3,03	45,04	2,16	54,32	8,90	81,13	9,45
AD-954257.1	49,77	2,63	61,84	7,61	88,87	28,12	120,76	4,78
AD-954264.1	30,81	1,88	45,45	4,97	58,79	10,96	101,10	11,20
AD-954272.1	32,73	1,95	45,08	6,85	62,03	12,19	93,98	8,23
AD-954280.1	106,62	3,67	133,82	8,30	110,97	16,89	132,84	13,83

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Дуплекс	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ
AD-954288.1	73,24	7,83	76,91	15,22	90,96	13,48	129,55	12,49
AD-954296.1	30,93	3,59	35,55	5,19	51,27	11,72	78,93	5,41
AD-954218.1	26,56	3,53	28,97	3,37	38,53	8,13	64,10	5,89
AD-954226.1	50,34	3,59	44,04	3,70	51,26	4,10	91,30	6,11
AD-954234.1	90,21	10,40	88,98	6,99	76,60	10,14	100,15	8,01
AD-954242.1	82,30	7,82	103,00	6,33	101,96	16,94	130,97	9,81
AD-954250.1	44,08	4,85	54,36	3,62	66,86	18,27	105,59	6,63
AD-954258.1	64,12	7,04	69,51	4,38	71,00	14,41	107,71	8,55
AD-954265.1	44,56	2,69	69,05	0,84	77,32	15,12	119,63	11,20
AD-954273.1	39,40	2,40	59,31	2,24	71,10	15,25	115,15	7,40
AD-954281.1	43,61	1,85	62,18	5,17	77,33	10,83	119,66	11,64
AD-954289.1	120,87	10,51	152,02	7,08	119,60	23,43	135,41	10,87
AD-954297.1	30,95	3,35	35,55	3,32	49,47	8,36	85,22	10,09
AD-954219.1	47,42	7,81	43,53	4,97	46,70	4,05	84,71	15,02
AD-954227.1	31,72	1,76	36,01	1,47	50,93	2,68	97,43	10,60
AD-954235.1	61,17	5,15	68,18	6,27	77,19	8,53	108,81	3,40
AD-954243.1	30,31	5,06	40,81	5,97	36,38	3,93	56,86	6,40
AD-954251.1	50,50	4,90	60,15	2,62	65,56	11,90	110,36	11,58
AD-954259.1	29,29	1,64	42,87	2,90	48,94	2,60	86,86	2,56
AD-954266.1	58,75	2,34	79,79	6,51	85,54	17,99	119,76	12,98
AD-954274.1	103,48	10,00	136,04	14,71	107,73	18,89	119,37	6,52
AD-954282.1	63,93	4,55	72,13	2,20	82,83	16,10	115,03	9,20
AD-954290.1	73,27	4,25	76,95	3,77	73,76	8,96	116,13	15,67
AD-954298.1	95,40	16,15	116,77	3,72	95,35	16,29	116,44	4,43
AD-954220.1	30,05	3,04	32,41	2,71	47,25	3,70	92,34	7,65
AD-954228.1	28,75	1,80	39,35	4,39	48,16	4,85	95,79	8,46

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Дуплекс	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ
AD-954236.1	51,97	2,64	61,61	12,31	74,92	7,84	112,83	3,27
AD-954244.1	25,23	3,09	32,22	0,67	36,54	4,41	59,50	5,69
AD-954252.1	41,80	4,89	52,60	11,56	58,19	12,54	104,28	27,43
AD-954260.1	32,19	0,53	47,42	3,44	50,72	6,34	93,22	6,32
AD-954267.1	74,62	8,93	77,43	1,94	65,23	6,95	105,17	5,36
AD-954275.1	54,18	2,72	65,06	5,80	66,73	11,88	102,06	3,54
AD-954283.1	38,12	2,23	49,23	2,88	49,95	10,25	94,58	3,70
AD-954291.1	101,23	7,90	123,82	1,81	92,72	16,12	123,82	14,21
AD-954299.1	100,34	14,27	115,52	7,80	94,48	11,11	117,27	9,31
AD-954221.1	29,81	2,74	28,20	3,92	35,63	5,34	61,00	7,73
AD-954229.1	61,95	4,21	61,45	3,69	57,20	5,13	97,46	5,45
AD-954237.1	51,14	5,39	66,14	6,61	68,62	6,00	105,63	7,44
AD-954245.1	54,15	6,59	59,92	7,17	73,80	4,02	108,37	7,01
AD-954253.1	39,91	4,15	45,61	5,11	46,87	2,60	80,73	7,62
AD-954261.1	37,65	3,22	46,65	2,61	47,75	2,08	79,75	7,69
AD-954268.1	73,28	4,56	76,13	6,04	69,79	10,57	103,51	12,89
AD-954276.1	34,99	2,68	42,88	4,07	47,04	6,06	72,15	5,12
AD-954284.1	23,70	2,57	35,98	4,80	41,75	2,69	58,05	6,27
AD-954292.1	36,70	2,32	49,24	3,20	70,75	7,06	109,52	10,64
AD-954300.1	95,58	13,44	116,85	15,24	98,47	15,60	109,57	8,11
AD-954222.1	34,43	4,82	31,52	4,46	46,36	3,69	83,27	9,62
AD-954230.1	24,15	0,70	28,87	2,68	35,78	9,17	61,15	3,50
AD-954238.1	52,45	3,33	52,94	7,85	52,93	8,19	96,17	6,44
AD-954246.1	37,41	4,41	48,17	3,67	61,41	5,39	113,20	7,83
AD-954254.1	54,05	4,03	59,72	10,49	58,06	5,78	93,76	3,73
AD-954262.1	45,38	4,69	46,22	3,64	50,32	4,42	76,36	8,74

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Дуплекс	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ
AD-954269.1	47,10	2,89	66,30	3,54	81,45	12,33	114,12	6,38
AD-954277.1	48,62	4,99	66,89	3,79	79,00	10,51	104,56	14,40
AD-954285.1	66,27	6,04	98,18	9,60	90,64	17,39	111,14	9,29
AD-954293.1	40,39	6,73	53,53	1,35	66,11	4,95	87,61	6,50
AD-954301.1	104,24	15,65	129,65	11,46	95,00	13,31	115,12	10,56
AD-954223.1	48,53	3,41	47,89	9,69	63,25	5,62	97,14	11,15
AD-954231.1	60,66	5,40	71,72	4,73	77,55	2,90	103,25	6,93
AD-954239.1	34,51	1,10	39,17	2,39	52,21	8,96	91,15	6,20
AD-954247.1	22,02	2,03	28,16	1,36	36,99	6,62	59,18	8,13
AD-954255.1	25,12	2,48	30,60	1,38	42,70	4,95	57,04	5,98
AD-954263.1	41,04	6,36	50,36	4,59	61,31	3,42	100,72	5,62
AD-954270.1	79,14	6,00	74,55	10,12	80,65	13,01	100,52	4,78
AD-954278.1	55,56	5,50	57,02	2,83	62,72	9,15	93,46	7,86
AD-954286.1	73,12	6,19	92,01	5,10	87,34	10,06	105,80	7,29
AD-954294.1	72,37	6,17	78,67	6,17	78,62	18,09	97,60	4,71
AD-954302.1	96,95	14,38	109,14	8,35	98,40	19,02	109,36	7,78
AD-954224.1	46,96	10,54	45,56	7,22	64,07	6,38	88,53	29,17
AD-954232.1	58,45	18,51	60,74	11,61	72,28	3,88	103,49	3,84
AD-954240.1	33,07	1,88	37,40	6,08	57,76	20,62	94,18	5,99
AD-954248.1	30,79	4,54	32,41	4,32	47,75	9,88	84,11	7,18
AD-954256.1	46,98	6,73	51,72	6,39	82,38	5,87	107,79	6,63
AD-954271.1	57,61	6,76	69,95	3,43	83,90	4,71	115,57	17,75
AD-954279.1	107,65	17,29	104,96	9,00	86,16	9,88	112,41	7,65
AD-954287.1	68,75	4,71	66,42	11,11	77,12	10,56	106,01	2,85
AD-954295.1	39,45	1,79	40,12	3,52	61,80	8,89	102,42	7,93



Таблица 19. Скрининг однократных НТТ доз в клетках BE(2)C

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-1019439.1	26,33	2,98	33,43	1,95	44,24	3,94	69,16	16,03
AD-1019442.1	26,68	3,71	38,86	6,48	42,42	6,68	55,50	5,70
AD-1019438.1	26,88	5,41	33,28	10,09	38,25	3,40	64,16	11,54
AD-1019408.1	27,81	2,88	38,50	5,30	63,17	11,67	89,78	38,20
AD-1019426.1	28,13	3,88	39,70	14,47	53,66	23,30	64,65	30,16
AD-1019440.1	30,30	4,22	33,05	6,61	37,88	7,04	60,38	10,12
AD-1019410.1	31,80	4,96	32,53	10,80	50,70	8,85	89,25	55,87
AD-1019405.1	32,12	5,75	40,14	8,14	54,55	11,42	82,13	14,98
AD-1019422.1	32,13	2,02	42,46	5,75	51,78	2,68	67,56	3,76
AD-1019407.1	33,66	6,11	58,75	11,88	80,18	12,89	125,80	26,45
AD-1019418.1	36,00	10,12	51,87	18,91	97,46	22,32	72,77	13,55
AD-1019436.1	36,32	3,03	43,89	2,64	60,54	5,29	72,72	8,47
AD-1019406.1	36,67	7,79	40,03	5,18	54,98	16,17	72,36	12,32
AD-1019417.1	37,43	9,80	34,14	9,23	47,79	12,90	60,93	25,48
AD-1019372.1	37,50	8,16	34,12	3,72	60,81	10,31	103,20	13,72
AD-1019375.1	37,69	9,79	34,46	6,10	49,56	5,83	66,26	5,42
AD-1019444.1	38,95	4,50	43,40	1,91	37,44	18,40	52,46	14,08
AD-1019448.1	39,20	2,03	42,53	9,51	54,64	8,72	66,41	8,54
AD-1019365.1	40,07	3,04	45,42	6,80	59,29	8,64	68,99	4,11
AD-1019374.1	40,28	3,07	33,44	4,95	52,85	8,36	66,91	6,58
AD-1019402.1	41,01	6,72	58,59	9,68	75,67	6,36	80,45	48,52
AD-1019441.1	43,13	4,88	42,11	20,87	49,84	11,29	83,77	30,02
AD-1019399.1	44,66	6,75	51,34	3,94	83,68	16,14	85,67	7,63
AD-1019378.1	45,39	6,11	41,34	1,35	64,43	5,63	87,98	16,23
AD-1019419.1	45,70	15,44	47,87	15,97	64,58	24,64	61,93	9,06
AD-1019423.1	46,12	3,60	50,83	12,67	59,80	7,57	78,49	12,61
AD-1019437.1	46,79	2,68	67,22	9,08	64,41	5,28	91,99	18,73

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-1019376.1	47,24	5,85	45,27	11,35	48,36	7,08	66,50	11,13
AD-1019373.1	48,15	6,89	41,62	12,43	58,13	8,10	68,76	4,30
AD-1019435.1	52,61	4,27	52,59	14,30	71,50	18,95	83,12	30,00
AD-1019411.1	52,82	14,69	58,28	29,31	89,10	24,14	92,75	40,76
AD-1019434.1	53,94	4,86	57,33	16,85	69,25	9,85	73,47	12,55
AD-1019377.1	57,15	11,34	52,68	7,70	77,91	11,93	81,77	11,31
AD-1019412.1	62,07	14,20	88,99	17,66	102,97	21,58	84,96	13,92
AD-1019403.1	64,17	7,55	65,79	13,52	91,61	8,33	78,69	11,47
AD-1019368.1	64,78	8,20	58,57	2,18	65,86	2,46	64,57	20,59
AD-1019404.1	64,98	13,39	89,42	25,45	92,10	13,45	84,96	32,65
AD-1019415.1	67,27	9,53	78,07	17,87	82,38	19,31	77,82	2,74
AD-1019421.1	69,68	26,22	66,48	16,26	88,04	26,99	80,85	17,61
AD-1019400.1	69,82	32,75	98,86	18,21	87,73	31,20	90,88	24,31
AD-1019450.1	70,95	8,42	66,87	9,62	60,36	4,15	74,24	7,35
AD-1019420.1	71,07	8,19	72,14	21,72	75,76	10,39	75,64	7,13
AD-1019429.1	77,16	3,18	90,72	8,30	85,69	8,68	76,60	9,44
AD-1019431.1	77,28	13,02	84,76	20,09	100,34	25,59	105,70	37,13
AD-1019428.1	77,77	17,48	97,53	47,95	103,57	36,26	80,54	9,56
AD-1019364.1	80,17	3,62	81,84	3,20	83,89	5,46	81,75	8,87
AD-1019413.1	80,67	7,77	80,97	20,54	88,80	7,99	119,10	30,63
AD-1019394.1	82,14	16,56	92,68	2,28	90,83	19,90	111,52	47,91
AD-1019398.1	82,85	6,81	97,08	13,06	91,52	2,80	71,62	2,97
AD-1019366.1	82,97	11,84	66,97	7,23	68,08	7,16	80,92	4,98
AD-1019432.1	83,34	10,98	64,39	6,32	64,34	3,93	69,63	8,62
AD-1019380.1	85,03	3,70	63,09	1,84	81,38	13,03	62,93	3,56
AD-1019382.1	85,70	14,67	75,64	7,28	78,99	5,79	87,44	19,58
AD-1019433.1	85,75	8,79	74,83	26,05	75,50	7,52	77,17	6,31
AD-1019424.1	86,03	27,07	111,91	28,13	114,99	40,63	94,47	25,23

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-1019445.1	87,45	4,61	62,08	7,20	67,40	9,96	83,68	8,22
AD-1019369.1	88,75	2,36	81,44	4,07	80,67	3,48	84,85	6,30
AD-1019416.1	88,97	26,98	108,80	23,13	98,81	15,56	103,92	50,76
AD-1019414.1	89,03	31,13	88,38	23,35	102,76	22,08	76,13	4,19
AD-1019447.1	89,66	8,74	92,05	6,89	89,43	5,66	101,69	11,25
AD-1019430.1	90,85	13,22	90,65	18,57	80,62	5,48	80,44	3,57
AD-1019395.1	91,51	12,21	111,33	32,95	113,73	28,10	127,67	17,84
AD-1019396.1	94,92	23,01	131,79	38,35	115,27	26,56	88,98	30,90
AD-1019425.1	95,56	39,01	125,04	41,22	107,52	38,03	73,18	10,07
AD-1019363.1	95,63	3,09	98,66	7,36	84,59	9,55	83,52	8,42
AD-1019367.1	96,44	1,76	78,39	11,85	79,42	8,52	74,82	4,01
AD-1019362.1	96,52	7,99	88,17	3,46	87,20	3,05	94,83	3,84
AD-1019379.1	96,93	11,61	73,07	12,46	98,79	10,34	104,71	43,49
AD-1019397.1	97,03	16,47	99,20	7,94	103,74	15,25	99,16	16,51
AD-1019392.1	97,50	22,45	111,56	11,32	138,55	20,34	162,41	22,14
AD-1019409.1	98,27	12,80	99,07	45,47	110,14	36,07	134,23	68,21
AD-1019361.1	101,31	14,87	88,47	3,31	83,03	9,78	86,55	9,54
AD-1019449.1	101,70	20,46	78,57	11,74	78,12	4,92	77,69	6,15
AD-1019385.1	101,87	13,51	98,46	12,91	131,69	33,41	115,89	43,86
AD-1019427.1	102,55	21,14	161,66	45,26	103,28	32,72	106,18	5,53
AD-1019390.1	105,47	9,42	92,76	10,07	90,93	13,19	86,69	17,46
AD-1019383.1	105,74	7,88	73,94	4,49	76,20	3,46	73,73	1,51
AD-1019401.1	105,91	15,85	122,03	11,39	137,21	26,94	109,80	41,71
AD-1019393.1	106,21	29,14	105,07	19,55	126,94	46,57	101,66	32,44
AD-1019370.1	106,28	18,22	82,52	11,42	84,49	11,58	76,24	3,39
AD-1019391.1	107,20	42,41	92,50	15,30	110,58	15,64	94,73	13,97
AD-1019446.1	107,77	12,57	91,32	14,53	78,41	9,44	83,59	12,05
AD-1019371.1	109,09	39,35	77,55	9,57	88,12	10,89	94,98	22,84

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-1019386.1	109,52	12,16	106,26	21,94	124,32	16,83	147,23	17,76
AD-1019389.1	120,92	6,39	89,68	12,49	94,77	10,01	90,44	19,57
AD-1019387.1	135,14	7,97	102,51	12,39	108,16	17,75	95,03	42,80
AD-1019381.1	142,40	16,59	86,79	21,01	106,55	17,10	86,46	17,57

Таблица 22. Скрининг однократных НТТ доз в клетках Нер3В

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-1019427	138,10	1,80	106,69	9,66	110,69	6,95	82,33	1,04
AD-1019428	122,96	8,54	123,38	18,73	143,60	19,65	85,92	4,79
AD-1019429	159,97	25,69	127,20	20,43	169,69	7,54	102,37	11,52
AD-1019430	183,50	24,67	141,83	30,68	165,83	16,88	90,68	5,39
AD-1019431	122,49	13,91	99,24	19,93	134,14	12,03	82,93	2,70
AD-1019432	94,78	5,80	81,95	16,55	106,91	10,11	78,58	2,06
AD-1019433	85,34	8,81	70,69	7,49	99,44	9,50	78,06	6,13
AD-1019434	66,47	0,79	49,38	3,88	76,15	9,24	77,24	2,61
AD-1019435	106,08	23,50	77,75	10,92	88,27	2,79	104,29	24,58
AD-1019436	112,04	11,84	119,35	16,71	115,61	11,36	110,74	26,21
AD-1019437	139,88	16,93	130,38	10,92	134,78	14,02	117,90	19,13
AD-1019438	68,19	8,66	71,56	12,22	74,56	10,01	80,95	23,59
AD-1019439	62,16	6,48	50,77	5,23	81,31	7,53	84,51	12,58
AD-1019440	56,89	5,93	46,04	4,27	70,32	11,39	79,98	8,10
AD-1019441	70,06	5,54	42,12	4,50	89,04	2,93	82,56	7,31
AD-1019442	48,73	5,66	34,56	5,17	60,32	6,46	77,28	3,85
AD-1019444	103,32	16,53	71,56	8,89	90,43	14,68	110,64	14,14

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-1019445	201,07	51,82	144,95	19,20	144,50	22,60	100,27	11,62
AD-1019446	191,30	81,87	137,09	38,39	191,26	8,82	158,08	19,82
AD-1019447	184,26	22,26	167,74	43,07	148,71	32,03	113,94	14,67
AD-1019448	99,85	6,52	75,18	11,48	128,40	10,49	121,88	27,56
AD-1019449	156,40	22,70	114,59	8,29	132,89	16,45	100,24	17,33
AD-1019450	161,29	65,73	92,49	15,35	119,28	11,41	93,35	4,75

Таблица 23. Скрининг однократных НТТ доз в клетках РСН

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-1019427	101,37	9,26	156,06	40,24	138,20	35,12	140,07	40,07
AD-1019428	92,49	6,19	135,48	22,38	118,19	5,27	119,47	16,68
AD-1019429	98,97	6,65	131,39	12,98	130,93	6,30	128,81	26,81
AD-1019430	100,45	5,26	129,08	14,59	125,01	11,13	126,55	16,02
AD-1019431	98,21	8,32	145,07	10,68	127,63	7,57	141,36	10,73
AD-1019432	106,29	3,11	168,38	37,13	136,01	22,40	131,93	16,42
AD-1019433	102,70	8,23	161,01	12,53	139,06	5,13	145,64	6,63
AD-1019434	129,67	17,06	154,19	12,23	158,96	23,34	188,71	33,63
AD-1019435	104,54	9,16	131,00	4,95	106,67	10,72	107,91	15,44
AD-1019436	93,90	5,21	119,23	11,41	118,13	13,87	97,48	5,83
AD-1019437	100,62	5,20	119,08	14,80	134,47	18,41	109,63	9,43
AD-1019438	84,11	2,20	117,95	22,08	117,34	12,05	103,38	9,16
AD-1019439	98,67	3,66	135,71	12,20	124,13	7,31	135,45	7,08
AD-1019440	83,61	4,58	99,43	3,05	116,11	3,48	127,08	7,79
AD-1019441	82,45	4,43	137,14	12,07	119,26	6,58	130,27	3,07
AD-1019442	120,65	12,47	153,01	14,74	135,81	15,03	176,38	33,63

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-1019444	97,66	4,03	120,60	17,75	103,85	6,35	103,97	10,02
AD-1019445	94,35	7,61	120,88	24,22	102,70	4,30	94,75	4,03
AD-1019446	92,74	4,59	107,26	12,05	114,16	5,03	95,74	4,00
AD-1019447	88,37	11,45	108,43	8,25	111,92	15,15	93,29	14,63
AD-1019448	45,33	4,67	62,29	8,67	101,08	7,47	94,82	8,72
AD-1019449	98,22	15,96	112,71	12,36	131,04	8,72	105,94	11,80
AD-1019450	85,07	15,81	97,62	10,72	107,02	2,92	127,99	8,39

Таблица 26. Скрининг однократных НТТ доз в клетках BE(2)C

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-1019451	93,29	16,82	79,48	6,60	117,48	21,67	86,30	7,18
AD-1019452	99,01	13,04	95,58	11,01	108,44	12,82	96,63	5,59
AD-1019453	87,05	7,20	113,35	13,73	94,72	2,78	98,74	13,68
AD-1019454	119,73	25,89	106,85	10,68	98,62	4,77	103,14	10,90
AD-1019455	82,82	7,22	103,85	19,64	118,66	29,10	97,17	11,43
AD-1019456	130,50	23,39	97,94	18,86	98,21	6,84	105,81	7,47
AD-1019457	113,79	27,33	98,22	13,18	94,59	15,31	104,74	12,62
AD-1019458	105,55	18,22	81,42	3,46	95,90	9,68	97,59	10,26
AD-1019459	86,39	6,10	82,18	7,18	86,45	7,09	86,03	7,52
AD-1019460	86,54	26,91	73,97	4,97	89,26	22,30	87,31	2,77
AD-1019461	101,49	23,41	102,71	17,25	128,66	12,07	95,42	4,26
AD-1019462	91,96	6,71	107,73	16,29	112,32	21,80	88,42	4,11
AD-1019463	90,33	25,45	88,82	11,53	97,45	10,80	105,73	11,70
AD-1019464	96,47	8,69	105,84	6,30	107,74	8,91	92,45	2,58
AD-1019465	39,56	9,26	44,15	1,46	54,35	15,13	81,22	10,35

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-1019466	73,77	16,43	58,74	8,97	71,43	15,68	82,76	3,09
AD-1019467	86,04	21,44	63,29	4,25	73,17	11,29	89,01	3,28
AD-1019468	37,14	2,38	40,49	8,69	46,65	3,92	76,47	6,65
AD-1019469	55,50	7,49	58,16	7,02	71,59	3,80	92,31	9,48
AD-1019470	30,87	5,33	42,49	5,00	49,71	8,12	84,22	9,04
AD-1019471	39,47	5,81	38,61	4,32	49,39	4,07	76,09	6,89
AD-1019472	36,94	6,56	38,58	5,74	59,19	9,03	92,89	15,63
AD-1019473	44,28	4,57	41,08	5,92	58,70	14,41	96,29	18,47
AD-1019474	23,10	2,15	26,69	3,41	47,74	11,81	58,58	8,93
AD-1019475	79,15	38,02	75,33	20,13	78,21	15,30	96,03	6,92
AD-1019476	29,76	0,61	34,60	6,18	36,90	9,22	61,84	4,44
AD-1019477	32,07	3,21	37,52	1,42	50,16	16,87	88,20	6,09
AD-1019478	35,78	6,14	46,00	8,07	56,02	5,51	93,58	9,49
AD-1019479	82,43	14,10	79,61	12,60	79,91	1,40	90,84	6,32
AD-1019480	73,10	10,82	64,04	5,81	76,54	2,46	88,44	4,59
AD-1019481	61,17	5,75	50,82	2,01	61,45	4,92	83,66	18,29
AD-1019482	37,37	4,04	46,32	5,39	65,74	8,11	86,94	5,01
AD-1019483	38,58	7,74	36,51	3,09	52,26	5,18	77,39	6,67
AD-1019484	24,49	2,05	30,55	2,75	35,81	8,29	66,74	4,82
AD-1019485	28,44	1,78	32,61	4,65	37,42	6,84	60,91	7,85
AD-1019486	46,24	9,01	45,45	5,18	53,16	7,81	76,82	2,97
AD-1019487	39,72	7,09	41,07	5,67	53,60	9,86	79,86	4,54
AD-1019488	49,71	3,57	45,89	6,61	52,78	5,90	82,82	17,59
AD-1019489	39,41	10,74	30,19	5,45	46,89	3,86	66,60	15,82
AD-1019491	37,54	2,60	38,78	4,86	61,14	10,96	84,32	10,33

Таблица 31. Скрининг однократных НТТ доз в клетках ВЕ(2)С

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-1255829.1	42,96	5,68	43,85	2,29	66,98	1,37	87,40	4,66
AD-1289804.1	51,24	11,22	49,88	3,32	74,10	3,11	112,44	7,55
AD-1255847.1	56,33	5,48	53,42	4,55	73,16	9,69	86,04	11,02
AD-1255846.1	60,91	8,58	54,43	5,62	76,71	5,58	88,90	9,21
AD-1255842.1	71,67	8,66	57,02	6,91	82,51	3,37	88,66	8,57
AD-1255826.1	63,03	13,87	61,10	6,07	81,42	7,45	106,67	5,54
AD-1255828.1	58,25	8,33	61,99	2,58	62,19	9,96	95,71	14,52
AD-1255844.1	77,81	19,83	62,45	3,32	93,71	5,93	94,62	11,51
AD-1289792.1	63,07	19,66	62,71	7,40	70,83	2,95	97,30	8,23
AD-1255825.1	61,98	11,14	62,99	5,30	82,22	8,57	113,33	9,73
AD-1255822.1	54,95	8,25	63,21	7,99	73,10	6,20	94,27	7,33
AD-1255839.1	79,41	19,00	63,82	10,25	78,93	6,77	92,85	7,99
AD-1255827.1	66,37	7,51	66,77	10,38	76,46	6,28	93,56	8,78
AD-1255824.1	70,91	12,73	67,84	12,01	79,52	3,88	104,18	6,96
AD-1255845.1	71,58	5,96	68,53	5,24	99,80	7,33	102,28	15,66
AD-1255830.1	55,81	5,08	72,00	4,27	85,56	3,31	107,28	6,84
AD-1289806.1	73,43	5,18	76,80	10,37	92,52	7,68	102,29	4,29
AD-1255836.1	124,80	23,77	81,79	12,98	107,34	3,39	93,98	7,73
AD-1289807.1	77,24	10,72	87,68	14,15	82,46	0,99	99,67	4,22
AD-1289805.1	88,02	4,90	90,31	4,52	97,27	3,91	121,40	4,20
AD-1255840.1	105,83	14,38	90,46	4,13	80,88	15,34	82,60	12,65
AD-1289808.1	122,86	14,70	92,14	2,12	102,50	3,56	96,30	8,50
AD-1289800.1	76,52	4,81	93,52	5,12	90,00	4,51	95,56	2,21
AD-1255838.1	89,17	8,94	93,90	18,11	108,49	11,18	94,09	9,61



Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD	Средн. % остаточной мРНК НТТ	SD
AD-1255843.1	107,35	9,98	93,92	6,81	109,57	7,77	93,99	4,85
AD-1255837.1	117,27	34,77	93,96	7,45	98,71	18,19	100,51	7,76
AD-1255833.1	99,27	6,98	94,69	17,28	101,75	10,49	88,41	2,89
AD-1289797.1	80,55	6,78	98,81	6,21	74,29	18,16	104,59	7,71
AD-1255823.1	105,66	24,48	98,93	13,66	86,06	9,79	100,05	8,60
AD-1289810.1	92,87	20,76	100,62	6,60	97,46	4,56	122,30	16,77
AD-1289811.1	93,41	6,43	102,94	1,79	96,52	6,13	98,20	6,21
AD-1289812.1	90,48	4,72	104,24	15,15	83,21	3,00	96,73	22,75
AD-1255841.1	101,07	13,00	104,75	7,36	100,13	18,24	96,25	9,73
AD-1289799.1	91,60	17,43	104,76	10,87	85,06	17,47	85,10	10,35
AD-1255834.1	125,74	10,44	106,54	6,84	94,34	21,58	97,11	4,22
AD-1289809.1	124,27	17,95	108,22	12,24	99,43	0,97	103,04	5,39
AD-1289801.1	98,11	7,63	109,29	5,74	98,62	7,63	111,41	15,08
AD-1289793.1	98,72	9,25	110,46	9,91	116,62	26,19	103,92	5,03
AD-1289798.1	94,79	16,26	110,50	7,33	88,92	11,12	104,76	15,05
AD-1289796.1	81,94	6,56	110,65	15,00	87,24	7,53	121,12	19,77
AD-1289803.1	109,67	9,57	115,61	26,44	88,09	26,87	110,34	2,77
AD-1255835.1	97,25	6,52	116,18	25,86	102,10	12,39	101,26	5,04
AD-1289802.1	99,88	5,45	122,93	13,24	98,52	8,59	115,30	12,06
AD-1289794.1	86,59	6,59	130,53	22,85	95,85	8,83	118,93	12,22
AD-1289795.1	92,81	12,98	132,84	25,18	101,37	16,37	108,22	9,88

Таблица 34. Скрининг однократных НТТ доз в клетках BE(2)C

Дуплекс	50 нМ		10 нМ		1 нМ		0,1 нМ	
	Средн.	SD	Средн.	SD	Средн.	SD	Средн.	SD
AD-1289928.1	26,86	1,60	19,55	4,52	22,39	2,15	24,14	1,37
AD-1289833.1	23,91	3,07	17,68	4,58	23,55	2,74	27,27	2,74
AD-1289929.1	23,77	2,47	15,37	2,70	24,10	4,62	24,65	2,18
AD-1289927.1	27,09	5,65	18,06	2,62	24,84	1,66	28,64	2,32
AD-1289826.1	25,34	2,46	16,35	1,53	25,52	5,56	25,98	2,57
AD-1289831.1	30,21	1,67	36,35	7,86	26,09	3,74	30,90	2,30
AD-1289925.1	25,68	4,12	20,60	4,16	27,36	3,07	39,34	7,40
AD-1289824.1	32,57	4,27	38,34	6,20	29,00	2,92	34,38	5,30
AD-1289832.1	32,44	3,57	35,65	5,85	29,89	2,64	37,93	10,68
AD-1289825.1	39,83	17,90	26,65	9,54	30,69	2,01	34,00	4,25
AD-1289852.1	29,07	4,82	35,54	5,97	30,92	7,56	49,11	2,59
AD-1289867.1	28,36	2,80	31,88	7,37	31,98	12,26	56,00	5,83
AD-1289924.1	26,70	1,03	24,41	1,78	32,66	3,15	39,48	5,92
AD-1289853.1	34,66	4,96	28,99	3,10	35,62	5,35	47,55	8,03
AD-1289860.1	30,85	1,81	33,63	6,59	36,85	9,35	47,87	13,74
AD-1289931.1	27,24	1,71	29,84	4,12	36,93	5,95	52,53	23,19
AD-1289926.1	20,74	1,73	21,36	3,76	37,21	10,19	33,30	5,90
AD-1289851.1	29,04	4,65	46,37	10,68	37,41	7,70	59,15	8,97
AD-1289930.1	28,14	3,09	27,85	5,73	37,82	7,73	51,47	21,21
AD-1289859.1	32,10	2,80	36,95	3,88	39,64	2,26	51,16	3,87
AD-1289932.1	38,64	15,28	32,51	2,70	40,87	5,61	57,50	9,85
AD-1019405.3	32,37	3,41	27,02	4,04	40,92	2,74	27,48	2,39
AD-1289861.1	28,13	4,06	21,27	3,46	41,31	5,09	49,50	12,59
AD-1107447.5	37,70	10,79	43,44	9,88	41,46	7,19	49,31	3,36
AD-1289948.1	30,97	2,76	40,28	4,17	41,80	7,23	66,69	15,51
AD-1289864.1	29,78	3,77	39,21	7,89	42,69	5,07	89,93	14,78
AD-1289913.1	31,72	5,80	34,84	8,88	42,95	10,68	73,21	7,08
AD-1289923.1	59,24	10,74	39,10	6,46	45,24	7,48	32,36	10,02
AD-1289921.1	53,68	1,92	58,15	6,99	45,73	4,52	65,30	17,40
AD-1289865.1	31,87	5,72	40,91	4,15	45,75	10,10	79,13	17,89
AD-1107442.5	32,33	6,49	43,54	11,06	46,70	8,32	64,81	14,58
AD-1289830.1	42,03	13,79	33,46	8,03	46,86	4,86	59,66	10,81
AD-1289866.1	36,51	6,26	41,19	8,95	46,89	11,53	71,88	7,53
AD-1289947.1	38,31	1,99	49,21	5,64	48,00	8,18	83,10	17,67
AD-1289933.1	32,81	4,00	35,67	2,53	48,04	7,15	69,06	9,73
AD-1289950.1	27,26	3,33	34,49	6,62	48,53	8,09	69,57	3,80
AD-1289868.1	30,84	5,79	42,94	4,23	52,80	8,22	61,31	3,51
AD-1289946.1	46,68	5,83	46,28	8,49	54,50	7,35	68,13	7,41
AD-1289960.1	35,30	1,65	35,68	3,55	54,94	9,28	65,79	5,26
AD-1289956.1	27,84	2,18	36,44	6,74	55,13	12,30	71,89	7,68
AD-1289827.1	28,82	5,84	29,88	4,99	55,28	10,84	52,68	11,79
AD-1289829.1	40,71	2,43	53,32	13,95	56,16	7,42	85,09	20,29
AD-1289850.1	68,59	4,01	72,52	15,97	58,55	10,21	83,76	7,50
AD-1289945.1	59,40	11,93	40,74	8,64	59,54	12,43	76,72	22,59
AD-1289835.1	37,25	4,53	52,77	8,52	60,32	12,83	112,64	25,83

Дуплекс	50 нМ		10 нМ		1 нМ		0,1 нМ	
	Средн.	SD	Средн.	SD	Средн.	SD	Средн.	SD
AD-1289828.1	39,08	9,24	50,27	6,14	60,38	8,94	85,28	13,09
AD-1289949.1	48,48	15,67	46,75	6,41	60,71	7,90	74,31	4,00
AD-1289871.1	31,65	7,54	50,42	4,81	60,78	10,75	76,82	20,33
AD-1289914.1	31,82	1,51	36,43	2,73	60,93	9,49	76,70	18,34
AD-1289911.1	36,55	3,76	52,21	4,79	61,12	6,82	96,29	13,51
AD-1289857.1	37,65	1,30	54,22	7,43	62,08	12,37	112,67	7,11
AD-1289944.1	41,93	6,76	38,97	6,75	62,30	6,63	103,47	5,76
AD-1289957.1	28,01	4,91	33,18	4,70	63,87	9,58	81,23	11,07
AD-1289955.1	35,33	2,36	39,61	7,12	64,57	6,39	83,55	12,05
AD-1289834.1	38,03	15,96	41,29	5,72	66,11	14,38	70,25	14,42
AD-1289855.1	47,03	10,61	45,38	6,17	66,56	9,83	113,47	25,72
AD-1019402.3	51,50	11,45	78,69	14,18	67,31	12,68	108,20	11,66
AD-1289954.1	53,07	5,81	56,54	15,91	69,08	10,97	81,29	11,70
AD-1289920.1	59,99	6,29	76,06	5,44	72,04	7,85	83,88	18,77
AD-1019426.3	35,72	4,46	39,52	5,34	72,10	11,86	105,24	4,97
AD-1289862.1	35,67	5,88	38,24	6,53	72,61	22,46	94,79	2,43
AD-1289854.1	49,03	11,42	48,86	5,36	73,01	13,83	88,95	28,52
AD-1289914.2	30,03	5,23	33,37	2,93	73,79	12,67	88,84	7,72
AD-1289915.1	51,74	11,74	41,21	11,76	74,00	18,84	103,91	17,51
AD-1107449.5	41,89	7,53	42,32	2,51	74,27	4,96	117,23	13,14
AD-1289870.1	48,95	10,27	49,15	12,60	74,52	14,88	105,14	20,17
AD-1289953.1	35,31	3,01	45,74	4,87	74,71	7,89	107,34	16,59
AD-1107451.5	48,67	4,47	55,46	6,57	76,65	14,88	114,80	16,96
AD-1289961.1	52,85	13,96	49,17	9,57	77,13	6,98	84,90	17,73
AD-1289951.1	31,47	8,60	45,99	5,14	77,78	9,98	102,83	16,18
AD-1289915.2	37,75	9,20	40,82	2,69	79,15	10,39	99,07	23,10
AD-1289912.1	82,10	12,60	95,77	23,45	79,51	11,95	88,10	11,79
AD-1289958.1	49,85	10,86	43,74	4,02	79,96	21,58	106,79	13,72
AD-1289869.1	41,54	14,67	48,99	10,01	81,83	10,93	95,34	11,88
AD-1289916.2	38,11	12,11	30,92	6,77	83,06	27,70	89,95	11,93
AD-1289858.1	77,51	8,31	98,31	11,66	83,94	4,52	88,77	13,74
AD-1289789.1	57,63	5,94	59,15	10,78	86,59	17,72	91,84	14,11
AD-1255821.1	69,16	8,85	82,13	11,58	89,11	12,53	97,77	12,97
AD-1289959.1	42,26	5,22	40,42	4,96	90,44	16,55	71,09	18,49
AD-1289790.1	73,58	9,37	78,35	21,25	90,71	28,57	82,85	26,71
AD-1289952.1	52,77	12,63	56,28	12,30	94,30	5,79	131,73	12,58
AD-1289791.1	74,62	17,99	119,43	34,26	99,39	20,30	98,65	23,07
AD-1289922.1	83,30	14,91	69,35	9,41	100,96	15,26	98,87	18,45
AD-1289919.1	84,61	7,92	93,30	16,27	100,99	12,77	98,84	16,16
AD-1289916.1	51,67	8,05	54,39	2,65	102,21	17,34	146,47	25,74
AD-1289863.1	96,63	15,42	129,19	8,00	146,62	21,26	154,53	20,81

**Пример 2. Скрининг НТТ *in vivo* с использованием РНКи средств, направленных на экзон 1 НТТ - ААV**

Дуплексы, представляющие интерес, направленные на экзон 1 НТТ, идентифицированные в представленных выше исследованиях *in vitro*, оценивали *in vivo*.

В частности, в день до введения дозы -14 мышей дикого типа (C57BL/6) трансдуцировали путем ретроорбитального введения  $2 \times 10^{10}$  вирусных частиц вектора на основе аденоассоциированного вируса 8 (AAV8), кодирующего часть человеческого НТТ дикого типа. Иллюстративные AAV векторы представлены в Таблице ниже.

Конструкция	Область	Начало	Конец	Вставка (пн)	Длина (пн)
AAV1	5'UTR+ORF	1	2655	200	2855
AAV2	ORF	2656	5310	200	2855
AAV3	ORF	5311	7965	200	2855
AAV4	ORF+3'UTR	7966	10820	-	2855
AAV5	3'UTR	10821	13475	200	2855

В этом эксперименте мышам вводили AAV8, кодирующий часть НТТ дикого типа (AAV1).

В день 0 группам из трех мышей подкожно вводили однократную дозу 3 мг/кг исследуемых средств или контрольного PBS. В день 14 после введения дозы животных умерщвляли, собирали образцы печени и быстро замораживали в жидком азоте. Тканевую мРНК выделяли и исследовали методом ОТ-кПЦР. Уровни мРНК человеческого НТТ сравнивали с геном домашнего хозяйства GAPDH. Затем значения нормализовали по среднему значению в контрольной AAV группе. Данные выражены в процентах от исходного значения и представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Результаты, показанные на **ФИГ. 1** и **2**, демонстрируют, что протестированные репрезентативные дуплексные средства эффективно снижают уровень матричной РНК человеческого НТТ *in vivo*.

### **Пример 3. Скрининг НТТ *in vivo* с использованием РНКи средств, направленных на Экзон 1 НТТ**

Дуплексы, представляющие интерес, направленные на экзон 1 НТТ человека, оценивали в известной модели болезни Гентингтона (БХ) на мышях, YAC128. Мыши YAC128 несут в своем геноме искусственную дрожжевую хромосому (YAC), содержащую полный человеческий ген БХ, содержащий 128 повторов CAG. У мышей YAC128 развиваются моторные нарушения и возрастная атрофия головного мозга, включая атрофию коры и полосатого тела, связанную с потерей стриарных нейронов. Мыши YAC128 демонстрируют первоначальную гиперактивность, после которой развивается моторный дефицит и, наконец, гипокинез (см., например, Slow, *et al.* (2003) *Human Molecular Genetics* 12(13):1555; Van Raamsdonk, *et al.* (2005), 2 *Human Molecular Genetics* 14(24):3823; и Carroll, *et al.* (2011) *Neurobiology of Disease* 43:257-265).

В день 0 мышам YAC128 (возрастом 7-13 недель,  $27,7 \pm 3,4$  г,  $n=36$ ) подкожно вводили однократную дозу 10 мг/кг интересующих средств или контроль PBS. В день 7 после введения дозы животных умерщвляли, собирали образцы печени и быстро замораживали в жидком азоте. Из печени выделяли мРНК и исследовали методом ОТ-кПЦР.

Влияние этих средств на полноразмерную мРНК человеческого НТТ дикого типа

показано на **ФИГ. 3А**. Эти данные демонстрируют, что протестированные репрезентативные дуплексные средства эффективно снижают уровень матричной РНК человеческого НТТ *in vivo*.

Уровни человеческого мутантного белка НТТ определяли с помощью Вестерн-блоттинга.

Вкратце, печень гомогенизировали в буфере RIPA вместе с ингибиторами протеаз. Общий белок определяли количественно с использованием набора Pierce BCA в соответствии с инструкциями производителя. Восемьдесят мкг суммарных клеточных лизатов денатурировали при кипячении в 4× LDS буфере, подвергали электрофорезу в геле ДСН-ПААГ в градиенте 3-8% трис-ацетата и переносили на мембраны из ПВДФ. Блоты блокировали блокирующим буфером Odyssey в течение 1 часа при комнатной температуре и гибридизовали со специфичными антителами в течение ночи при 4°C. Использовали следующие антитела: к НТТ (Millipore, номер по кат. MAB2166), к кальнексину (Millipore-Sigma, номер по кат. C4731, флуоресцентно-конъюгированные вторичные антитела (Licor, козы антитела против иммуноглобулинов кролика, номер по кат. 926-32211, и ослиные антитела против иммуноглобулинов мыши, номер по кат. 926-680721:5000). Детектирование полос белков проводили с помощью визуализационной системы BioRad Chemidoc MP. Интенсивность каждой полосы НТТ нормализовали по Кальнексину, используемому в качестве контроля при нанесении, и использовали нормализованные значения интенсивности для количественного определения нокдауна НТТ в образцах, обработанных мРНК, по сравнению с контролями, обработанными растворителем (1× PBS).

Влияние этих средств на уровни мутантного человеческого белка НТТ показано на **ФИГ. 3В-3С**. Эти данные демонстрируют, что протестированные иллюстративные дуплексные средства эффективно снижают уровень полноразмерной матричной РНК человеческого НТТ дикого типа (**ФИГ. 3А**), а также мутантного человеческого белка НТТ *in vivo*.

В другой серии экспериментов мышам YAC128 (возрастом 7-13 недель, 27,7±3,4 г, n=36) подкожно вводили однократную дозу 10 мг/кг интересующих средств или контроль PBS в день 0. В день 7 после введения дозы животных умерщвляли, собирали образцы печени и быстро замораживали в жидком азоте. Из печени выделяли мРНК и исследовали методом ОТ-кПЦР. Уровни мРНК полноразмерного мутантного НТТ и уровни белка полноразмерного мутантного НТТ анализировали, как описано выше. Результаты показаны на **ФИГ. 4А-4В** и демонстрируют, что протестированные репрезентативные дуплексные средства эффективно снижают уровень мутантного человеческого белка НТТ *in vivo*.

Дополнительные дуплексы, представляющие интерес, направленные на экзон 1 человеческого НТТ, также оценивали на способность ингибировать экспрессию полноразмерного человеческого НТТ дикого типа *in vivo* у мышей разного возраста и веса. В частности, в день 0 мышам (возрастом 10-16 недель, 28,2±3,7 г, n=84) подкожно вводили однократную дозу 10 мг/кг интересующих средств или контроля PBS. В день 7 после

введения дозы животных умерщвляли, собирали образцы печени и быстро замораживали в жидком азоте. Из печени выделяли мРНК и исследовали методом ОТ-кПЦР.

Уровни мРНК полноразмерного человеческого НТТ дикого типа измеряли, как описано в настоящем документе, при этом результаты, показанные на **ФИГ. 5**, продемонстрировали, что протестированные репрезентативные дуплексные средства эффективно снижают уровень полноразмерной мРНК человеческого НТТ дикого типа *in vivo*.

#### **Пример 4. Анализ взаимосвязи структуры-активности**

Представляющие интерес дуплексы, направленные на экзон 1 НТТ человека, были отобраны для дальнейшего анализа взаимосвязи между структурой и активностью (SAR) и оценены на способность ингибировать экспрессию мутантного НТТ *in vivo*.

В частности, в День 0 мышам YAC128 (возрастом 6-9 недель, n=4 в группе) подкожно вводили однократную дозу 10 мг/кг интересующих средств или контроль PBS. В день 7 после введения дозы животных умерщвляли, собирали образцы печени и быстро замораживали в жидком азоте. Из печени выделяли мРНК и исследовали методом ОТ-кПЦР.

На **ФИГ. 6** показан влияние этих средств на уровни полноразмерной мРНК мутантного человеческого НТТ и уровни полноразмерного мутантного человеческого белка. Данные демонстрируют, что средства ингибируют экспрессию экзона 1 мутантного человеческого НТТ и полноразмерной мРНК мутантного человеческого НТТ и полноразмерного человеческого белка *in vivo*.

Дополнительные интересующие дуплексы также оценивали на мышах YAC128 (возрастом 6 недель, n=4 на группу). В день 0 мышам подкожно вводили однократную дозу 10 мг/кг интересующих средств или контроля PBS. В день 7 после введения дозы животных умерщвляли, собирали образцы печени и быстро замораживали в жидком азоте. Из печени выделяли мРНК и исследовали методом ОТ-кПЦР.

На **ФИГ. 7** показано влияние этих средств на уровни полноразмерной мРНК мутантного человеческого НТТ.

#### **Пример 5. Скрининг *in vitro* в человеческих фибробластах пациентов с БХ.**

Влияние представляющих интерес дуплексов на экспрессию полноразмерного человеческого НТТ дикого типа и полноразмерного мутантного НТТ также оценивали в фибробластах человека. Фибробласты были получены из Института Кориелла, от взрослого здорового контрольного пациента ("Контроль", GM02153), пациента с БХ, развившейся в зрелом возрасте ("Взрослый", GM04478), и пациента с БХ, развившейся в несовершеннолетнем возрасте ("Ювенильный", GM09197). Фибробласты трансфицировали либо 10 нМ, либо 50 нМ дуплексов, направленных на экзон 1 гена НТТ или на полноразмерный ген НТТ.

Результаты, показанные на **ФИГ. 8А-8В**, **ФИГ. 9А-9В**, **ФИГ. 10А-10В** и **ФИГ. 11А-11В**, демонстрируют, что средства, направленные на экзон 1 гена НТТ или полноразмерный ген НТТ, ингибируют экспрессию полноразмерной мРНК мутантного человеческого НТТ в

образцах пациентов *in vitro*.

**Пример 6. НТТ скрининг *in vivo* с использованием РНКи средств, направленных на полноразмерный человеческий НТТ.**

Дуплексы, представляющие интерес, направленные на полноразмерный человеческий НТТ, идентифицированные в представленных выше исследованиях *in vitro*, оценивали *in vivo* с применением мышинной модели YAC128 и методов с использованием AAV, как описано в настоящем документе.

В день -14 перед введением дозы мышей дикого типа (C57BL/6, возрастом 7-13 недель,  $27,7 \pm 3,4$  г, n=36) трансдуцировали путем ретроорбитального введения  $2 \times 10^{10}$  вирусных частиц вектора на основе аденоассоциированного вируса 8 (AAV8), кодирующего часть НТТ человека, включающего AAV1, AAV2, AAV3 или AAV4, как описано в Примере 2 выше.

В день 0 трансдуцированным мышам и мышам YAC128 подкожно вводили однократную дозу 3 мг/кг или 10 мг/кг интересующих средств или контроля PBS. В день 7 или 14 после введения дозы животных умерщвляли, собирали образцы печени и быстро замораживали в жидком азоте. Из печени выделяли мРНК и исследовали методом ОТ-кПЦР.

Как показано на **ФИГ. 12**, средства ингибируют экспрессию полноразмерной мРНК человеческого НТТ или полноразмерного мутантного человеческого НТТ *in vivo* при использовании обеих экспериментальных моделей.

Дополнительные представляющие интерес дуплексы, направленные на полноразмерный человеческий НТТ, также оценивали на способность ингибировать человеческий НТТ дикого типа *in vivo*.

В день -14 перед введением дозы мышей дикого типа (C57BL/6, возрастом 7-13 недель,  $27,7 \pm 3,4$  г, n=36) трансдуцировали путем внутривенного введения  $2 \times 10^{10}$  вирусных частиц AAV1, AAV2, AAV3, или AAV4 (см. Таблицу выше в Примере 2).

В день 0 трансдуцированным мышам подкожно вводили однократную дозу 3 мг/кг интересующих средств или контроля PBS. В день 14 после введения дозы животных умерщвляли, образцы печени собирали и быстро замораживали в жидком азоте. Из печени выделяли мРНК и исследовали методом ОТ-кПЦР.

Как показано на **ФИГ. 13A-13D**, средства ингибируют экспрессию полноразмерной мРНК человеческого НТТ дикого типа *in vivo*, при этом было определено, что многочисленные дуплексы, направленные на полноразмерный транскрипт человеческого НТТ, обладают эффективностью более 90%.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Средство на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии Хантингтина (НТТ), где средство на основе дцРНК включает смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область,

где смысловая цепь включает по меньшей мере 15 последовательных нуклеотидов, отличающихся не больше чем 3 нуклеотидами от нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 1, и антисмысловая цепь включает по меньшей мере 15 последовательных нуклеотидов, отличающихся не больше чем 3 нуклеотидами от нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 6, и

где один или больше липофильных фрагментов конъюгированы с одним или больше внутренними положениями по меньшей мере на одной из смысловой цепи или антисмысловой цепи.

2. Средство на основе дцРНК по п.1, где нуклеотидная последовательность смысловой цепи включает любую из нуклеотидных последовательностей смысловой цепи в любой из Таблиц 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 27-30, 32 или 33.

3. Средство на основе дцРНК по п.1 или 2, где липофильный фрагмент конъюгирован при посредстве линкера или носителя.

4. Двухцепочечная рибонуклеиновая кислота (дцРНК) для ингибирования экспрессии Хантингтина (НТТ) в клетке, где дцРНК включает смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область, где антисмысловая цепь включает область комплементарности с мРНК, кодирующей НТТ, и где область комплементарности включает по меньшей мере 15 последовательных нуклеотидов, отличающихся не больше чем 3 нуклеотидами от любой из антисмысловых нуклеотидных последовательностей в любой из Таблиц 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 27-30, 32 или 33.

5. Средство на основе дцРНК по п.4, где смысловая цепь, антисмысловая цепь или и смысловая цепь, и антисмысловая цепь конъюгированы с одним или больше липофильными фрагментами.

6. Средство на основе дцРНК по п.5, где липофильный фрагмент конъюгирован с одним или больше внутренними положениями в двухцепочечной области средства на основе дцРНК.

7. Средство на основе дцРНК по п.5 или 6, где один или больше липофильных фрагментов конъюгированы с одним или больше внутренними положениями на антисмысловой цепи.

8. Средство на основе дцРНК по п.5 или 6, где один или больше липофильных фрагментов конъюгированы с одним или больше внутренними положениями по меньшей мере на одной цепи при посредстве линкера или носителя.

9. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-3 и 5-8, где липофильность липофильного фрагмента, измеряемая по  $\log K_{ow}$ , превышает 0.

10. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-3 и 5-9, где гидрофобность



средства на основе дцРНК, измеряемая по несвязанной фракции в анализе связывания средства на основе дцРНК с белками плазмы крови, превышает 0,2.

11. Средство на основе дцРНК по п.10, где анализ связывания с белками плазмы крови представляет собой анализ сдвига электрофоретической подвижности с использованием белка человеческого сывороточного альбумина.

12. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-3 и 7-11, где внутренние положения включают все положения кроме двух концевых положений от каждого конца смысловой цепи или антисмысловой цепи.

13. Средство на основе дцРНК по п.12, где внутренние положения включают все положения кроме трех концевых положений от каждого конца смысловой цепи или антисмысловой цепи.

14. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-3 и 5-13, где внутренние положения исключают область сайта расщепления смысловой цепи.

15. Средство на основе дцРНК по п.14, где внутренние положения включают все положения кроме положений 9-12 при отсчете от 5'-конца смысловой цепи.

16. Средство на основе дцРНК по п.14, где внутренние положения включают все положения кроме положений 11-13 при отсчете от 3'-конца смысловой цепи.

17. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-3 и 5-13, где внутренние положения исключают область сайта расщепления антисмысловой цепи.

18. Средство на основе дцРНК по п.17, где внутренние положения включают все положения кроме положений 12-14 при отсчете от 5'-конца антисмысловой цепи.

19. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-3 и 5-18, где внутренние положения включают все положения кроме положений 11-13 на смысловой цепи при отсчете от 3'-конца и положений 12-14 на антисмысловой цепи при отсчете от 5'-конца.

20. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-3 и 5-19, где один или больше липофильных фрагментов конъюгированы с одним или больше внутренними положениями, выбранными из группы, состоящей из положений 4-8 и 13-18 на смысловой цепи и положений 6-10 и 15-18 на антисмысловой цепи при отсчете от 5'-конца каждой цепи.

21. Средство на основе дцРНК по п.20, где один или больше липофильных фрагментов конъюгированы с одним или больше внутренними положениями, выбранными из группы, состоящей из положений 5, 6, 7, 15, и 17 на смысловой цепи и положений 15 и 17 на антисмысловой цепи при отсчете от 5'-конца каждой цепи.

22. Средство на основе дцРНК по п.6, где положения в двухцепочечной области исключают область сайта расщепления смысловой цепи.

23. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-3 и 5-22, где смысловая цепь имеет длину 21 нуклеотид, антисмысловая цепь имеет длину 23 нуклеотида, и липофильный фрагмент конъюгирован с положением 20, положением 15, положением 1, положением 7, положением 6 или положением 2 смысловой цепи, или положением 16 антисмысловой цепи.

24. Средство на основе дцРНК по любому из пп.5-22, где смысловая цепь имеет

длину 21 нуклеотид, антисмысловая цепь имеет длину 23 нуклеотида, и липофильный фрагмент конъюгирован с положением 21, положением 20, положением 15, положением 1, положением 7, положением 6 или положением 2 смысловой цепи, или положением 16 антисмысловой цепи.

25. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-3 и 5-24, где липофильный фрагмент является алифатическим, алициклическим, или полиалициклическим соединением.

26. Средство на основе дцРНК по п.25, где липофильный фрагмент выбран из группы, состоящей из липида, холестерина, ретиноевой кислоты, желчной кислоты, уксусной кислоты адамантана, 1-пирен-масляной кислоты, дигидротестостерона, 1,3-бис-О(гексадецил)глицерина, геранилосигексанола, гексадецил-глицерина, борнеола, ментола, 1,3-пропандиола, гептадецильной группы, пальмитиновой кислоты, миристиновой кислоты, О3-(олеил)литохолевой кислоты, О3-(олеил)холевой кислоты, диметокситритила или феноксазина.

27. Средство на основе дцРНК по п.26, где липофильный фрагмент содержит насыщенную или ненасыщенную С4-С30 углеводородную цепь и дополнительную функциональную группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксила, амина, карбоксила, сульфоната, фосфата, тиола, азиды и алкина.

28. Средство на основе дцРНК по п.27, где липофильный фрагмент содержит насыщенную или ненасыщенную С6-С18 углеводородную цепь.

29. Средство на основе дцРНК по п.28, где липофильный фрагмент содержит насыщенную или ненасыщенную С16 углеводородную цепь.

30. Средство на основе дцРНК по п.29, где насыщенная или ненасыщенная С16 углеводородная цепь конъюгирована с положением 6 при отсчете от 5'-конца цепи.

31. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-3 и 5-30, где липофильный фрагмент конъюгирован при посредстве носителя, заменяющего один или больше нуклеотидов во внутреннем положении(ях) или двухцепочечной области.

32. Средство на основе дцРНК по п.31, где носителем является циклическая группа, выбранная из группы, состоящей из пирролидинила, пиразолинила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, [1,3]диоксоланила, оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, хиноксалинила, пиридазинонила, тетрагидрофуранила и декалинила; или ациклическая группа на основе сериного скелета или диэтаноламинового скелета.

33. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-3 и 5-32, где липофильный фрагмент конъюгирован со средством на основе дцРНК через линкер, содержащий простую эфирную, тиоэфирную, карбамидную, карбонатную, амина, амидную, малеимид-тиоэфирную, дисульфидную, фосфодиефирную, сульфонамидную связь, продукт клик-реакции или карбамат.

34. Средство на основе двухцепочечной иРНК по любому из пп.1-3 и 5-33, где липофильный фрагмент конъюгирован с нуклеиновым основанием, остатком сахара или

межнуклеозидной связью.

35. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-34, где средство на основе дцРНК включает по меньшей мере один модифицированный нуклеотид.

36. Средство на основе дцРНК по п.35, где не больше чем пять нуклеотидов смысловой цепи и не больше чем пять нуклеотидов антисмысловой цепи являются немодифицированными нуклеотидами

37. Средство на основе дцРНК по п.35, где все нуклеотиды смысловой цепи и все нуклеотиды антисмысловой цепи являются модифицированными нуклеотидами.

38. Средство на основе дцРНК по любому из пп.35-37, где по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы дезоксинуклеотида, 3'-концевого дезокситиминового (dT) нуклеотида, 2'-О-метил-модифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезоксид-модифицированного нуклеотида, замкнутого нуклеотида, разомкнутого нуклеотида, конформационно ограниченного нуклеотида, затрудненного этил-нуклеотида, абазического нуклеотида, 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, включающего неприродное основание, тетрагидропиран-модифицированного нуклеотида, 1,5-ангидрогекситол-модифицированного нуклеотида, циклогексенил-модифицированного нуклеотида, нуклеотида, включающего 5'-фосфоротиоатную группу, нуклеотида, включающего 5'-метилфосфонатную группу, нуклеотида, включающего 5'-фосфат или миметик 5'-фосфата, нуклеотида, включающего винилфосфонат, нуклеотида, включающего аденозин-гликольнуклеиновую кислоту (GNA), нуклеотида, включающего S-изомер тимидин-гликольнуклеиновой кислоты (GNA), нуклеотида, включающего 2-гидроксиметилтетрагидрофуран-5-фосфат, нуклеотида, включающего 2'-дезокситимидин-3'-фосфат, нуклеотида, включающего 2'-дезоксигуанозин-3'-фосфат, и концевого нуклеотида, связанного с производным холестерина, бисдециламидной группой додекановой кислоты; ацитидин-2'-фосфата, гуанозин-2'-фосфата, уридин-2'-фосфата, аденозин-2'-фосфата, 2'-О-гексадецил-аденозин-3'-фосфата, 2'-О-гексадецилцитидин-3'-фосфата, 2'-О-гексадецилгуанозин-3'-фосфата и 2'-О-гексадецилуридин-3'-фосфата и их комбинаций.

39. Средство на основе дцРНК по п.38, где модифицированный нуклеотид выбран из группы, состоящей из 2'-дезоксид-2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезоксид-модифицированного нуклеотида, 3'-концевых дезокситиминовых нуклеотидов (dT), замкнутого нуклеотида, абазического нуклеотида, 2'-амино-модифицированного нуклеотида, 2'-алкил-модифицированного нуклеотида, морфолино нуклеотида, фосфорамидата и нуклеотида, включающего неприродное основание.

40. Средство на основе дцРНК по п.38, где 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) и, винилфосфонатного нуклеотида; и их комбинаций.

41. Средство на основе дцРНК по п.38, где по меньшей мере одна из модификаций на нуклеотидах является термически дестабилизирующей нуклеотидной модификацией.

42. Средство на основе дцРНК по п.41, где термически дестабилизирующая нуклеотидная модификация выбрана из группы, состоящей из абазической модификации; нарушения комплементарности с противоположным нуклеотидом в дуплексе; и дестабилизирующей модификации сахара, 2'-дезоксид-модификации, ациклического нуклеотида, незамкнутых нуклеиновых кислот (UNA) и глицерин-нуклеиновой кислоты (GNA).

43. Средство на основе дцРНК по п.38, где модифицированный нуклеотид включает короткую последовательность 3'-концевых дезокситиминовых нуклеотидов (dT).

44. Средство на основе дцРНК по п.38, где модификациями на нуклеотидах являются 2'-О-метил, GNA и 2'-фтор модификации.

45. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-44, дополнительно включающее по меньшей мере одну фосфоротиоатную межнуклеотидную связь.

46. Средство на основе дцРНК по п.45, где средство на основе дцРНК включает 6-8 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей.

47. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-45, где каждая цепь имеет длину не больше 30 нуклеотидов.

48. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-47, где по меньшей мере одна цепь включает 3'-оверхенг, содержащий по меньшей мере 1 нуклеотид.

49. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-47, где по меньшей мере одна цепь включает 3'-оверхенг, содержащий по меньшей мере 2 нуклеотида.

50. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-49, где двухцепочечная область имеет длину 15-30 пар нуклеотидов.

51. Средство на основе дцРНК по п.50, где двухцепочечная область имеет длину 17-23 пары нуклеотидов.

52. Средство на основе дцРНК по п.50, где двухцепочечная область имеет длину 17-25 пар нуклеотидов.

53. Средство на основе дцРНК по п.50, где двухцепочечная область имеет длину 23-27 пар нуклеотидов.

54. Средство на основе дцРНК по п.50, где двухцепочечная область является 19-21 пар нуклеотидов.

55. Средство на основе дцРНК по п.50, где двухцепочечная область имеет длину 21-23 пары нуклеотидов.

56. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-55, где каждая цепь содержит 19-30 нуклеотидов.

57. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-55, где каждая цепь содержит 19-

23 нуклеотида.

58. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-55, где каждая цепь содержит 21-23 нуклеотида.

59. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-58, дополнительно включающее направляющий лиганд, который направленно взаимодействует с тканью печени.

60. Средство на основе дцРНК по п.59, где направляющим лигандом является конъюгат GalNAc.

61. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-3 и 5-60, где липофильный фрагмент или направляющий лиганд конъюгирован через биорасщепляемый линкер, выбранный из группы, состоящей из ДНК, РНК, дисульфида, амида, функционализированных моносахаридов или олигосахаридов галактозамина, глюкозамина, глюкозы, галактозы, маннозы и их комбинаций.

62. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-3 и 5-61, где 3'-конец смысловой цепи защищен посредством кэпа, который представляет собой циклическую группу, содержащую амин, причем указанная циклическая группа выбрана из группы, состоящей из пирролидинила, пирозолинила, пирозолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, [1,3]диоксоланила, оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, хиноксалинила, пиридазинонила, тетрагидрофуранила и декалинила.

63. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-62, дополнительно включающее: концевую, хиральную модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Sp-конфигурации,

концевую, хиральную модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Rp-конфигурации, и

концевую, хиральную модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора связи либо в Rp-конфигурации, либо в Sp-конфигурации.

64. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-62, дополнительно включающее: концевую, хиральную модификацию, присутствующую на первой и второй межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Sp-конфигурации,

концевую, хиральную модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Rp-конфигурации, и

концевую, хиральную модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора связи либо в Rp, либо в Sp-конфигурации.

65. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-62, дополнительно включающее:

концевую, хиральную модификацию, присутствующую на первой, второй и третьей межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Sp-конфигурации,

концевую, хиральную модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Rp-конфигурации, и

концевую, хиральную модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора связи либо в Rp, либо в Sp-конфигурации.

66. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-62, дополнительно включающее:

концевую, хиральную модификацию, присутствующую на первой и второй межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Sp-конфигурации,

концевую, хиральную модификацию, присутствующую на третьей межнуклеотидной связи на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Rp-конфигурации,

концевую, хиральную модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Rp-конфигурации, и

концевую, хиральную модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора связи либо в Rp, либо в Sp-конфигурации.

67. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-62, дополнительно включающее:

концевую, хиральную модификацию, присутствующую на первой и второй межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Sp-конфигурации,

концевую, хиральную модификацию, присутствующую на первой и второй межнуклеотидных связях на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Rp-конфигурации, и

концевую, хиральную модификацию, присутствующую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора связи либо в Rp, либо в Sp-конфигурации.

68. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-67, дополнительно включающее фосфат или миметик фосфата на 5'-конце антисмысловой цепи.

69. Средство на основе дцРНК по п.68, где миметик фосфата представляет собой 5'-винилфосфонат (VP).

70. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-69, где пара оснований в 1 положении 5'-конца антисмысловой цепи дуплекса является парой оснований AU.

71. Средство на основе дцРНК по любому из пп.1-70, где смысловая цепь содержит в общей сложности 21 нуклеотид, и антисмысловая цепь содержит в общей сложности 23

нуклеотида.

72. Клетка, содержащая средство на основе дцРНК по любому из пп.1-71.

73. Фармацевтическая композиция для ингибирования экспрессии гена, кодирующего НТТ, включающая средство на основе дцРНК по любому из пп.1-71.

74. Фармацевтическая композиция, включающая средство на основе дцРНК по любому из пп.1-71 и липидный состав.

75. Способ ингибирования экспрессии гена хантингтина (НТТ) в клетке, включающий:

(а) контакт клетки со средством на основе дцРНК по любому из пп.1-71 или фармацевтической композиции по п.73 или 74; и

(б) поддерживание клетки, полученной в стадии (а), в течение времени, достаточного для получения деградации мРНК транскрипта гена НТТ, осуществляя, таким образом, ингибирование экспрессии гена НТТ в клетке.

76. Способ по п.75, где клетка присутствует в организме субъекта.

77. Способ по п.76, где субъектом является человек.

78. Способ по любому из пп.75-77, где экспрессия НТТ ингибирована по меньшей мере на 50%.

79. Способ по п.77, где у субъекта было диагностировано НТТ-ассоциированное заболевание.

80. Способ по п.79, где болезнь с удлинением нуклеотидного повтора является болезнью Хантингтона.

81. Способ лечения субъекта, у которого было диагностировано НТТ-ассоциированное заболевание, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества средства на основе дцРНК по любому из пп.1-71 или фармацевтической композиции по п.73 или 74, осуществляя, таким образом, лечение субъекта.

82. Способ по п.81, где лечение включает улучшение по меньшей мере одного признака или симптома заболевания.

83. Способ по п.81, где лечение включает предупреждение прогрессирования заболевания.

84. Способ по п.81, где НТТ-ассоциированным заболеванием является болезнь Хантингтона.

85. Способ по любому из пп.81-84, где средство на основе дцРНК вводят субъекту в дозе от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг.

86. Способ по любому из пп.81-85, где средство на основе дцРНК вводят субъекту интратекально.

87. Способ по любому из пп.81-86, дополнительно включающий измерение уровня НТТ в образце, полученном у субъекта.

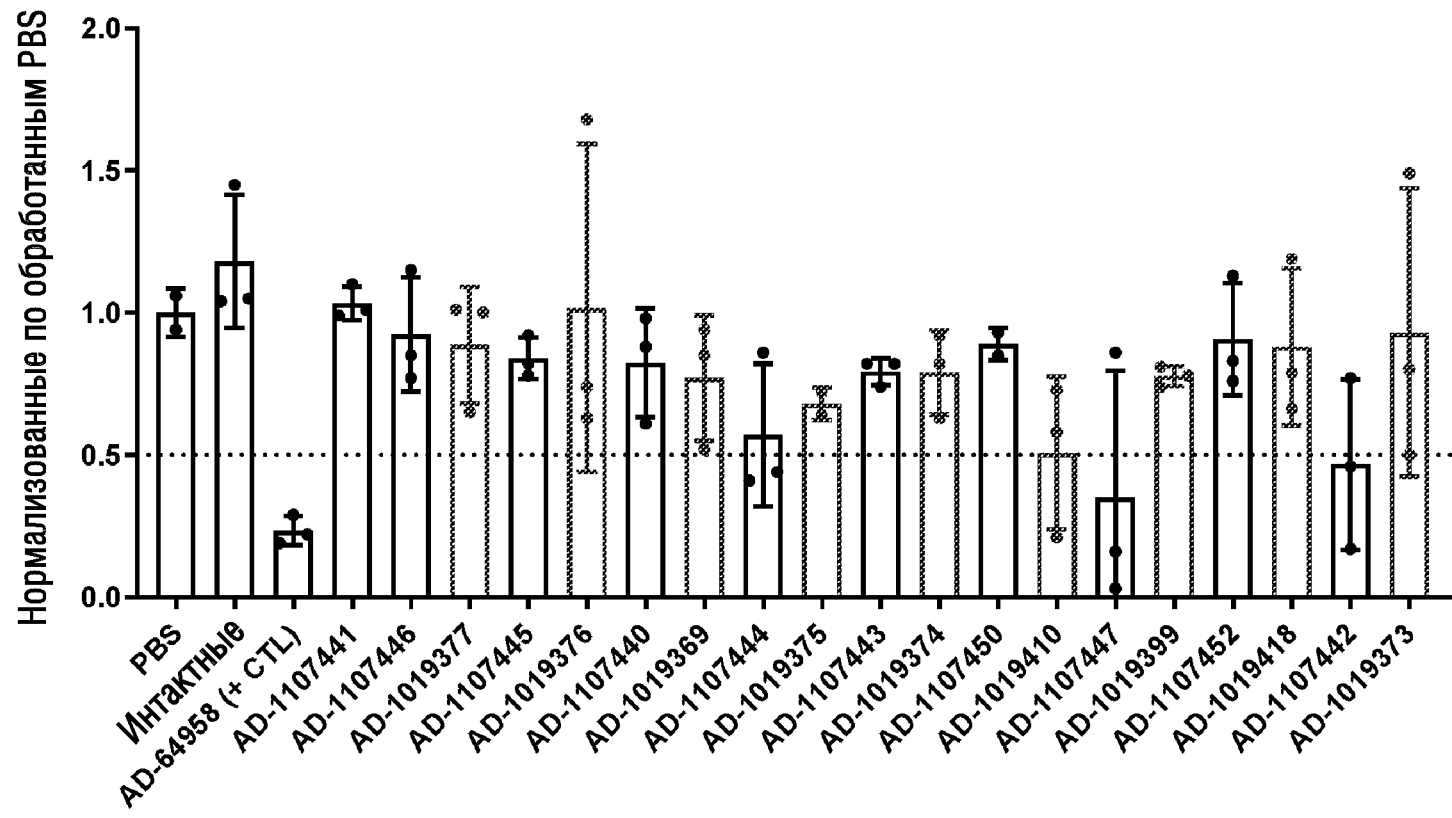
88. Способ по любому из пп.81-87, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного средства, подходящего для лечения или профилактики НТТ-

ассоциированного заболевания.

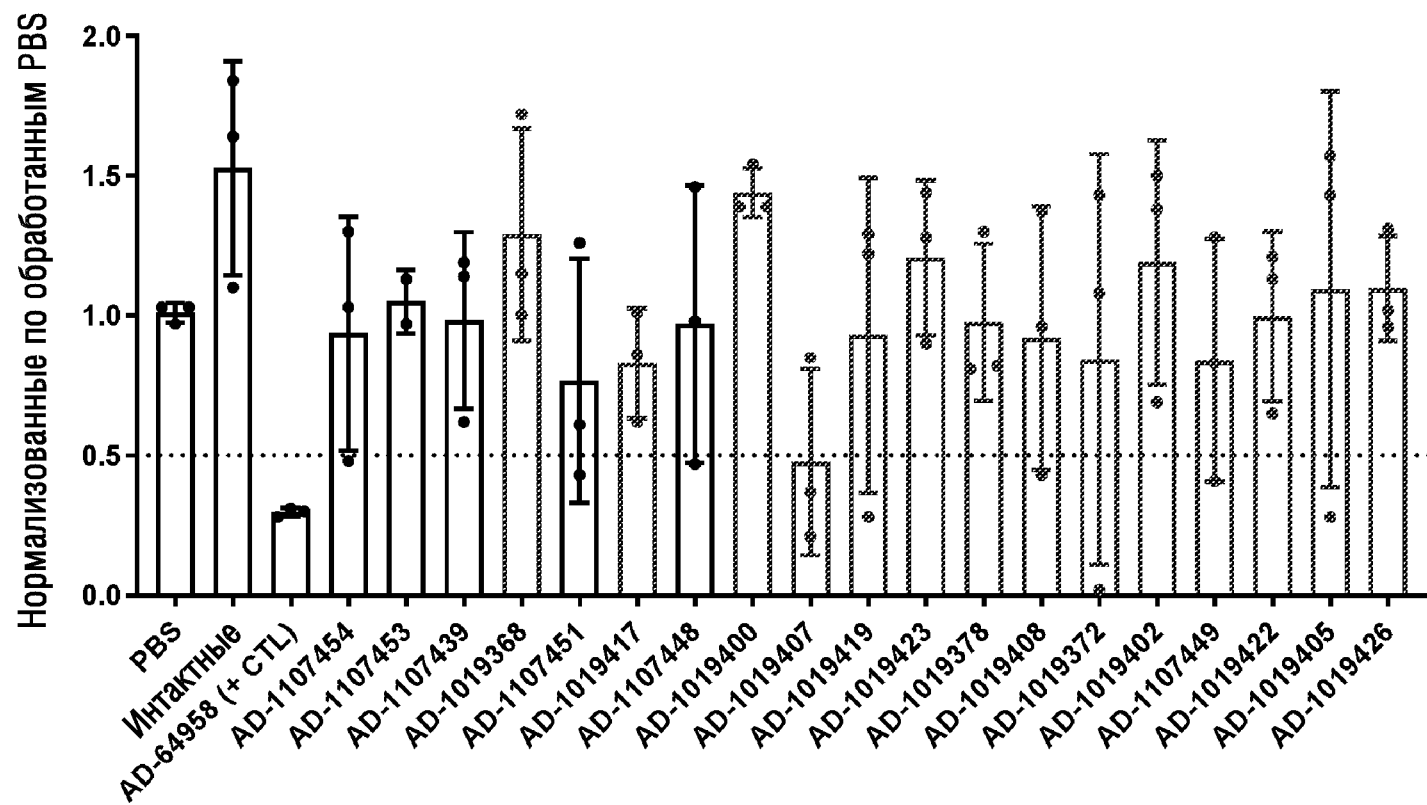
По доверенности



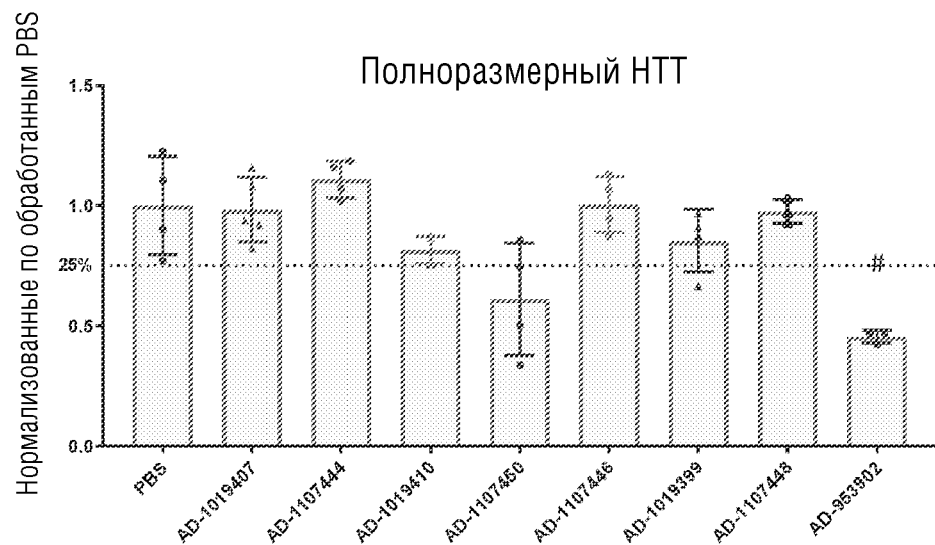
ФИГ.1



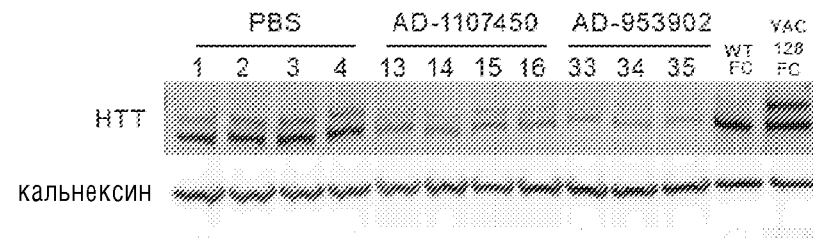
ФИГ.2



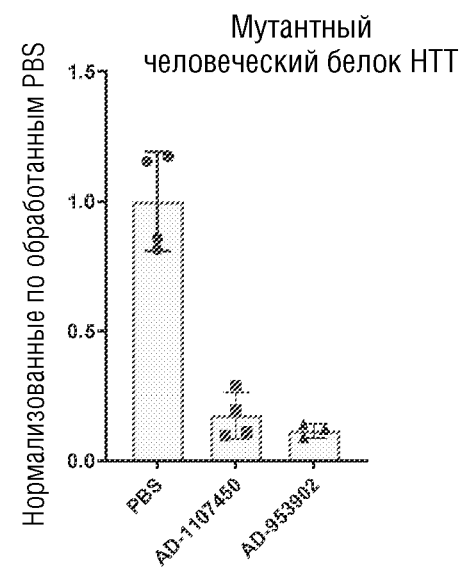
ФИГ.3А



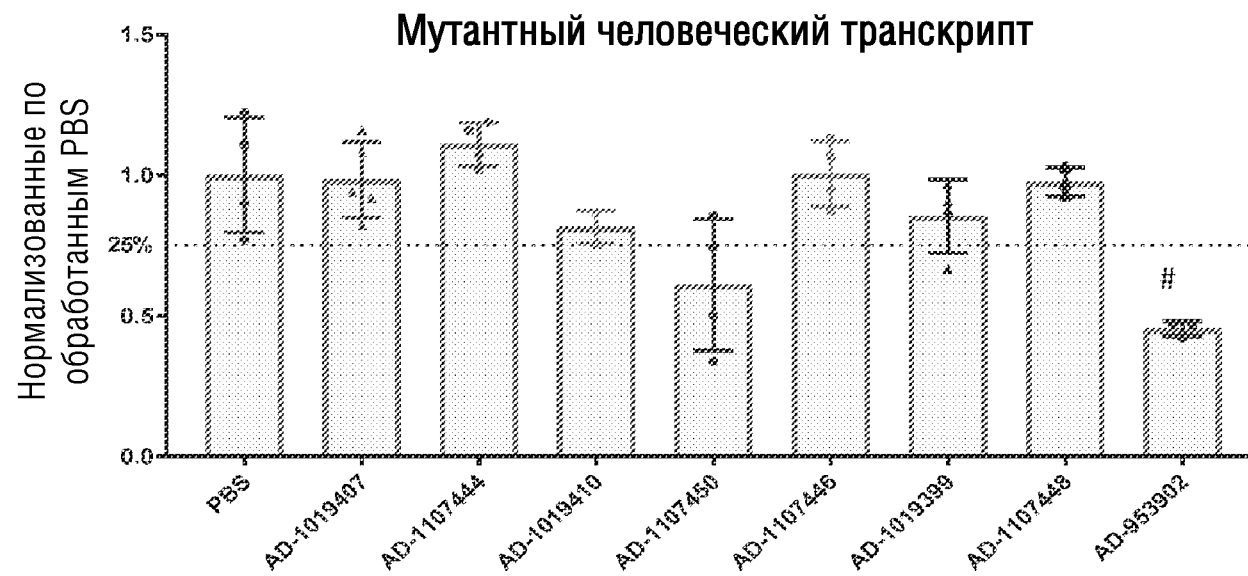
ФИГ.3В



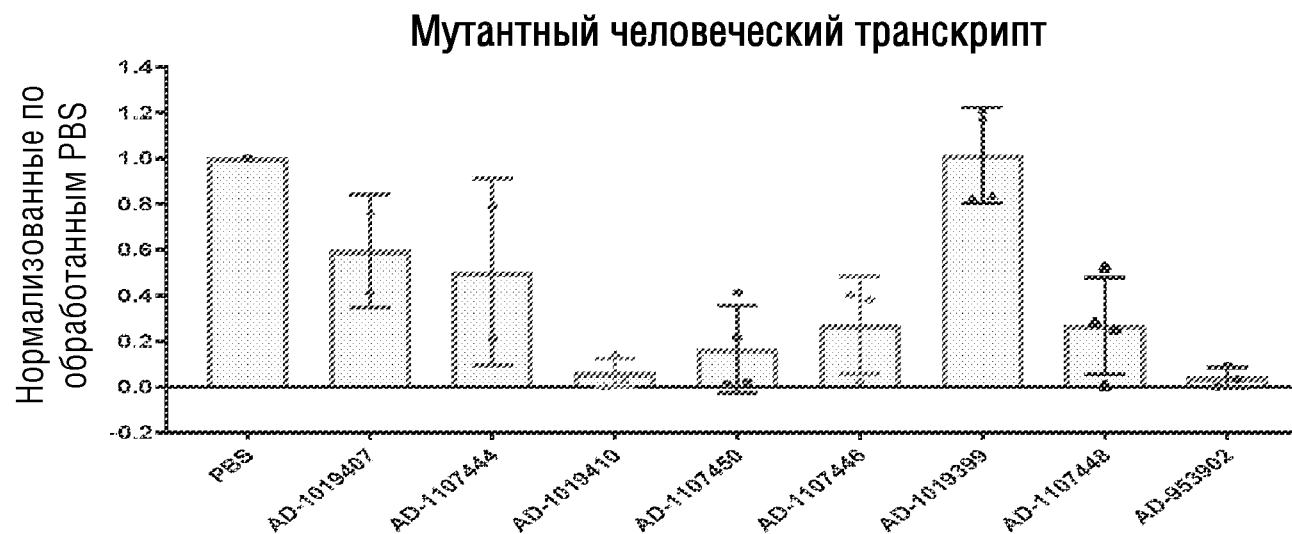
ФИГ.3С



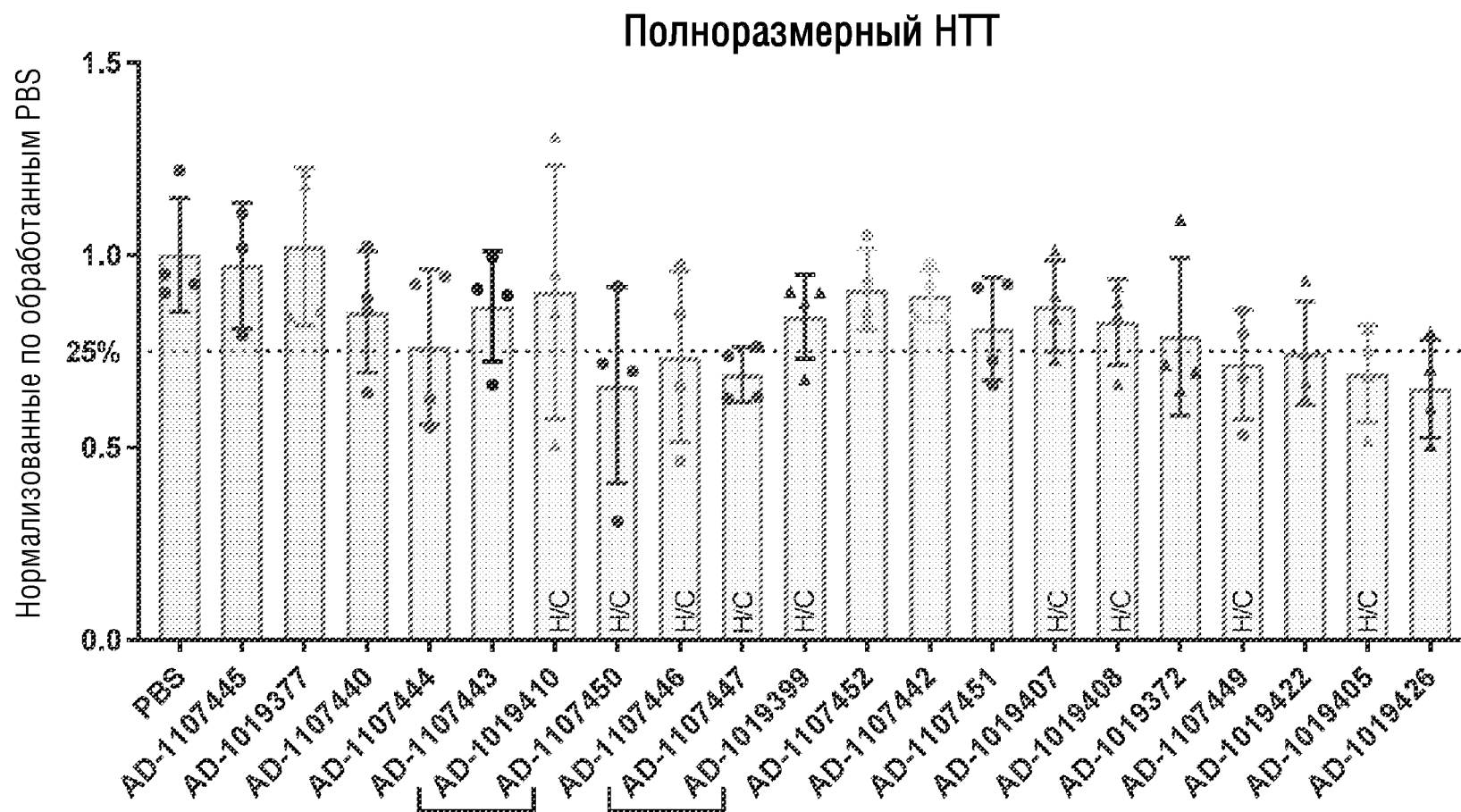
ФИГ.4А



ФИГ.4В

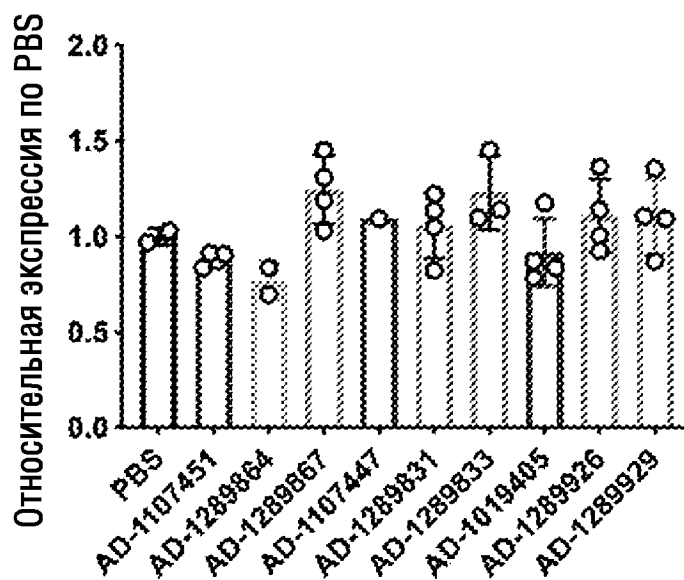


ФИГ.5

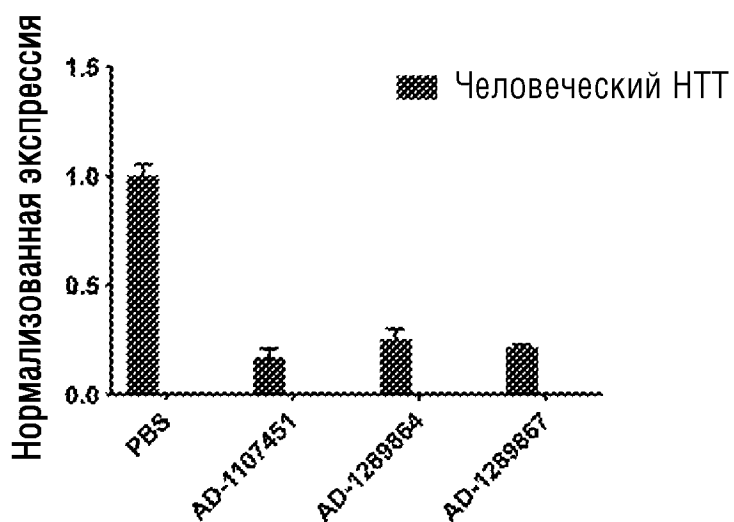


ФИГ.6

### Мутантный человеческий полноразмерный НТТ

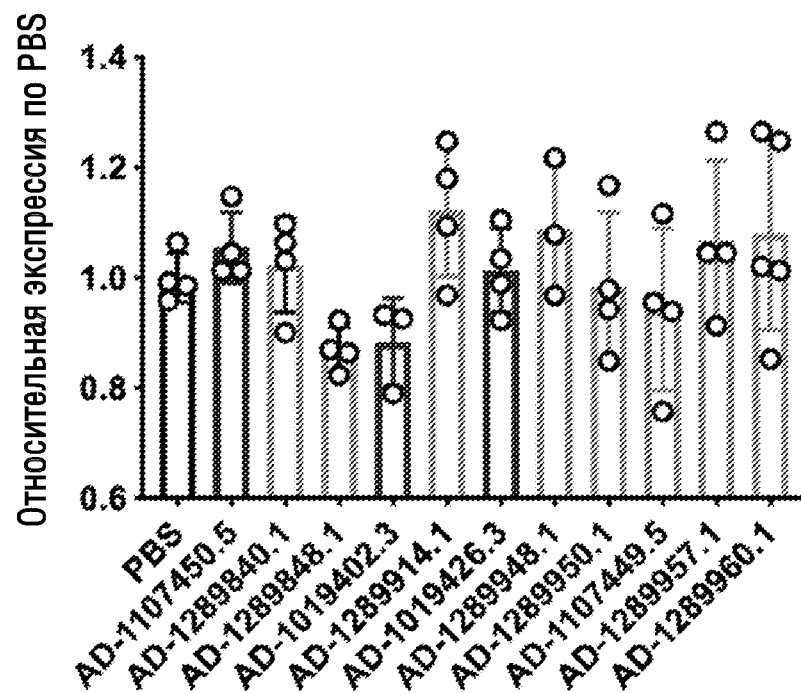


### Количественное определение белка



ФИГ.7

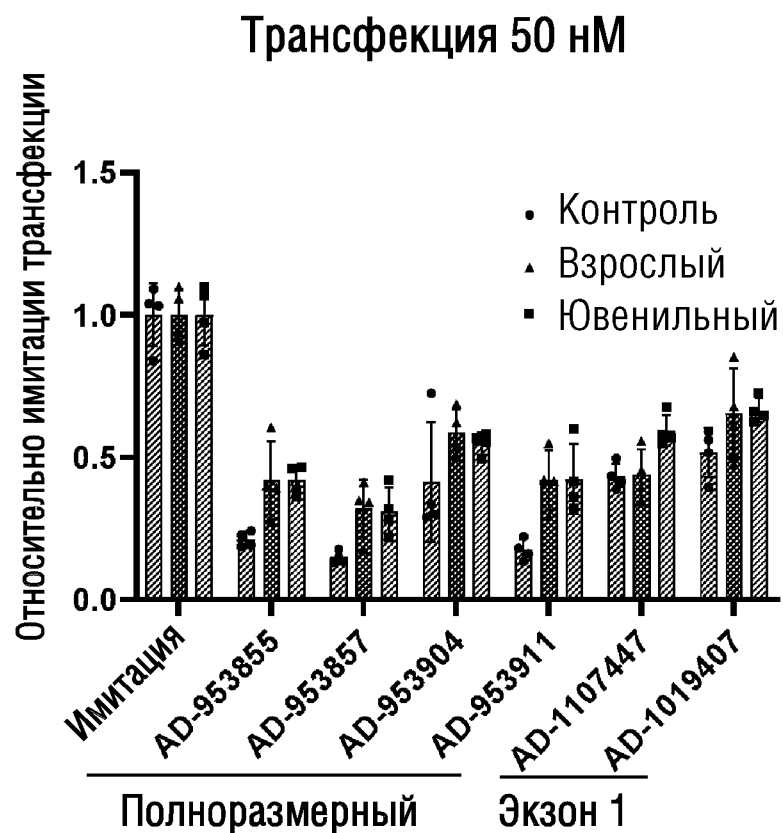
Мутантный человеческий полноразмерный НТТ



ФИГ.8А

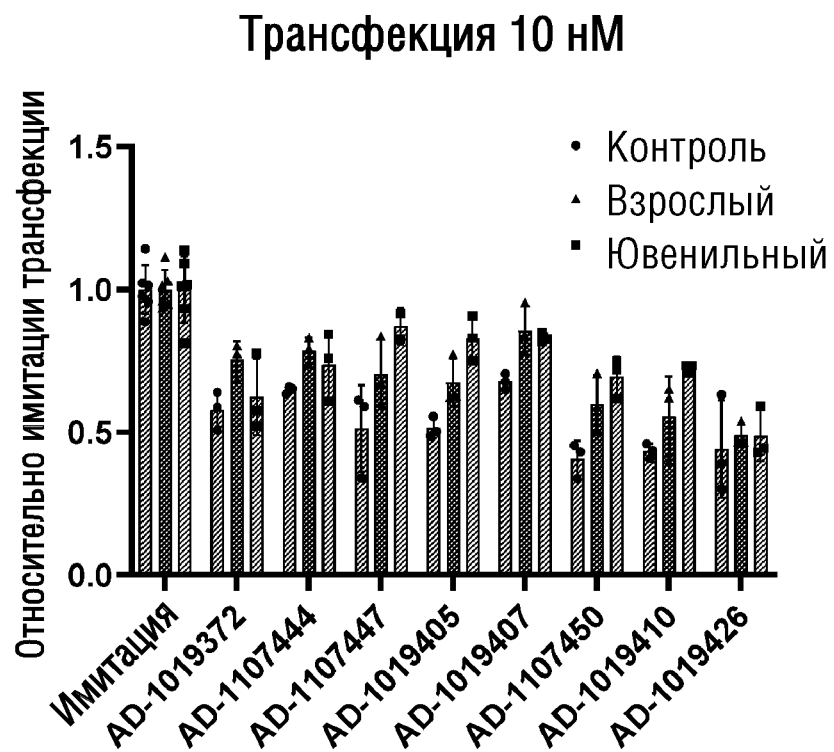


ФИГ.8В

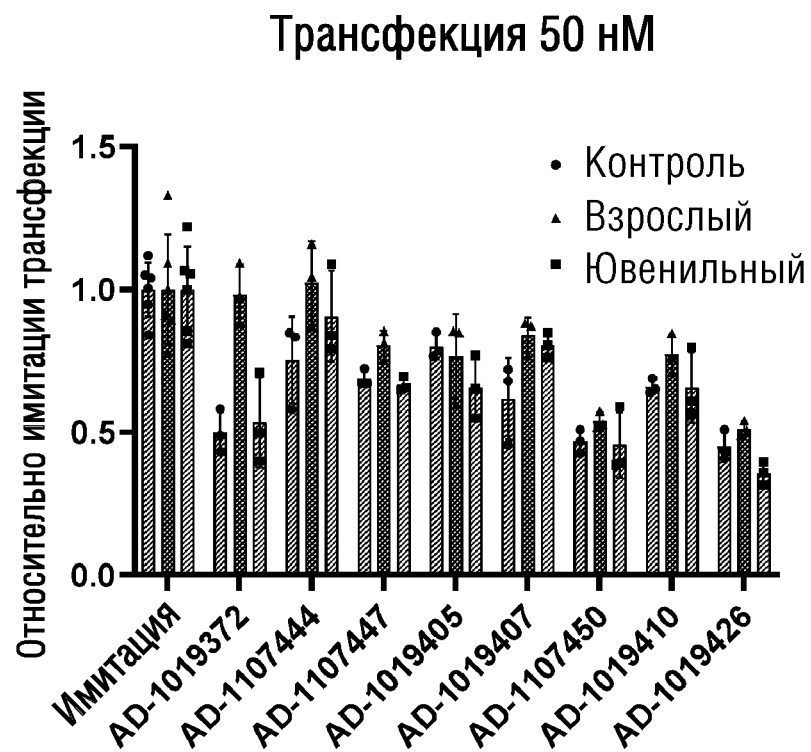




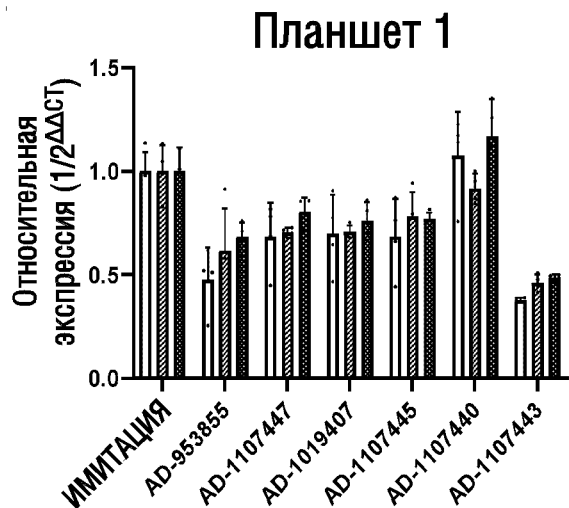
ФИГ.9А



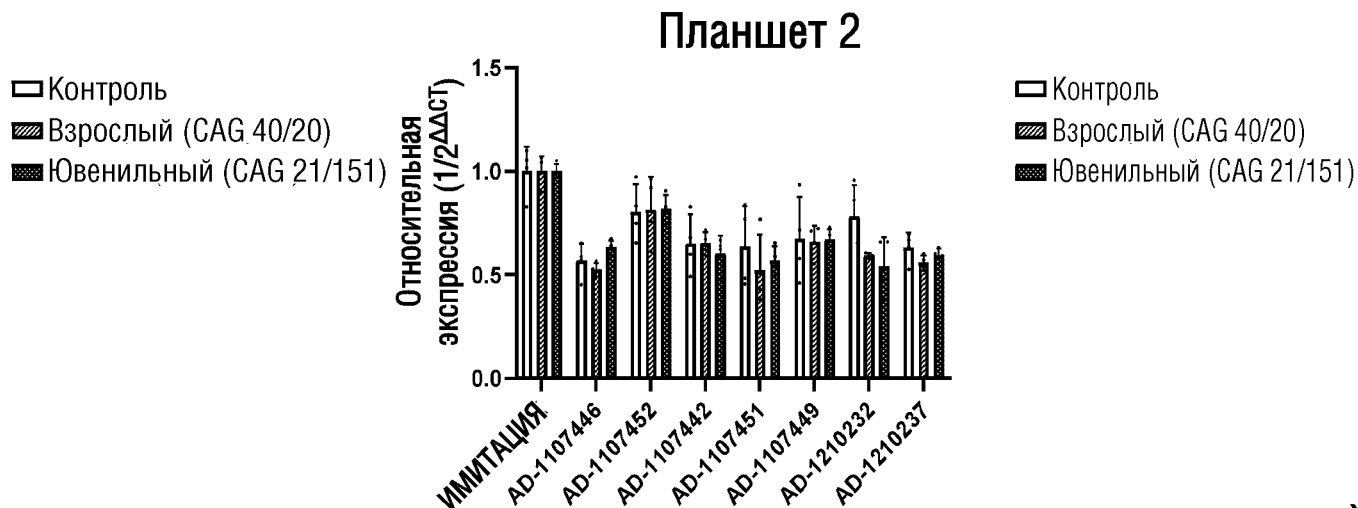
ФИГ.9В



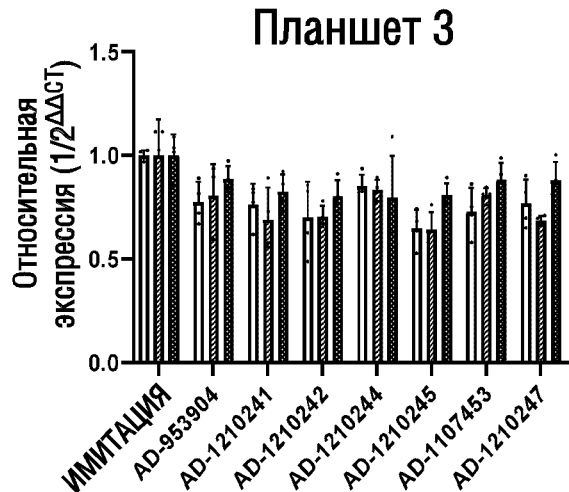
ФИГ.10А



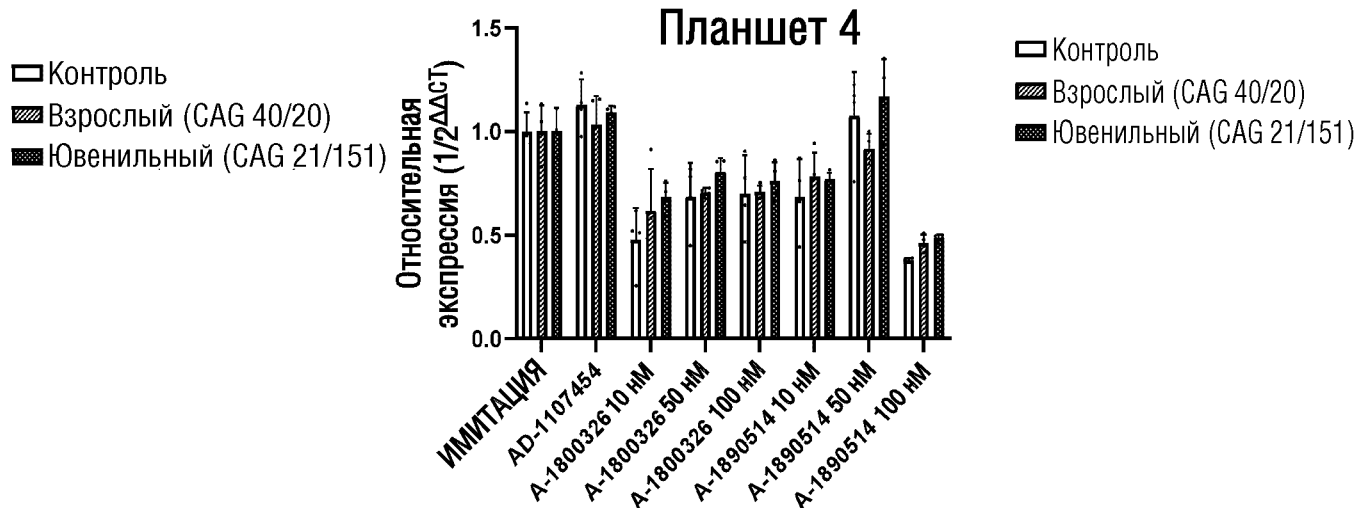
ФИГ.10В



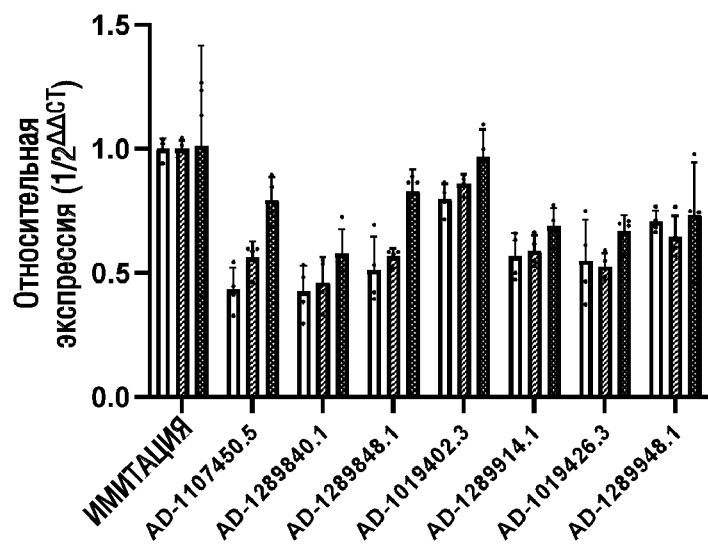
ФИГ.10С



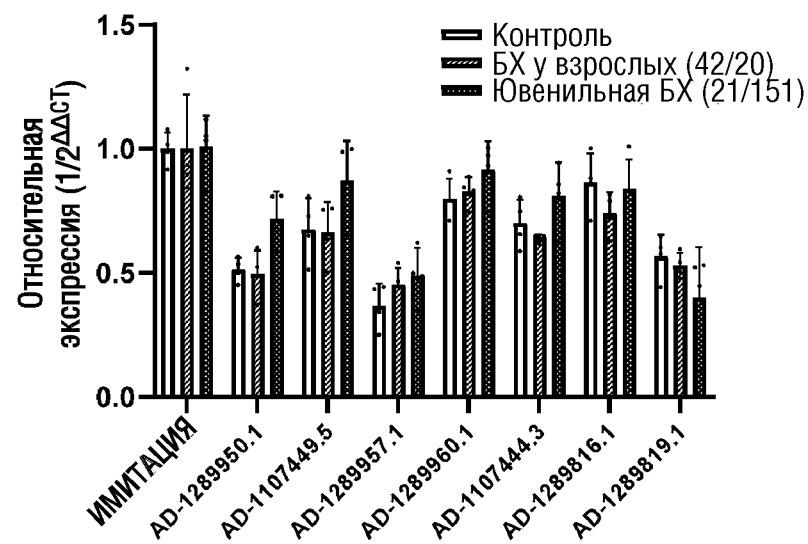
ФИГ.10D



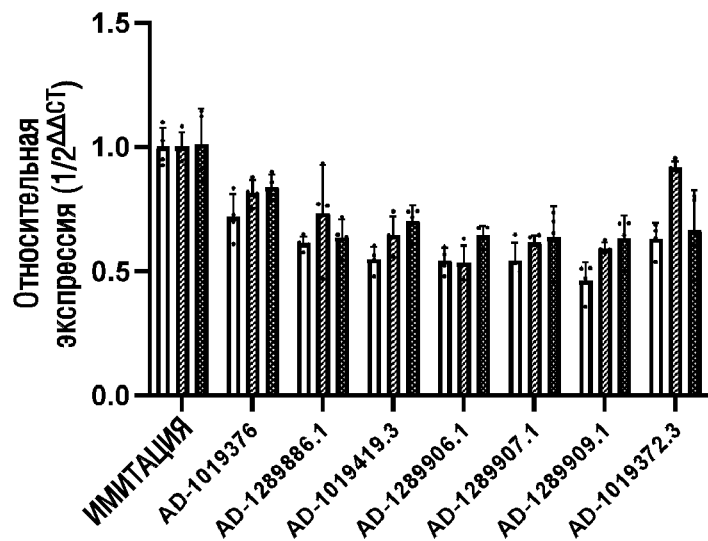
ФИГ.11А



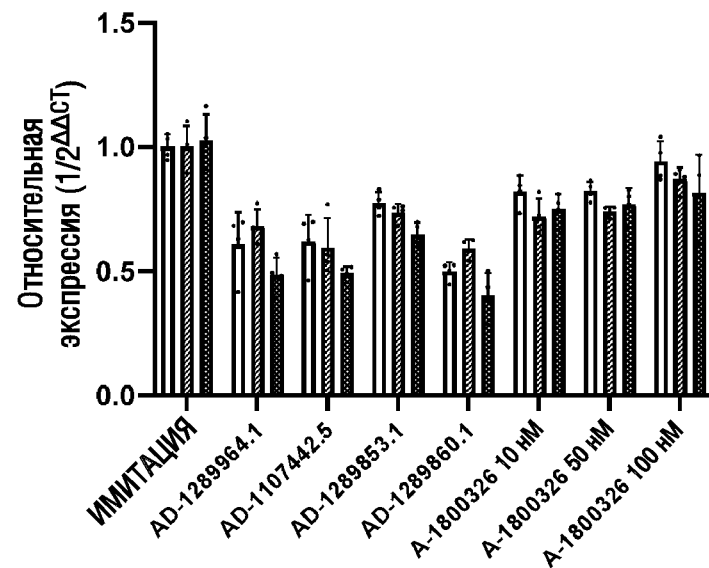
ФИГ.11В



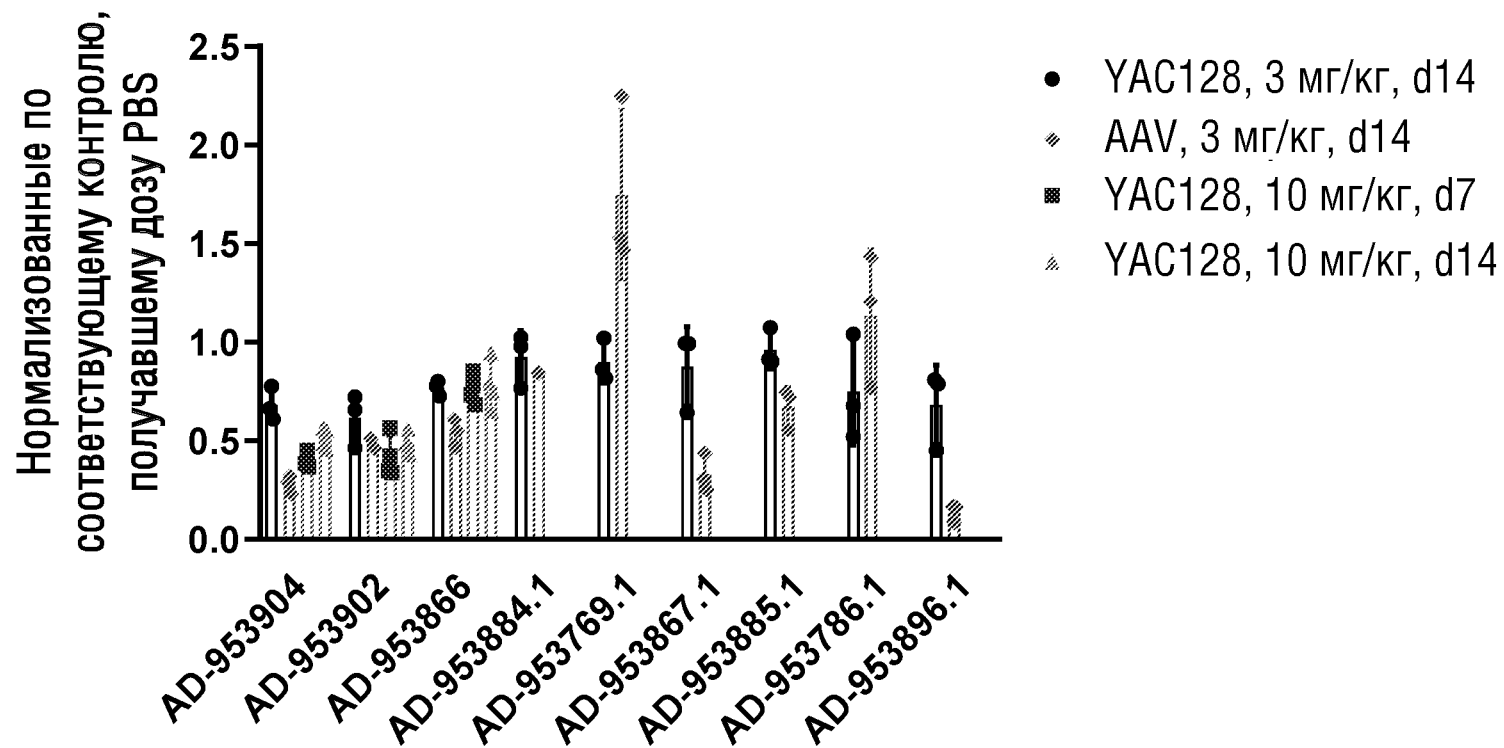
ФИГ.11С



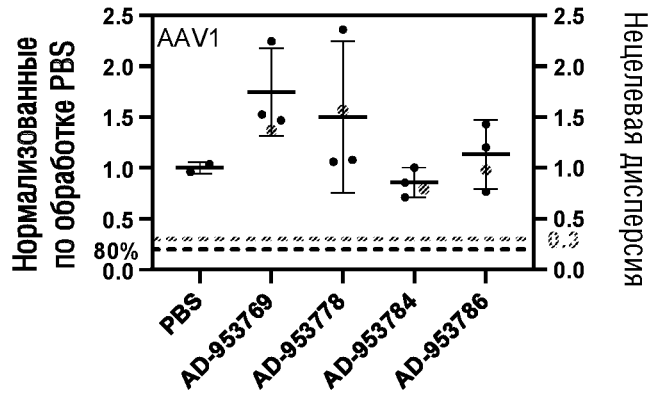
ФИГ.11D



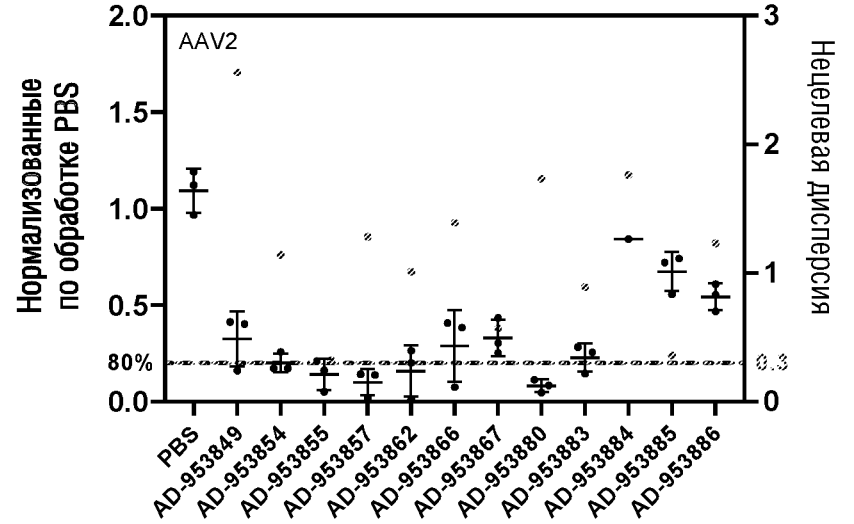
ФИГ.12



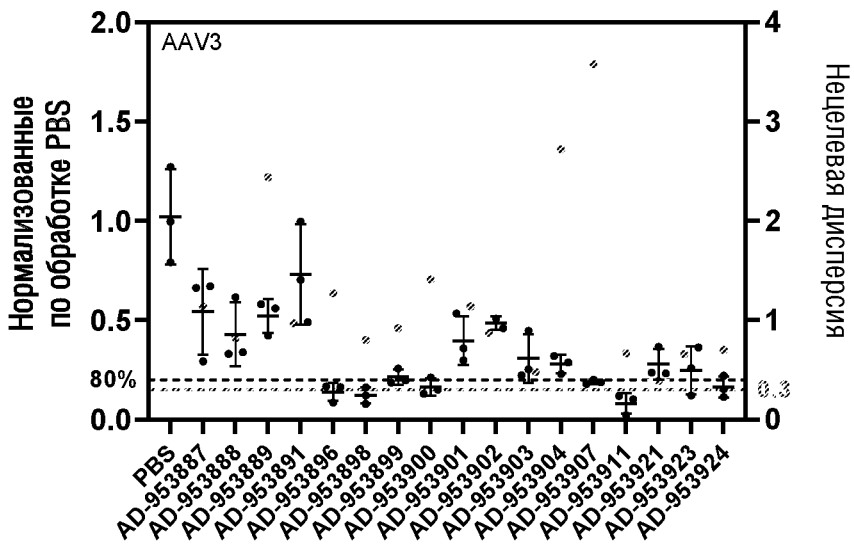
ФИГ.13А



ФИГ.13В



ФИГ.13С



ФИГ.13D

